



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**MCT Oil we wskazaniach:
padaczka lekooporna,
deficyt transportera glukozy GLUT-1**
**Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
dalszego wydawania zgody na refundację**

Nr: WS.4211.8.2024

(Aneks do opracowania nr:
OT.4311.10.2020)

Data ukończenia: 24 kwietnia 2024 r.

Wykaz skrótów

AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
C10	Kwas dekanowy
C8	Kwas oktanowy
CKD	Klasyczna dieta ketogenna (ang. classic ketogenic diet)
Glut1DS	Deficyt transportera glukozy GLUT-1 (ang. glucose transporter type 1 deficiency syndrome)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
LCT	Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe
MCT	Średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe
MCTKD	Dieta ketogenna z średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (ang. medium-chain triglyceride ketogenic diet)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Raport nr OT.4311.10.2020	Opracowanie AOTMiT Nr OT.4311.10.2020. MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1
Rekomendacja nr 11/2020	Rekomendacja nr 71/2020 z dnia 13 października 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1
Stanowisko nr 71/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2020 z dnia 5 października 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna w deficycie transportera GLUT-1
Śsspż	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o bezpieczeństwie żywności i żywienia 2006	Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2023, z póź. zm.)

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), art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.)¹ i art. 35a 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 z późn. zm.)².

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 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) i art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.)¹ i art. 35a 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 z późn. zm.)².

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 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) i art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.)¹ i art. 35a 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 z późn. zm.)².

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 – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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 z późn. zm.)

²podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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 z późn. zm.)

1. Spis treści

1. Spis treści	4
2. Podstawowe informacje o zleceniu	5
3. Streszczenie raportu	6
4. Przedmiot i historia zlecenia	9
4.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia.....	9
5. Problem decyzyjny	11
5.1. Problem zdrowotny	11
5.1.1. Padaczka lekooporna.....	11
5.1.2. Deficyt transportera glukozy GLUT-1	13
5.2. Oceniana technologia medyczna.....	14
5.3. Technologie alternatywne.....	14
5.4. Preparaty olei MCT dostępne na rynku polskim	15
5.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	15
5.6. Opinie ekspertów klinicznych.....	20
6. Rekomendacje kliniczne	21
7. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	23
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	23
7.2. Opis badań włączonych do analizy.....	23
7.2.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	24
7.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	28
7.4. Ograniczenia badań i analizy.....	28
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	29
9. Źródła	30
10. Załączniki	31
10.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	31

2. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)

24.01.2024

i znak pisma zlecającego

PLD.45341.1450.2023.1.AB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn doustny, butelka à 500 ml, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2023 r. poz. 1859 z późn. zm).

Typ zlecenia: 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 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:

- MCT Oil, płyn doustny, butelka à 500 ml

Do finansowania we wskazaniach:

- padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1

3. Streszczenie raportu

Problem decyzyjny

Celem opracowania jest ocena zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz): MCT Oil, płyn doustny we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1.

Produkt MCT Oil w ww. wskazaniach był już przedmiotem analizy Agencji w 2020 roku (OT.4311.10.2020) i otrzymał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 71/2020) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT (nr 11/2020). Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację wcześniejszego opracowania Agencji (OT.4311.10.2020) w zakresie wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów skuteczności i bezpieczeństwa stosowania średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) u pacjentów z padaczką lekooporną i deficytem transportera glukozy GLUT-1.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu Ministra Zdrowia w 2023 roku pozytywnie rozpatrzono 53 wnioski na refundację 504 opakowań produktu MCT Oli (dla 22 pacjentów z padaczką lekooporną i 14 z deficytem transportera glukozy GLUT-1) o łącznej wartości 133 883 zł netto.

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 problemem klinicznym u niemowląt i małych dzieci z Glut1DS (Klepper 2020).

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, ale na świecie zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby.

Oceniana technologia medyczna i technologie alternatywne

Środek spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, produkt MCT Oil zawiera średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe tj. olej kokosowy i/lub olej z ziaren palmowych (95 g na 100 ml). Zgodnie ze wskazaniem stosowany jest jako źródło energii w postępowaniu dietetycznym przy stosowaniu diety ketogennej w leczeniu padaczki odpornej na leczenie u niemowląt, dzieci i dorosłych.

W ramach importu docelowego dostępne są zbliżone do MCT Oil pod względem składu śsspz tj: Liquigen (emulsja 50% MCT i 50% woda), preparat złożony MCT Procal (96% MCT) i Betaquik (emulsja tłuszczowa, 20% MCT).

Śsspz zawierający MCT finansowany obecnie w ramach refundacji aptecznej tj. Bebilon pepti MCT (refundacja we wskazaniu: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe) nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji ze względu na odmienny skład i przeznaczenie (mieszanka dla niemowląt).

Na rynku Polskim dostępne są również suplementy diety zawierające w swoim składzie olej MCT. Mając jednak na uwadze, że w przeciwieństwie do śsspz suplementy diety nie mają wskazań do zastosowania w chorobie oraz że zgodnie z art. 10 ustawy o refundacji leków (Dz.U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) nie przewiduje się refundacji suplementów diety, nie stanowią one technologii alternatywnej dla produktu MCT Oil.

Wytyczne kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w ramach prac aktualizacyjnych odnaleziono pięć wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do leczenia padaczki lekoopornej oraz zespołów padaczkowych. 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 ketogennych; 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).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu systematycznego dowodów naukowych odnaleziono dwa niskiej jakości badania pierwotne: 1) badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Lowe 2021) porównujące stosowanie diety ketogennej z udziałem MCT (MCTKD) w porównaniu z klasyczną dietą ketogenną (CKD) w padaczce lekoopornej (17 pacjentów vs. 28 pacjentów) oraz 2) badanie jednoramienne (Schoeler 2021) 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).

Wyniki wcześniejszej analizy Agencji OT.4311.10.2021 wskazały na istotne statystycznie zmniejszenie liczby napadów padaczkowych w grupie stosującej MCT w diecie ketogennej w porównaniu grupą stosującą z klasyczną dietę ketogenną. Wyniki nowo odnalezionych badań potwierdzają, że dieta MCT może mieć zastosowanie w przedmiotowych wskazaniach:

- Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w redukcji liczby napadów padaczkowych pomiędzy MCTKD a CKD w sześciomiesięcznym okresie obserwacji (redukcja liczby napadów $\geq 50\%$: $p=0,52$; redukcja napadów $\geq 90\%$: $p>0,99$; Lowe 2021).
- Przyjmowanie oleju MCT w porównaniu ze stanem początkowym spowodowało redukcję napadów padaczkowych lub zdarzeń nieepileptycznych o $\geq 50\%$ u 38% (6/16) dzieci i 50% (8/16) dorosłych w biorących udział w badaniu jednoramiennym (okres obserwacji = 12 tygodni; Schoeler 2021).
- Wysokie stężenie ciał ketonowych (≥ 8 mmol/l w moczu/ > 5 mmol/l, w osoczu) obserwowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie MCTKD w porównaniu z grupą CKD (35,5% dzieci vs. 78,6% dzieci, $p=0,005$; okres obserwacji = 6 miesięcy; Lowe 2021).
- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną stosującą MCTKD a kontrolną stosującą CKD w odsetku 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 biegunkę (okres obserwacji = 6 miesięcy; Lowe 2021). Objawy ze strony układu pokarmowego były również najliczniej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniu Schoeler 2021 (okres obserwacji = 12 tygodni).
- Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania produktu MCT Oil firmy Nutricia (wyniki jednego z badań odnoszą się do produktu K.Vita, w drugim badaniu nie podano nazwy stosowanego produktu).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W 2023 roku pozytywnie rozpatrzono 53 wnioski na refundację produktu MCT Oli, z czego 28 wniosków dotyczyło 22 pacjentów z padaczką lekooporną (zrefundowano 224 opakowania na łączną kwotę 59 503 zł netto) a 25 wniosków dotyczyło 14 pacjentów z deficytem transportera glukozy GLUT-1 (zrefundowano 280 opakowań na łączną kwotę 74 379 zł netto).

