



Rekomendacja nr 44/2024

z dnia 9 maja 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1.

Uzasadnienie rekomendacji

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż): MCT Oil był już przedmiotem oceny Agencji i uzyskał pozytywną rekomendację wydaną w 2020 r. dla wskazań padaczka lekooporna i deficyt transportera glukozy GLUT-1.

Wyniki wcześniejszej analizy Agencji (raport OT.4311.10.2021) wskazały na istotne statystycznie zmniejszenie liczby napadów padaczkowych w grupie stosującej MCT w diecie ketogennej w porównaniu z grupą stosującą klasyczną dietę ketogenną.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono dwa badania obserwacyjne o niskiej jakości, których wyniki wskazują, że dieta MCT może mieć zastosowanie w redukcji liczby napadów padaczkowych lub zdarzeń nieepileptycznych u pacjentów z padaczką lekooporną i deficytem transportera glukozy GLUT-1.

Uwzględniając dane dotyczące importu omawianej technologii szacuje się, że wielkość populacji docelowej wyniesie ok. kilkadziesiąt osób rocznie (w 2023 r. MCT Oil sprowadzono dla 36 pacjentów w analizowanych wskazaniach), a roczny budżet związany z finansowaniem śsspż MCT Oil utrzyma się na zbliżonym poziomie (ok. 135 tys. zł netto).

Wzięto również pod uwagę, że diety ketogenne są zalecane w leczeniu padaczki, a zalecane produkty obejmują m.in. ocenianą technologię MCT Oil. Ponadto w przypadkach deficytu transportera glukozy GLUT-1 dieta ketogenna stanowi leczenie pierwszego rzutu.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za wystarczające, by uzasadnić dalsze wydawanie zgód na refundację produktu MCT Oil w ocenianych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

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

- MCT Oil, płyn doustny, butelka á 500 ml

we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1.

Problem zdrowotny

Lekooporne napady padaczkowe są często pierwszym objawem deficytu transportera glukozy GLUT-1 (Glut1DS; ang. glucose transporter type 1 deficiency syndrome) i zazwyczaj stanowią główny problem kliniczny u niemowląt i małych dzieci z Glut1DS.

Padaczka (ICD-10: G.40) jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. 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 na padaczkę szacuje się na 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. Padaczka lekooporna dotyka ok. 20-30% chorych.

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1) (ICD-10: G93.4 Encefalopatia, nieokreślona) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, dzięki której glukoza przekracza barierę krew-mózg. Częstość zespołu niedoboru GLUT-1 jest nieznana. Na świecie zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby.

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej oraz opinię eksperta uznano, że komparatorem są inne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające MCT, dostępne w imporcie docelowym, tj. Liquigen (emulsja 50% MCT i 50% woda), preparat złożony MCT Procal (96% MCT) i Betaquik (emulsja tłuszczowa, 20% MCT).

Opis wnioskowanego świadczenia

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil stanowi źródło energii w postępowaniu dietetycznym przy stosowaniu diety ketogennej w leczeniu padaczki odpornej na leczenie. Produkt jest wskazany dla niemowląt, dzieci i dorosłych.

MCT Oil zawiera średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe. W 100 ml produktu znajduje się 95 g tłuszczu w tym:

- kwas heksanowy (C6) - 0,44 g,
- kwas oktanowy (C8) - 52,1 g,
- kwas dekanowy (C10) - 34,6 g,
- kwas dodekanowy (C12) - 0,17 g,
- kwas tetradekanowy (C14) - 0,09 g.

Preparat MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera GLUT-1 był przedmiotem oceny Agencji w 2020 roku i uzyskał pozytywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W analizie klinicznej, będącej aktualizacją poprzedniego opracowania, uwzględniono:

- badanie obserwacyjne z grupą kontrolną porównujące stosowanie diety ketogennej z udziałem MCT (MCTKD) z klasyczną dietą ketogenną (CKD) u 45 pacjentów z padaczką lekooporną (Lowe 2021);
- badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MCT w leczeniu padaczki lekoopornej lub napadowych zdarzeń nie padaczkowych, m.in. wynikających z niedoboru transportera glukozy typu 1 (41 pacjentów) (Schoeler 2021).

Odnalezione badania są dowodami o niskiej jakości.

Skuteczność kliniczna

Lowe 2021

W okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w redukcji liczby napadów padaczkowych pomiędzy grupą stosującą dietę ketogenną z MCT (MCTKD) a grupą kontrolną stosującą klasyczną dietę ketogenną (redukcja napadów $\geq 50\%$: $p=0,52$; redukcja napadów $\geq 90\%$: $p>0,99$).

Nie wykazano również podczas okresu obserwacji istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną w zakresie stężenia glukozy we krwi na czczo oraz zmiany masy ciała.

W grupie badanej MCTKD było istotnie statystycznie mniej dzieci z wysokim poziomem ciał ketonowych w materiale badanym (≥ 8 mmol/l w osoczu lub > 5 mmol/l w surowicy) względem grupy kontrolnej CKD (35,5% dzieci vs 78,6% dzieci, $p = 0,005$).

Schoeler 2021

W okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni u 38% (6/16) dzieci i 50% (8/16) dorosłych osiągnięto $\geq 50\%$ redukcję liczby napadów lub zdarzeń nieepileptycznych (12 tygodniowy okres obserwacji). U jednego dziecka z GLUT1-DS nie wystąpiły żadne zdarzenia napadowe.