Odstąpiono od przeprowadzenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego z uwagi na istotne ograniczenia w oszacowaniu wielkości populacji docelowej oraz dawkowaniu MCT Oil, które zależne jest m.in. od wieku (masy ciała) 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 (tj. ok. 135 tys. zł netto rocznie).

Wnioski

- Dietę ketogenną rozważa się jako opcję leczenia u pacjentów, u których napady padaczkowe nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych.
- Wyniki wcześniejszej analizy Agencji wskazały na istotne statystycznie zmniejszenie liczby napadów padaczkowych w grupie stosującej MCT w diecie ketogennej w porównaniu grupą stosującą z klasyczną dietę ketogenną. Wyniki nowo odnalezionych badań potwierdzają, że dieta MCT może mieć zastosowanie w przedmiotowych wskazaniach.
- Przyjmując założenie, 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 i wyniosą ok 135 tys. zł netto.

4. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 24.01.2024 r., znak: PLD.45341.1450.2023.1.AB, Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż): MCT Oil, płyn doustny we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1. W piśmie wskazano, iż ww. produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2023 r. poz. 1859, z późn. zm.).

Śsspż MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1 był już przedmiotem analizy Agencji w 2020 roku (raport nr OT.4311.10.2020) i otrzymał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (Stanowisko nr 71/2020) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 11/2020). Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację wcześniejszego opracowania Agencji nr OT.4311.10.2020 i ma na celu przedstawienie m.in. najnowszych wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) w ww. wskazaniach.

4.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

W treści zlecenia MZ zawarto informacje dla obu wskazań (padaczka lekooporna i deficyt transportera glukozy GLUT-1) w zakresie: liczebności populacji, pozytywnie rozpatrzonych wniosków, ilości opakowań z wydaną zgodą na refundację oraz kwot, na jakie wydano zgody refundacyjne związane ze sprowadzaniem MCT Oil w 2023 r. w ramach procedury importu docelowego. Wymienione zostały również inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego śsspż dla apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 265,64 zł za opakowanie 500 ml (dane nt. ceny śsspż pochodzą z raportu z ZSMOPL z 12 stycznia 2024 r.);

W 2023 roku pozytywnie rozpatrzono 53 wnioski na refundację produktu MCT Oli, z czego:

- 28 wniosków dotyczyło 22 pacjentów we wskazaniu padaczki lekoopornej (zrefundowano 224 opakowania na łączną kwotę 59 503,36 zł netto),
- 25 wniosków dotyczyło 14 pacjentów z deficytem transportera glukozy GLUT-1 (zrefundowano 280 opakowań na łączną kwotę 74 379,20 zł netto).

W zleceniu MZ przedstawiono również informacje, że w analizowanych wskazaniach, w ramach importu docelowego w 2023 r. sprowadzano także inne produkty, tj. Ospolot, Inovelon, Fycompa, Synacthen, Lipistart, Liquigen, Friuti Vits, K.Yo, BetaQuik, MCT Procal. Nie podano jednak informacji o liczbie sprowadzonych opakowań oraz o liczbie pacjentów stosujących ww. śsspż. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Zestawienie danych z 2023 r. dotyczące refundacji w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil

Wskazanie	Liczba pacjentów	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota netto refundacji [zł]	Inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w analizowanym wskazaniu
Padaczka lekooporna	22	28	224	59 503,36	Ospolot, Inovelon, Fycompa, Synacthen, Lipistart, Liquigen, Friuti Vits, K.Yo
Deficyt transportera glukozy GLUT-1	14	25	280	74 379,20	K. Yo, BetaQuik, MCT Procal, Liquigen, Friuti Vits
Łącznie	36	53	504	133 882,56	

Korespondencja z ekspertami

Wystąpiono do trzech ekspertów klinicznych z dziedziny chorób pediatrii metabolicznej oraz jednego eksperta z dziedziny neurologii dziecięcej:

- dr hab. n.med. Jolanta Sykut-Cegielska, prof. IMiD - Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej, Kierownik Kliniki Wrodzonych Wad Metabolizmu Instytutu Matki i Dziecka,
- prof. dr hab. n.med. Justyna Paprocka - Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,
- prof. dr hab. n.med. Jolanta Wierzba - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej, Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańskim Uniwersytecie Medycznego,
- dr n. med. Joanna Taybert - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej, Zastępca Kierownika Kliniki Wrodzonych Wad Metabolizmu Instytutu Matki i Dziecka.

Do dnia przekazania opracowania analitycznego nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

5. Problem decyzyjny

5.1. Problem zdrowotny

Przedmiotem zlecenie Ministra Zdrowia jest ocena zasadności refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil w dwóch wskazaniach tj.: padaczka lekooporna i deficyt transportera glukozy GLUT-1. Należy jednak mieć na uwadze częściowe pokrywanie się ww. wskazań. Lekooporne napady padaczkowe są często pierwszym objawem deficytu transportera glukozy GLUT-1 (Glut1DS; ang. glucose transporter type 1 deficiency syndrome) i zazwyczaj stanowią główny problemem klinicznym u niemowląt i małych dzieci z Glut1DS (Klepper 2020).

5.1.1. Padaczka lekooporna

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:

- ≥ 2 nieprovokowane lub odruchowe napady padaczkowe, występujące w odstępie >24 h,
- 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),
- 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 międzynapadowego 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 (Szczeklik 2017, PTN 2016, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen).

Obraz kliniczny

Objawy padaczki zależą od obszaru mózgu, w którym występują nieprawidłowe wyładowania bioelektryczne. Padaczka jest zazwyczaj utożsamiana z drgawkami (tzw. napadem grand mal; toniczno-kloniczym). Objawy ww. napadu obejmują: utratę przytomności, wyprężenie ciała, a następnie drgawki, sinicę, „pianę z ust”, przygryzienie

języka, niekiedy bezwiedne oddanie moczu. Napad padaczkowy trwa krótko (ok. 2-3 minuty, niekiedy kilkanaście sekund). Po napadzie pacjent może być senny, zmęczony, może odczuwać ból mięśni i/lub głowy.

Napady padaczkowe mogą mieć również postać napadów mioklonicznych, obejmujących drgawki kończyn górnych, rzadziej dolnych, bez utraty świadomości, powodujące upuszczanie trzymanyh w rękę przedmiotów lub upadek, występujące często rano, po obudzeniu lub pod wpływem bodźców świetlnych. U części pacjentów podczas napadów nie występują drgawki, tylko brak lub utrudnienie kontaktu z otoczeniem. Są to napady nieświadomości lub częściowe złożone. Napady nieświadomości występują częściej u dzieci (pacjent nie reaguje na kierowane do niego słowa, po kilku- kilkunastu sekundach wraca do wykonywanej poprzednio czynności. W trakcie napadu częściowego złożonego pacjent nie nawiązuje kontaktu przez około 2-3 minuty, najczęściej ma otwarte oczy, mogą występować tak zwane automatyzmy, czyli czynności wykonywane automatycznie (np. mlaskanie, przełykanie śliny, skubanie ubrania, rozpinanie guzików). (Bosak 2017)

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**. (Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen).

Epidemiologia

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys. mieszkańców, a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. Padaczka lekooporna ok. 20-30% chorych. Częstość padaczki i zespołów padaczkowych wynosi od 5,3 do 8,8 na 1 000 dzieci poniżej 13 r.ż.. 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 (Szczeklik 2014, PTN 2016; PGE 2014, Steinborn 2008, Józwiak-Kotulska 2010, 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 (PTN 2016, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen).

Rokowanie

Następstwami opornej 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 uchwytne go powodu – tzw. nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ok. 10%). Największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopanowanymi napadami (Pierzchała 2010, Szczeklik 2014, 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 pacjenta i jego opiekunów (rodziców). Kluczową kwestią jest właściwy wybór leku. 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, topiramát 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 (Szczeklik 2017, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen).

5.1.2. 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 (Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen).

Epidemiologia

Częstość zespołu niedoboru GLUT-1 jest nieznana, ale zgłoszono kilkadziesiąt przypadków tej choroby. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt (Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen).

Etiologia i patogeneza

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 (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 (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 (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 ketogeniczną. Dieta ketogeniczna 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 (Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen).

5.2. Oceniana technologia medyczna

Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu, postać i dawka	MCT Oil
Skład	Średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (olej kokosowy i/lub olej palmowy), 100 ml produktu zawiera 95 g tłuszczu w tym: <ul style="list-style-type: none"> • kwas heksanowy (C6) - 0,44 g • kwas oktanowy (C8) - 52,1 g • kwas dekanowy (C10) - 34,6 g • kwas dodekanowy (C12) - 0,17 g • tetradekanowy (C14) - 0,09 g
Wskazania	Jako źródło energii w postępowaniu dietetycznym przy stosowaniu diety ketogenicznej w leczeniu padaczki odpornej na leczenie. Odpowiedni dla niemowląt, dzieci i dorosłych.
Droga podania	Doustna
Dawkowanie	Nie podawać całodzienną dawkę Oleju MCT jednorazowo, najlepiej podzielić ją na poszczególne posiłki. Podawanie rozpocząć od małej porcji, powoli zwiększając do dawki docelowej. Może być dodawany do posiłków lub płynów. Najlepiej dodawać do gotowej porcji tuż przed jej podaniem (bez smażenia i podgrzewania w wysokiej temperaturze). Po otwarciu przechowywać w lodówce i zużyć w ciągu 1 miesiąca.
Przeciwwskazania	Nie może stanowić wyłącznego źródła energii
Podmiot odpowiedzialny	Nutricia

Źródła: <https://akademianutricia.pl/pdf/produkty/Karta-produktu-MCT-Oil.pdf>, <https://www.nutricia.com/products/epilepsy/mct-oil.html#accordion-c0ba38af9c-item-9cd121ae1d>, <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/mct-oil.html#accordion-8884a96263-item-be0b32a2df> (data dostępu 17.04.2024 r.)

5.3. Technologie alternatywne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dla MCT Oil dokonano na podstawie wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

W raporcie OT.4311.10.2021 jako alternatywne technologie medyczne mające zastosowanie w padaczce lekoopornej i w deficycie transportera glukozy GLUT-1 zostały wskazane inne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające MCT, takie jak: Betaquik, Liquigen i MCT Procal.

Jako alternatywne technologie medyczne mające zastosowanie w deficycie transportera glukozy GLUT-1 zostały wskazane również postępowania dietetyczne tj. modyfikowana dieta Atkinsa z udziałem kwasów MCT, wariant diety ketogenicznej z udziałem MCT.

Dodatkowo w treści zlecenia MZ wskazane zostały preparaty:

- stosowane w obu analizowanych wskazaniach: Liquigen, Friuti Vits, K.Yo
- stosowane w padaczce lekoopornej: Ospolot, Inovelon, Fycompa, Synacthen, Lipistart,

- stosowane w deficycie transportera glukozy GLUT-1: BetaQuik, MCT Procal, Liquigen.

Z ww. zbliżone do MCT Oil (100% MCT) pod względem składu są jedynie śsspz tj: Liquigen (emulsja 50% MCT i 50% woda), preparat złożony MCT Procal (96% MCT) i Betaquik (emulsja tłuszczowa, 20% MCT) które sprowadzane są w ramach importu docelowego i były już przedmiotem oceny Agencji w analizowanych wskazaniach.

Śsspz zawierający MCT finansowany obecnie w ramach refundacji aptecznej tj. Bebilon pepti MCT (refundacja we wskazaniu: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe) nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji ze względu na odmienny skład i przeznaczenie (mieszanka dla niemowląt).

Tabela 3. Zawartość MCT w wybranych śsspz

Produkt	Zawartość tłuszczu (g), w tym zawartość MCT (%)	Zawartość MCT (g) w 1 porcji produktu
MCT Oil ^a	95g/100ml (100% MCT)	14g na łyżkę stołową
Liquigen ^a	50g/100ml (96% MCT)	13,5g / 30ml
MCT Procal ^b	63,5g/100g (96% MCT)	10g na 16g proszku (16g = 1 saszetka)
Betaquik ^b	21g/100g (20% MCT)	20g/100g produktu (dawka maksymalna jednorazowo)

Źródło: Raport nr OT.4331.1.2020 Liquigen.

Skróty: ^a Nutricia North America, Rockville USA; ^b Vitafo International Ltd (Nestlé Health Science Company)

5.4. Preparaty olei MCT dostępne na rynku polskim

Suplement diety jest to środek spożywczy będący skoncentrowanym źródłem witamin lub składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny, z wyłączeniem produktów posiadających właściwości produktu leczniczego. Jest on stosowany w celu uzupełnienia normalnej diety. Niedopuszczalne jest deklarowanie jego jakiegokolwiek działania leczniczego. Ponad to nie ma obowiązku zamieszczania na opakowaniu suplementu diety lub w dołączonych do opakowania ulotkach, informacji o potencjalnych interakcjach z lekami oraz działaniach niepożądanych produktu (Ustawa o bezpieczeństwie żywności i żywienia 2006).

Na rynku Polskim dostępne są suplementy diety zawierające w swoim składzie olej MCT m.in. Ostrovit mct oil 500 ml.

Środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego jest środek spożywczy, który ze względu na specjalny skład lub sposób przygotowania wyraźnie różni się od środków spożywczych powszechnie spożywanych i zgodnie z informacją zamieszczoną na opakowaniu jest wprowadzany do obrotu z przeznaczeniem do zaspokajania szczególnych potrzeb żywieniowych:

- osób, których procesy trawienia i metabolizmu są zachwiane lub osób, które ze względu na specjalny stan fizjologiczny mogą odnieść szczególne korzyści z kontrolowanego spożycia określonych substancji zawartych w żywności,
- zdrowych niemowląt i małych dzieci w wieku od roku do 3 lat.

Śsspz mogą być składnikiem postępowania dietetycznego, które niejednokrotnie prowadzi się w ramach leczenia. (Ustawa o bezpieczeństwie żywności i żywienia 2006).

Zgodnie z powyższym wynika, iż głównym czynnikiem różnicującym suplement diety oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego jest wskazanie do zastosowania w chorobie. Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z art. 10 ustawy o refundacji leków (Dz.U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) nie przewiduje się refundacji suplementów diety.

5.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

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 (Stanowisko RP nr 71/2020), jak i rekomendację Prezesa Agencji (Rekomendacja nr 71/2020).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w 2023 roku pozytywnie rozpatrzono 28 wniosków o refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil dla pacjentów z padaczką lekooporną (import docelowy 224 opakowań) oraz 25 wniosków dla pacjentów z deficytem GLUT-1 (import docelowy 280 opakowań).

Ponad to przedmiotem oceny Agencji były również inne śsspż zawierające średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe stosowane u pacjentów w ww. wskazaniach (tj. MCT Procal, Liquigen i Betaquik).

Rekomendacje Prezesa oraz Stanowiska Rady Przejrzystości w zakresie refundacji ww. produktów we wskazaniach: deficyt transportera glukozy GLUT-1 zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego o zbliżonym składzie stosowanych w analizowanych wskazaniach