Pod koniec okresu obserwacji nie stwierdzono znaczących zmian w podstawowych parametrach biochemicznych (np. poziomie glukozy we krwi) względem wartości wyjściowych.

Większość uczestników wykazywała wzrost poziomu BHB (beta-hydroksymaślanu) w osoczu podczas całego badania [dorośli: wartość wyjściowa: mediana 0,07 mmol/l (zakres 0,05; 0,22 mmol/l) i w 12 miesiącu obserwacji: mediana 0,22 mmol/l (zakres 0,05; 1,13 mmol/l); dzieci: wartość wyjściowa: mediana 0,095 mmol/l (0,05; 1,94 mmol/l) i w 12 miesiącu obserwacji: mediana 0,26 mmol/l (zakres 0,05; 3,02 mmol/l)].

Troje dzieci (17%) i jedna osoba dorosła (7%) miały BHB > 1 mmol/l. U 5 dzieci (28%) i 2 dorosłych (15%) BHB $> 0,5$ mmol/l.

W trakcie dwunastotygodniowego okresu obserwacji u większości pacjentów nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI).

Bezpieczeństwo

Lowe 2021

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną MCTKD a kontrolną CKD w zakresie odsetka pacjentów, u których raportowano działania niepożądane (82,4% vs 60,7%; $p=0,72$).

W obydwu grupach zgłaszano objawy niepożądane takie jak: mdłości/wymioty, ból brzucha, zaparcia oraz biegunka.

Schoeler 2021

Najczęściej zgłaszanymi objawami ze strony przewodu pokarmowego były: wzdęcia/uczucie pełności i zaparcia.

Działania niepożądane niezwiązane z układem pokarmowym (m.in. wahania nastroju, ból gardła, zmęczenie, zmniejszony apetyt) występowały rzadko (25 zgłoszeń), a większość (72%) miała łagodne nasilenie.

Ulotka produktu MCT Oil (Nutricia)

Producent zaznacza, że produkt MCT Oil nie może być wyłącznym źródłem pożywienia, a jedynie dodatkiem do diety (zawiera wyłącznie tłuszcze). Nie może być podawany dożylnie. MCT Oil należy wprowadzać do diety powoli i stopniowo, gdyż zbyt duża ilość wchłonięta jednorazowo może spowodować wymioty lub biegunkę.

Ograniczenia analizy

Brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania produktu MCT Oil (wyniki jednego z badań odnoszą się do produktu K.Vita, w drugim badaniu nie podano nazwy stosowanego produktu).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY.

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Szacowana cena za opakowanie produktu MCT Oil wynosi: 265,64 zł.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2023 roku roku pozytywnie rozpatrzono 53 wnioski na refundację produktu MCT Oli, z czego:

- 28 wniosków dotyczyło 22 pacjentów we wskazaniu padaczka lekooporna (zrefundowano 224 opakowania na łączną kwotę 59 503 zł netto),
- 25 wniosków dotyczyło 14 pacjentów z deficytem transportera glukozy GLUT-1 (zrefundowano 280 opakowań na łączną kwotę 74 379 zł netto).

Śsspż MCT Oil stosowany jest jako uzupełnienie diety u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie. Tym samym utrudnione jest wiarygodne oszacowanie kosztu miesięcznej i rocznej terapii na pacjenta.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826.)

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Na podstawie danych MZ przyjęto, że wielkość populacji docelowej będzie wynosić kilkadziesiąt osób w ciągu roku (w 2023 r. MCT Oil sprowadzono w analizowanych wskazaniach dla 36 pacjentów).

Przy założeniu, że kwalifikacja do leczenia dietetycznego z użyciem MCT Oil nie ulegnie zmianie, w przypadku utrzymania dostępności śsspż MCT Oil koszty ponoszone przez płatnika publicznego najprawdopodobniej utrzymają się na zbliżonym poziomie ok. 135 tys. zł rocznie netto.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania dietetycznego u dzieci z padaczką oporną na leczenie oraz z deficytem transportera glukozy GLUT-1 (NICE 2022, SIGN 2021, Boon 2020, UHL 2022, BIMDG 2020).

Odnalezione wytyczne wskazują, że:

- u pacjentów, u których napady padaczkowe nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych należy rozważyć jako opcję leczenia dietę ketogenną (NICE 2022, Boon 2020),
- dieta ketogenna stanowi leczenie pierwszego rzutu w deficycie transportera glukozy GLUT-1. (Boon 2020). Zaleca się wprowadzenie jej jak najszybciej po diagnozie (SIGN 2021; rekomendacja silna),
- MCT może być stosowany we wszystkich typach diet ketogenicznych. Źródło MCT powinno być wprowadzane do diety stopniowo przez około 5-7 dni (UHL 2022),
- Diety ketogenne są rekomendowane w leczeniu padaczki a zalecane produkty obejmują m.in.: KetoCal 2,5:1, MCT Oil, Liquigen, MCT procal, Betaquik (BIMDG 2020).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.1450.2023.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 42/2024 z dnia 29 kwietnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1.

Piśmiennictwo

1. Raport nr WS.4211.8.2024 MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2024 z dnia 29 kwietnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1