Rok/Nr BIP	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Decyzja
MCT Oil		
2020 BIP: 150/2020	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2020 z dnia 5 października 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna w deficycie transportera GLUT-1</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml, we wskazaniach: padaczka lekooporna w deficycie transportera GLUT-1.</p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jest to jedyne skuteczne leczenie w padaczce towarzyszącej tej rzadkiej chorobie. • Wszystkie wytyczne rekomendują dietę ketogenną w tym wskazaniu. • Małe obciążenie dla budżetu. <p>Rekomendacja nr 71/2020 z dnia 13 października 2020 r. Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (Martin-McGill 2020), do którego włączono m.in. dwa badania RCT (Lambrechts 2017, Neal 2008), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. medium chain triglicerydes, MCT) w połączeniu z klasyczną dietą ketogeniczną (ang. ketogenic diet, KD) (MCT KD) w porównaniu z tzw. care as usual (CAU). (...) Wyniki odnalezionych dowodów naukowych, sugerują, że stosowanie produktów zawierających MCT, jako uzupełnienie diety ketogenicznej, pozytywnie wpływa na rozwój pacjentów oraz ograniczenie objawów bądź powikłań choroby. W badaniu Lambrechts 2017 po 4 miesiącach obserwacji u 10% (3/29) pacjentów z grupy MCT KD odnotowano brak napadów padaczkowych, a u 34% (10/29) odnotowano ich redukcję (o ≥50%). Natomiast w grupie kontrolnej (CAU) zarówno brak napadów, jak i ich redukcję odnotowano u 7% (2/28) pacjentów.(...)</p> <p>W rekomendacji Międzynarodowej Grupy Roboczej Glut1DS wskazano, że dieta ketogeniczna jest leczeniem z wyboru w przypadku niedoboru transportera GLUT-1. Z kolei zgodnie z wytycznymi IKDSG 2018 dieta ketogeniczna powinna być zastosowana jak najwcześniej w takich schorzeniach jak: deficyt transportera glukozy GLUT-1, padaczka z napadami mioklonicznie-atonicznymi, jako przykładowe źródło MCT wymieniono MCT Oil. Brytyjskie wytyczne BDA 2015, NICE 2012 i UHL 2017, wskazują, że dieta ketogeniczna jest leczeniem pierwszej linii w przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1, stosowana jest też przy padaczce lekoopornej. Źródłem kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha powinny być preparaty takie jak Liquigen lub MCT Oil, przy czym wytyczne UHL 2017 wskazują Liquigen jako bardziej uniwersalny w zastosowaniu w porównaniu do MCT Oil.</p>	Pozytywna
MCT Procal		
2023 BIP: 136/2022	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2023 z dnia 13 marca 2023 roku w sprawie zasadności wydawania 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>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. Uzasadnienie: 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. Badanie Alsahlawi 2022</p>	Pozytywna

Rok/Nr BIP	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Decyzja
	<p>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>Rekomendacja nr 25/2023 z dnia 27 marca 2023 r. Prezesa AOTMiT w sprawie oceny 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>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. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, suplementacja średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT) jest zalecana u pacjentów z zaburzeniami utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. 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. 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>2019 BIP: 88/2019</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego MCT procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego MCT procal, proszek, saszetka à 16 g, we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1. (...)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania MCT procal. Odnaleziono 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>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 53/2019 z dnia 18 lipca 2019 r. w sprawie zasadności wydania zgodny na redundancję środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MCT procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria glutarowa</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal, proszek, saszetka à 16 g, we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W jednoosrodkowym, 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>Odnaleziono 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>Pozytywna</p>
Liquigen		
<p>2023 BIP: 120/2023</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p>	<p>Pozytywna</p>

Rok/Nr BIP	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Decyzja
	<ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Rekomendacja nr 123/2023 z dnia 21 listopada 2023 r. Prezesa AOTMiT w sprawie oceny 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.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, suplementacja średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT) jest zalecana u pacjentów z zaburzeniami utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Wytyczne w odniesieniu do schorzeń, w których występuje epilepsja zalecają stosowanie diety ketogenicznej. Według wytycznych BDA 2015 suplementacja MCT może być też stosowana przy zaburzeniach wchłaniania tłuszczów, m.in. naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego</p>	
<p>2020 BIP: 2/2020</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2020 z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację 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.</p> <p>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, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.</p> <p><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 naczyniakowatość 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 naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 26/2020 z dnia 27 marca 2020 r. w sprawie zasadności wydania zgodny na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego</p> <p>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, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Suplementacja MCT jest standardowym postępowaniem przy zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych (LCHAD, VLCAD) według polskich Zaleceń dietetycznych 2020, międzynarodowych wytycznych Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) 2019 i brytyjskich BDA 2015. W wytycznych jako jedno ze źródeł MCT wymienia się Liquigen.</p> <p>Według brytyjskich wytycznych BDA 2015 suplementacja MCT może być też stosowana przy zaburzeniach wchłaniania tłuszczów (m.in. naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego).</p>	<p>Pozytywna</p>
Betaquik		
<p>2022 BIP: 32/2022</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2022 z dnia 30 maja 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Betaquik we wskazaniach: deficyt transportera glukozy GLUT-1, padaczka lekooporna</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Betaquik, emulsja doustna we wskazaniach: deficyt transportera glukozy GLUT-1, padaczka lekooporna.</p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie diety ketogenicznej jest uznanym sposobem leczenia padaczki lekoopornej oraz deficytu transportera glukozy GLUT-1. Minimalny wpływ na budżet płatnika publicznego. 	<p>Pozytywna</p>

Rok/Nr BIP	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Decyzja
	<p>Rekomendacja nr 55/2022 z dnia 3 czerwca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Betaquik we wskazaniach: deficyt transportera glukozy GLUT-1; padaczka lekooporna</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Betaquik, emulsja tłuszczowa - 225 ml, butelka, we wskazaniach: deficyt transportera glukozy GLUT-1; padaczka lekooporna.</p> <p>Uzasadnienie: Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie diety ketogenicznej w padaczce odpornej na leczenie jako alternatywną opcję leczenia. (...). Podsumowując wyniki w zakresie skuteczności wskazują, że u pacjentów z padaczką lekooporną stosujących produkty bogate w MCT wykazano >50% redukcję liczby napadów padaczkowych po 12 tyg. terapii odpowiednio u 45% dorosłych w badaniu Borges 2019 oraz Rekomendacja nr 55/2022 Prezesa AOTMiT z dnia 3 czerwca 2022 r. 2 38% dzieci i 50% dorosłych w badaniu Schoeler 2021. Ponadto w badaniu Schoeler 2021 podano informację, że spośród 6/11 pacjentów, u których stwierdzono >40% zmniejszenie liczby napadów podczas leczenia MCT, u 5 nastąpiło zwiększenie liczby napadów po zaprzestaniu leczenia. W badaniu Lambrechts 2015 po 6 miesiącach leczenia zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych o >50% odnotowano u 13% pacjentów, a po 24 miesiącach u 2% pacjentów. W badaniu Lambrechts 2015 oceniono także nasilenie drgawek w skali NHS3. U większości pacjentów (50-86% w zależności od okresu obserwacji) zmniejszenie nasilenia dotyczyło najcięższego typu drgawek(...)</p> <p>Oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego, z którego wynika, że roczny koszt stosowania ŚSSPŻ Betaquik u jednego pacjenta wynosi ponad 6,9 tys. zł, natomiast roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej (7 pacjentów) to ok. 48,32 tys. zł.</p>	

5.6. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono do trzech ekspertów klinicznych z dziedziny chorób pediatrii metabolicznej oraz jednego eksperta z dziedziny neurologii dziecięcej celem pozyskania informacji niezbędnych w toku realizacji zlecenia tj.:

- dr hab. n.med. Jolanta Sykut-Cegielska, prof. IMiD - Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej, Kierownik Kliniki Wrodzonych Wad Metabolizmu Instytutu Matki i Dziecka,
- prof. dr hab. n.med. Justyna Paprocka - Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,
- prof. dr hab. n.med. Jolanta Wierzba - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej, Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym,
- dr n. med. Joanna Taybert - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej, Zastępca Kierownika Kliniki Wrodzonych Wad Metabolizmu Instytutu Matki i Dziecka.

Do dnia przekazania opracowania analitycznego nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów klinicznych.

6. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 01-03.04.2024 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 (<https://www.nice.org.uk/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- The Ministry of Health of New Zealand (<https://www.health.govt.nz/>)
- 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: epilepsia, refractory, drug-resistant, deficyt GLUT-1 ketogenic diet, MCT. Odnaleziono wytyczne kliniczne opublikowane przez pięć instytucji.

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).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
SIGN 2021 (Szkocja) Konflikt interesów: brak informacji	Deficyt transportera glukozy GLUT-1: Zalecana jest dieta ketogeniczna, która powinna zostać wprowadzona jak najszybciej po diagnozie (rekomendacja silna). *Dieta ketogeniczna powinna być stosowana przez całe życie <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> <i>silne – interwencje powinny być zastosowane, eksperci są przekonani, że w większości przypadków interwencja przyniesie więcej pożytku niż szkody; warunkowe – zaleca się rozważenie zastosowania interwencji, prawdopodobnie przyniesie więcej pożytku niż szkody</i> * zalecana praktyka oparta na doświadczeniu ekspertów
NICE 2022 (zaktualizowane w 2023) (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji	Wytyczne dotyczą postępowania w padaczce i zespołach padaczkowych (u dzieci i dorosłych). Dietę ketogeniczną należy rozważyć u dzieci i młodzieży, u których napady padaczkowe nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych. Dieta ketogeniczna (np. deficyt transportera glukozy GLUT-1, epilepsja związana z niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej). <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</u>
UHL 2022 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji	Postępowanie dietetyczne u dzieci z padaczką oporną na leczenie stosujących dietę ketogeniczną: MCT może być stosowany we wszystkich typach diet ketogenicznych. Źródło MCT powinno być wprowadzane do diety stopniowo przez około 5-7 dni. <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</u>
BIMDG 2017 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji	Diety ketogenne są rekomendowane w leczeniu epilepsji . Polegają one na zapewnieniu bardzo wysokiej podaży tłuszczu, niskiej podaży węglowodanów i odpowiedniej ilości białka dla zapewnienia właściwego wzrostu. Dieta ketogeniczna powoduje ketozę, a ciała ketonowe są wykorzystywane jako alternatywne źródło energii dla mózgu, zapobiegając drgawkom. Istnieją różne rodzaje diet ketogenicznych: <ul style="list-style-type: none"> • Klasyczna: 90% energii pochodzi z tłuszczów; • Dieta MCT: z przewagą średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych; • Zmodyfikowana dieta ketogeniczna/zmodyfikowana dieta Atkinsa: nie ogranicza się podaży białek, 75% energii pochodzi z tłuszczów, mocno ogranicza się węglowodany. Zalecane produkty, m.in.: KetoCal 2,5:1, MCT Oil , Liquigen, MCT procal, Betaquik <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</u>
Boon 2020 Belgia 2020 Konflikt interesów: przedstawiono informacje	Zalecenia dotyczą leczenia padaczki u dorosłych i dzieci. Wytyczne wskazują, że dieta ketogeniczna jest istotną opcją leczenia u dzieci oraz dorosłych z padaczką oporną na leczenie. Powinna być oferowana nie jako ostatnia opcja leczenia, ale wcześniej. W niektórych chorobach, takich jak deficyt transportera glukozy GLUT-1 , a także w niektórych chorobach mitochondrialnych jest to leczenie pierwszego rzutu. Dieta ketogeniczna jest również coraz częściej stosowana w opornych na leczenie stanach padaczkowych i niektórych ciężkich padaczkach zapalnych (np. nowo rozpoznany oporny stan padaczkowy). <u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</u>

Skróty: Glut1DS, FFdeficyt transportera glukozy GLUT-1 (ang. *glucose transporter type 1 deficiency syndrome, GLUT1 deficiency syndrome*); KD, dieta ketogeniczna; MCT, średniołańcuchowe trójglicerydy (ang. *medium chain triglycerides*)

7. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Celem odnalezienia najnowszych dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania średniołańcuchowych triglicerydów MCT w leczeniu padaczki lekoopornej oraz deficytu transportera glukozy GLUT-1 dokonano aktualizacji przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku (raport nr OT.4311.10.2021). Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach informacji medycznych: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library.

Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w Załączniku (patrz Rozdział 10.1). W tabeli poniżej przedstawiono natomiast kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji.

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> • padaczka lekooporna; • deficyt transportera glukozy GLUT-1 	populacja inna niż w kryteriach włączenia badań
Interwencja	Dieta z MCT	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	nie ograniczono	nie ograniczono
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub 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 	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim, pełnotekstowe, opublikowane po 20.08.2020 r. (dla padaczki lekoopornej) lub po 28.08.2020 r. (dla deficytu GLUT-1)	Publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonych wyszukiwań odnaleziono dwa badania pierwotne (Schoeler 2021, Lowe 2021) spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jedno badanie (Schoeler 2021) odnosiło się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu MCT w leczeniu padaczki lekoopornej oraz napadowych zdarzeń niepadaczkowych (m.in. wynikających z niedoboru transportera glukozy typu 1). Drugie badanie (Lowe 2021) porównywało korzyści wynikające ze stosowania diety ketogennej z udziałem MCT vs klasycznej diety ketogennej w padaczce lekoopornej.

Charakterystyka włączonego do przeglądu Agenci badania została przedstawiona poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka badania włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Lowe 2021 Źródło finansowania: EpLink - program badań nad padaczką	Metodyka: badanie obserwacyjne, prospektywne Cel: Ocena skuteczności diety ketogennej z MCT u pacjentów z padaczką lekooporną w porównaniu z klasyczną dietą ketogenną	Kryteria włączenia: • dzieci z padaczką lekooporną Kryteria wykluczenia: • stan padaczkowy	Skuteczność: • częstość napadów padaczkowych • poziom ciał ketonowych w moczu • poziom glikemii

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>prowadzony przez Ontario Brain Institute.</p> <p>Konflikt interesów: brak</p>	<p>Interwencja: diety ketogennej z MCT (MCTKD)</p> <p>Komparator: klasyczna dieta ketogenna (bez oleju MCT) (CKD)</p> <p>Czas obserwacji: 6 miesięcy</p>	<p>Liczba pacjentów: 65 (45 ukończyło 6 miesięczny okres obserwacji – 28 CKD i 17 MCTKD)</p> <p>Uwagi: 20 osób nie dokończyło badania: z czego: 1 nie prowadziła dokumentacji napadów, 17 osób zaprzestało stosowania diety, 2 zmarły z przyczyn niezwiązanych z dietą.</p>	<ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała <p>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane zgłoszone w trakcie badania</p>
<p>Schoeler 2021</p> <p>Źródło finansowania: Vitaflo International Ltd.</p> <p>Konflikt interesów: zgłoszono u jednego z autorów</p>	<p>Metodyka: badanie prospektywne, jednoramienne</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przyjmowania preparatu z MCT (K.Vita) u pacjentów z padaczką lekooporną</p> <p>Interwencja: przyjmowanie śsspz K.Vita (płyn zawierający trójglicerydy C10:C8 w proporcjach 80:20, w opakowaniach 120 ml): max. 17,5% -35% dziennego zapotrzebowania na energię u dzieci i 2-3 dziennie porcje produktu dorosłych</p> <p>Czas obserwacji: 12 tygodni</p> <p>Wizyta: nr 1 - na początku badania (1-3 tyg.) nr 2 - w 5 tygodniu obserwacji nr 3 - w 12 tygodniu obserwacji</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> występowanie opornych na leczenie napadów padaczkowych lub napadów zdarzeń niepadaczkowych (<u>w tym osoby z niedoborem transportera glukozy typu 1</u>); brak schorzeń przeciwwskazanych do stosowania MCT, np. niedobór średniołańcuchowej dehydrogenazy acylo-koenzymu A; uczestnik i/lub rodzic/opiekun zdolny do przestrzegania protokołu badania; pisemna, świadoma zgoda. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek < 3 lat; brak napadów lub zdarzeń napadowych przez >4 tygodnie w momencie rekrutacji; ciąża/planowanie ciąży. <p>Liczba pacjentów: 61 (35 dzieci, 26 dorosłych; 59% kobiet)</p> <p>Uwagi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zespół niedoboru GLUT1: 9% (3/35) dzieci i 4% (1/26) dorosłych, 10 osób (5 dzieci i 5 dorosłych) wycofało się z badania przed 2 wizytą, 10 osób (7 dzieci i 3 dorosłych) wycofało się pomiędzy 2 a 3 wizytą Badanie ukończyło sześćdziesiąt sześć procent (23/35) dzieci i 69% (18/26) dorosłych 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość napadów padaczkowych/ zdarzeń napadowych <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w trakcie badania, komentarze uczestników na temat produktu K.Vita (tj. wyglądu, smaku i zapachu, konsystencji, łatwości spożycia, łatwości użycia, metody użycia, opakowania) <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> przestrzeganie zaleceń liczba pacjentów, którzy wycofali się z badania, liczba pacjentów, którzy zaprzestali lub zmniejszyli przyjmowanie K.Vita, całkowita ilość spożytego K.Vita proporcja dziennych kalorii z K.Vita w porównaniu do spożycia skrobi, cukru, białka i tłuszczu w pożywieniu.

7.2.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – podsumowanie raportu OT.4311.10.2021

W ramach przeprowadzonego w 2020 roku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno opracowanie wtórne (Martin-McGill 2020) oceniające wpływ diety ketogennej (KD) na przebieg padaczki lekoopornej. Do odnalezionego przeglądu systematycznego włączono 13 badań RCT oceniających skuteczność KD w zakresie redukcji napadów padaczkowych z czego w dwóch badaniach oceniano dietę MCT KD (w połączeniu z klasyczną KD): Lambrechts 2017 (pacjenci pediatryczni, KD vs CAU – *care as usual*) oraz Neal 2008 (pacjenci pediatryczni, KD vs CAU), w żadnym badaniu nie podano nazwy handlowej stosowanego produktu MCT.

W badaniu Lambrechts 2017 po 4 miesiącach obserwacji u 10% (3/29) pacjentów z grupy KD odnotowano brak napadów padaczkowych, a u 34% (10/29) odnotowano ich redukcję o $\geq 50\%$. W grupie CAU zarówno brak napadów jak i ich redukcję odnotowano u 7% (2/28) pacjentów. Ogółem odpowiedź na leczenie (brak lub redukcja napadów) po 4 miesiącach zaobserwowano u 45% (13/29) pacjentów w grupie KD oraz u 14% (4/28) pacjentów w grupie kontrolnej. 7 pacjentów (1 z grupy KD, 6 z grupy CAU) zrezygnowało z badania po randomizacji, kolejnych 2 z grupy KD z powodu efektów ubocznych ze strony układu pokarmowego. Zaobserwowano różnicę między grupami: w grupie KD 50% (13/26) pacjentów, natomiast w grupie CAU 18% (4/22) odpowiedziało na interwencję (osiągnęło co najmniej 50% redukcję częstości napadów) – zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,05$). Po 16 miesiącach odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych nie uległ zmianie w żadnej z badanych grup, natomiast odsetek pacjentów z redukcją napadów spadł z 34% do 21% (6/29) 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 ($>50\%$) 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%, $p<0,05$). (Raport nr OT.4311.10.2020)

Wyniki wcześniejszej analizy Agencji OT.4311.10.2021 wskazały na istotne statystycznie zmniejszenie liczby napadów padaczkowych w grupie stosującej MCT w diecie ketogennej w porównaniu grupą stosującą z klasyczną dietę ketogeną. Wyniki nowo odnalezionych badań wskazują, że dieta MCT może mieć zastosowanie w przedmiotowych wskazaniach. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Badanie Lowe 2021

Redukcja napadów padaczkowych

Skuteczność diety oceniano poprzez porównanie odsetka dzieci, u których zaobserwowano zmniejszenie miesięcznej częstości napadów o $> 50\%$ i $\geq 90\%$ w porównaniu z wartością wyjściową.

Pod koniec sześciomiesięcznego okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w redukcji liczby napadów padaczkowych pomiędzy grupą stosującą dietę ketogeną z MCT (MCTKD) a grupą kontrolną stosującą klasyczną dietę ketogeną (redukcja napadów $\geq 50\%$: $p=0,52$; redukcja napadów $\geq 90\%$: $p>0,99$). Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Wyniki dotyczące różnic w redukcji napadów pomiędzy grupą badaną a kontrolną

		MCTKD (n=17)	CKD (n=28)	MCTKD vs CKD
Redukcja liczby napadów względem wartości początkowej n/N (%)	$\geq 50\%$	10/17 (58,8%)	20/28 (71,4%)	$p=0,52$
	$\geq 90\%$	6/17 (35,3%)	9/28 (32,1%)	$P>0,99$

Skróty: CKD, populacja przyjmująca klasyczną dietę ketogeną (ang. classic ketogenic diet); MCTKD, populacja przyjmująca dietę ketogeną z średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (ang. medium-chain triglyceride ketogenic diet)

Parametry biochemiczne

Dzieci sklasyfikowano jako mające wysoką zawartość ciał ketonowych, jeśli stż. w moczu wynosiło 8 mmol/l lub więcej. Jeden uczestnik mierzył wyłącznie ketony w surowicy, uzyskując odczyty > 5 mmol/l, które sklasyfikowano jako wyższe stężenie ketonów.

Pod koniec okresu obserwacji w grupie badanej MCTKD grupie kontrolnej było istotnie statystycznie mniej dzieci z wysokim poziomem ciał ketonowych w materiale badanym względem grupy kontrolnej CKD (35,5% dzieci vs. 78,6% dzieci, $p = 0,005$).

Ponad to zaobserwowano tendencję w kierunku wyższego stężenia glukozy we krwi na czczo w przypadku MCTKD: mediana stężenia glukozy wyniosła 4,4 mmol/l (25;75 percentyl: 4,0; 4,7) w przypadku MCTKD i 4,1 mmol/l (25;75 percentyl: 3,5; 4,4) w przypadku CKD ($p = 0,11$). Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Wyniki dotyczące różnic w parametrach biochemicznych pomiędzy grupą badaną a kontrolną

	MCTKD (n=17)	CKD (n=28)	MCTKD vs CKD
Wysokie stężenie ciał ketonowych (≥ 8 mmol/L w moczu/ ≥ 5 mmol/L w osoczu) n/N (%)	6/17 (35,5%)	22/28 (78,6 %)	$p=0,005$
Poziom glukozy we krwi na czczo (mediana stż.)	4,4 mmol/l (4,0; 4,7)	4,1 mmol/l (3,5; 4,4)	$p=0,11$

Skróty: CKD, populacja przyjmująca klasyczną dietę ketogeną (ang. classic ketogenic diet); MCTKD, populacja przyjmująca dietę ketogeną z średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (ang. medium-chain triglyceride ketogenic diet)

Zmiana masy ciała

Nie wykazano znaczących statystycznie różnic w zmianie masy ciała pomiędzy grupą badaną a kontrolną podczas okresu obserwacji ($p=0,72$). Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Wyniki dotyczące różnic zmianie masy ciała pacjentów pomiędzy grupą badaną a kontrolną

	MCTKD (n=17)	CKD (n=28)	MCTKD vs CKD
Zmiana masy ciała [mediana (25;75 percentyl)]	0,01 (-0,18; 0,48)	-0,01 (-0,40; 0,40)	$p=0,72^*$

Skróty: CKD, populacja przyjmująca klasyczną dietę ketogenną (ang. classic ketogenic diet); MCTKD, populacja przyjmująca dietę ketogenną z średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (ang. medium-chain triglyceride ketogenic diet); *brak danych dla 3 dzieci

Działania niepożądane

Nie wykazano znaczących statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną MCTKD a kontrolną CKD w odsetku 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 biegunkę. Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Wyniki dotyczące różnic w ilości działań niepożądanych pomiędzy grupą badaną a kontrolną

	MCTKD (n=17)	CKD (n=28)	MCTKD vs CKD
Raportowane zdarzenie niepożądane n/N (%)	14/17 (82,4%)	17/28 (60,7%)	$p=0,19$
Mdłości/wymioty	5/17 (29,4%)	9/28 (32,1%)	-
Ból brzucha	3/17 (17,6%)	1/28 (3,6%)	-
Zaparcia	8/17 (47,1%)	14/28 (50,0%)	-
Biegunka	4/17 (23,5%)	4/28 (14,3%)	-

Skróty: CKD, populacja przyjmująca klasyczną dietę ketogenną (ang. classic ketogenic diet); MCTKD, populacja przyjmująca dietę ketogenną z średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (ang. medium-chain triglyceride ketogenic diet)

Badanie Schoeler 2021

Redukcja napadów padaczkowych

39% (9/23) dzieci i 56% (10/18) dorosłych, którzy ukończyli badanie, zwróciło dzienniczki badania z zapisami dotyczącymi napadów lub (w przypadku jednej osoby z GLUT1-DS i jednej osoby z AHC) napadowych zdarzeń nieepileptycznych. W przypadku pozostałych uczestników sprawdzono udokumentowaną przez lekarza liczbę napadów/zdarzeń (brak danych dot. 4 dzieci).

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

Tabela 12. Wyniki dotyczące redukcji napadów padaczkowych/ zdarzeń napadowych pod koniec okresu obserwacji

	Dzieci (n=16)	Dorośli (n=26)
Redukcja liczby napadów $\geq 50\%$	16/16 (38%)	8/16 (50%)

Zmiany parametrów biochemicznych

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

Większość uczestników wykazywała bardzo łagodny, ale znaczący 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)].

Tylko 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.

Zmiana masy ciała

W trakcie dwunastotygodniowego okresu obserwacji nie stwierdzono istotnej zmiany:

- masy ciała: średnia zmiana u dzieci: +1,57 kg (zakres: -3,0 kg; 10,8 kg), średnia zmiana u dorosłych: -0,41 kg (zakres: 4,6 kg; 4,7 kg);
- wskaźnika masy ciała (BMI): średnia zmiana BMI u dzieci: -0,21 kg/m² (zakres: -1,5 kg/m²; 0,45 kg/m²), średnia zmiana u dorosłych: 0,1 kg/m² (zakres: -2,2 kg/m²; 3,3 kg/m²).

U jednej osoby dorosłej zaobserwowano utratę masy ciała o 4,6 kg a drugiej przyrost masy ciała o 4,7 kg. W obu przypadkach zmiana masy ciała była pożądana i klinicznie uzasadniona.

Jedno dziecko z GLUT1-DS przybrało 10,8 kg ze względu na większy wybór i ilość dostępnej żywności po niedawnym zaprzestaniu stosowania diety ketogennej.

Tabela 13. Wyniki dotyczące zmiany masy ciała w trakcie 12 tygodni obserwacji

	Dzieci (n=35)	Dorośli (n=26)
Średnia zmiana masy ciała (zakres)	1,57 kg (-3,0; 10,8)	-0,41 kg (4,6; 4,7)
Średnia zmiana BMI (zakres)	-0,21 kg/m ² (-1,5; 0,45)	0,1 kg/m ² (-2,2; 3,3)

Związek odpowiedzi klinicznej z parametrami biochemicznymi

Stężenie kwasu dekanowego C10 w osoczu ujemnie korelowało z częstotliwością napadów/zdarzeń napadowych ($p < 0,0001$). Stężenia kwasu oktanowego C8 i dekanowego C10 w osoczu były silnie skorelowane (R^2 Pearsona 0,87), a stężenie β -hydroksymaślanu BHB w osoczu było słabo skorelowane z C8 (R^2 0,19), C10 (R^2 0,21) i stosunkiem C8:C10 (R^2 0,01). Nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy stężeniem BHB w osoczu a częstością napadów/zdarzeń napadowych ($\chi^2=0,0793$, $p=0,778$).

Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi objawami ze strony przewodu pokarmowego były: wzdęcia/uczucie pełności i zaparcia. Objawy ze strony przewodu pokarmowego zmniejszały się wraz czasem trwania badania (przyjmowania produktu). 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.

Przestrzeganie zaleceń

Wyniki podczas drugiej wizyty: 41/47 (87%) uczestników przestrzegało zaleceń dot. ilości spożywanego K.Vita [mediana (IQR) = 84,5 ml (60–100) /15% całkowitej energii (dzieci); 120 ml (120 –120) (dorośli)];

Wyniki podczas trzeciej wizyty: 28/38 (74%) uczestników przestrzegało zalecanej dot. ilości spożywanego K.Vita [mediana (IQR) = 120 ml (90–180) / 19% całkowitej energii (dzieci); 240 ml (240–240) (dorośli)].

U 22/23 (96%) dzieci, dla których dostępne są dane dotyczące wizy w 5 i 12 tygodniu obserwacji, mediana (IQR) spożycia preparatu K.Vita w 5 tygodniu obserwacji wyniosła 90,5 ml (63,75; 100) a w 12 tyg obserwacji: 120 ml (90; 180). Ogółem 18/22 osób (82%) zwiększyło spożycie między 5 a 12 tygodniem obserwacji, 2/22 osób (9%) nie odnotowało żadnych zmian w spożyciu, a 2/22 (9%) zmniejszyło spożycie.

U 16/18 (89%) dorosłych, dla których dostępne są dane z 5 i 12 tygodnia obserwacji mediana (IQR) spożycia w 5 tygodniu wyniosła 120 ml (120, 120) a w 12 tygodniu: 240 ml (230, 240).

14/18 (89%) zwiększyło spożycie między dwiema wizytami, 1/18 (6%) nie wykazało żadnych zmian, a 1/18 (6%) zmniejszyło spożycie.

Łącznie 6/40 (15%) uczestników ograniczyło przyjmowanie K.Vita lub zaprzestało stosowania przed wizytą nr 3.

	Populacja przestrzegająca zalecenia dot. ilości spożywanego K.Vita n/N (%)
Wizyta druga (5 tydzień obserwacji)	41/47 (87%)
Wizyta trzecia (12 tydzień obserwacji)	28/38 (74%)

Przyczyny wycofanie się pacjentów z badania

Najczęstszymi podanymi przez pacjentów przyczynami zaprzestania przyjmowania K.Vita były:

- działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego tj.: ból/dyskomfort brzucha, biegunka i/lub wymioty (5/12 (42%) dzieci i 6/8 (75%) dorosłych), którzy przerwali leczenie,

- zmiana zachowania (1/12 dzieci),
- zmniejszenie apetytu (1/12 dzieci),
- możliwe zaostrzenie napadów padaczkowych (1/12 dzieci i 1/8 osoba dorosła),
- ból gardła (2/8 osoby dorosłe),
- brak skuteczności klinicznej (1/12 dziecko i 1/8 osoba dorosła)
- nieznana/utracona obserwacja (4/12 dzieci i 1/8 osoba dorosła).

Uwagi: Niektórzy uczestnicy podali wiele przyczyn.

91% (21/23) dzieci i 56% (10/18) dorosłych, którzy ukończyli badanie, zdecydowało się kontynuować przyjmowanie leku K.Vita po zakończeniu badania. Ci, którzy odmówili kontynuowania leczenia K.Vita, zrobili to ze względu na dostrzegany brak skuteczności klinicznej.

7.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

URPL

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej URPL.

Baza ADRR

Nie odnaleziono informacji dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie w bazie ADRR.

EMA

Nie odnaleziono informacji dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej EMA.

FDA

Nie odnaleziono informacji dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej FDA.

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 jednorazowa może spowodować wymioty lub biegunkę.

MCT Oil (Nestle)

Producent zaznacza, że produkt nie może być stosowany pozajelitowo. MCT Oil nie jest przeznaczony jako jedyne źródło pożywienia, ponieważ nie zapewnia zalecanej dziennej dawki niezbędnych kwasów tłuszczowych. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z niekontrolowaną cukrzycową kwasicyą ketonową. Stosowanie MCT Oil w ramach diety ketogennej wymaga nadzoru lekarskiego.

7.4. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania produktu MCT Oil firmy Nutricia (wyniki jednego z badań odnoszą się do produktu K.Vita, w drugim badaniu nie podano nazwy stosowanego produktu).

Drugie ograniczenie dotyczy wiarygodności wyników badania Schoeler 2021 co wynika z faktu, że badanie zostało sfinansowane przez producenta K.Vita, firmę Vitaflo (International) Ltd. Sponsor był również zaangażowany w tworzenie projektu badania, analizę danych i recenzję publikacji.

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

W treści zlecenia MZ (pismo z dnia 24.01.2024 r., znak: PLD.45341.1450.2023.1.AB) podano, że w 2023 roku pozytywnie rozpatrzono 53 wnioski na refundację produktu MCT Oli, z czego:

- 28 wniosków dotyczyło 22 pacjentów we wskazaniu padaczki lekoopornej (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, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu miesięcznej/rocznej terapii. Ponadto problem stanowi również określenie wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie śsspż MCT Oil w ramach importu docelowego. Na podstawie danych MZ można przypuszczać, że będzie to kilkadziesiąt osób w ciągu roku (w 2023 r. MCT Oil sprowadzono w analizowanych wskazaniach jedynie dla 36 pacjentów).

Mając na uwadze powyższe prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są trudne do oszacowania. Uwzględniając obecnie niewielkie koszty ponoszone na MCT Oil, przewidywany wpływ na wydatki płatnika publicznego jest niewielki. 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).

9. Źródła

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

- Schoeler 2021** Schoeler NE, Orford M, Vivekananda U, Simpson Z, Van de Bor B, Smith H, Balestrini S, Rutherford T, Brennan E, McKenna J, Lambert B, Barker T, Jackson R, Williams RSB, Sisodiya SM, Eaton S, Heales SJR, Cross JH, Walker MC; K.Vita Study Group. K.Vita: a feasibility study of a blend of medium chain triglycerides to manage drug-resistant epilepsy. *Brain Commun.* 2021 Jul 23;3(4):fcab160. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8557697/> dostęp: 22.04.2024 r.
- Lowe 2021** Lowe H, Keller AE, Tanzini E, et al. Ketonuria and Seizure Control in the Medium Chain Triglyceride and Classic Ketogenic Diets. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques.* 2022;49(3):433-436. doi:10.1017/cjn.2021.122 Źródło: <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/ketonuria-and-seizure-control-in-the-medium-chain-triglyceride-and-classic-ketogenic-diets/706C77CCE9535A456EF646CE4CE4E630> dostęp: 22.04.2024 r.

Rekomendacje kliniczne

- SIGN 2021** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline. 2021. Źródło: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/epilepsies-in-children-and-young-people-investigative-procedures-and-management/> 22.04.2024 r.
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies in children, young people and adults. Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217> dostęp: 22.04.2024 r.
- UHL 2022** Hussain N, Khan A, Kearns J, Samanta R, Hussain N, Wilford E, Fox R, Thorne G. NHS. Management of Children on Ketogenic Diet for Epilepsy. Źródło: Ketogenic Diet for Childhood Epilepsy UHL Childrens Medical Guideline.pdf (leicestershospitals.nhs.uk) dostęp: 22.04.2024 r.
- BIMDG 2020** British Inherited Metabolic Disease Group. Źródło: <https://bimdg.org.uk/site/formularies.asp> dostęp: 25.05.2023 r.)
- Boon 2020** Boon, P., Ferrao Santos, S., Jansen, A.C. et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. *Acta Neurol Belg* 121, 241–257 (2021). Źródło: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13760-020-01488-y#citeas> dostęp: 22.04.2024 r.

Pozostałe publikacje

- Raport nr OT.4311.1.2020** 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 w BIP 2/2020) <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6510-2-2020-zlc>
- Szczeklik 2014** Gajewski P (red.), Interna Szczeklika 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, Niedzielska K, Czapiński P., Padaczka, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014, str. 2104-2108
- Szczeklik 2017** Gajewski P (red.). Interna Szczeklik, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2017.
- Bosak 2017** Bosak M. 2017. Padaczka. Medycyna praktyczna. Źródło: <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/146293,padaczka> dostęp: 22.04.2024 r.
- Raport nr OT.4311.14.2019 Lipistart** AOTMiT Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Nr: OT.4311.14.2019 Data ukończenia: 18 września 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/162/RPT/OT.4311.14.2019_Lipistart.pdf (data dostępu: 25.05.2023 r.)
- Klepper 2020** Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, De Giorgis V, Della Marina A, Engelstad K, Heussinger N, Kossoff EH, Leen WG, Leiendecker B, Monani UR, Oguni H, Neal E, Pascual JM, Pearson TS, Pons R, Scheffer IE, Veggiotti P, Willemsen M, Zuberi SM, De Vivo DC. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open.* 2020 Aug 13;5(3):354-365. Źródło: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/epi4.12414> dostęp: 22.04.2024 r.

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu MCT Oil w padaczce lekoopornej w bazie Medline (data wyszukiwania: 04.04.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Search: (((((((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (epilepsy[MeSH Terms])) OR (epileptic[MeSH Terms])) OR (seizure[MeSH Terms])) OR (Drug Resistant Epilepsy[Title/Abstract])) OR (epilepsy[Title/Abstract])) OR (epileptic[Title/Abstract])) OR (seizure[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((MCT[Title/Abstract])) OR (MCTs[Title/Abstract])) OR (MCT[MeSH Terms])) OR (MCTs[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[MeSH Terms])) OR (medium-chain triglycerid*[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[Title/Abstract])) OR (medium-chain triglycerid*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[Title/Abstract])) OR (medium-chain triacylglycerol*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[MeSH Terms])) OR (medium-chain triacylglycerol*[MeSH Terms])) OR (((((medium chain[MeSH Terms]) OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[MeSH Terms])) AND ((fatty acid*[MeSH Terms]) OR (fatty acid*[Title/Abstract]))) OR (MCFA[MeSH Terms])) OR (MCFA[Title/Abstract])) Filters: from 2020/8/20 - 3000/12/12	66

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu MCT Oil w padaczce lekoopornej w bazie Embase (data wyszukiwania: 04.04.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Drug Resistant Epilepsy.ab,kw,ti.	6426
2	epilepsy.ab,kw,ti.	192234
3	epileptic.ab,kw,ti.	71652
4	seizure.ab,kw,ti.	125925
5	1 or 2 or 3 or 4	268068
6	"fatty acid*" .ab,kw,ti.	315264
7	medium chain.ab,kw,ti.	10994
8	medium-chain.ab,kw,ti.	10994
9	7 or 8	10994
10	6 and 9	5507
11	MCFA.ab,kw,ti.	634
12	MCT.ab,kw,ti.	12052
13	MCTs.ab,kw,ti.	2232
14	"medium chain triglycerid*" .ab,kw,ti.	3944
15	"medium-chain triglycerid*" .ab,kw,ti.	3944
16	"medium chain triacylglycerol*" .ab,kw,ti.	272
17	"medium-chain triacylglycerol*" .ab,kw,ti.	272
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	15940
19	5 and 18	295
20	limit 19 to dd=20200820-20240410	20
21	limit 19 to rd=20200820-20240410	73
22	20 or 21	93

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu MCT Oil w padaczce lekoopornej w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 04.04.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Drug Resistant Epilepsy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	919
#2	MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees	247

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	(epilepsy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8739
#4	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	3481
#5	(epileptic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2463
#6	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	1761
#7	(seizure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10348
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	14891
#9	(fatty acid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22292
#10	MeSH descriptor: [Fatty Acids] explode all trees	29896
#11	(medium chain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1341
#12	(medium-chain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	940
#13	#9 or #10 or #11 or #12	43539
#14	(MCT):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1392
#15	(MCTs):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	141
#16	(MCFAs):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35
#17	(medium chain triglycerid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	854
#18	(medium chain triacylglycerol*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	174
#19	(medium-chain triglycerid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	771
#20	(medium-chain triacylglycerol*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	157
#21	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	44389
#22	#8 and #21 with Cochrane Library publication date from Aug 2020 to present	66

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu MCT Oil w deficycie transportera glukozy GLUT-1 w bazie Medline (data wyszukiwania: 28.08.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
79	((((((((((((((((((ketogenic diet[Title/Abstract]) OR (ketogenic diet[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[Title/Abstract])) OR (MCT[Title/Abstract])) OR (MCTs[Title/Abstract])) OR (MCT[MeSH Terms])) OR (MCTs[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[MeSH Terms])) OR (medium-chain triglycerid*[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[Title/Abstract])) OR (medium-chain triglycerid*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[Title/Abstract])) OR (medium-chain triacylglycerol*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[MeSH Terms])) OR (medium-chain triacylglycerol*[MeSH Terms])) OR (((((medium chain[MeSH Terms]) OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[MeSH Terms])) AND ((fatty acid*[MeSH Terms]) OR (fatty acid*[Title/Abstract])) OR (MCFAs[MeSH Terms]) OR (MCFAs[Title/Abstract])) AND (((((((((((((Glut1 Deficiency Syndrome[Title/Abstract]) OR (Glut1 Deficiency Syndrome[MeSH Terms])) OR (Glut1 DS[MeSH Terms])) OR (Glut1 DS[Title/Abstract])) OR (De Vivo disease[Title/Abstract])) OR (De Vivo disease[MeSH Terms])) OR (Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[MeSH Terms])) OR (Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract])) OR (Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract])) OR (Glucose Transporter Protein Syndrome[MeSH Terms])) OR (Glucose transport defect, blood-brain barrier[MeSH Terms])) OR (Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract])) OR (((Synndrome[Title/Abstract]) OR (Synndrome[MeSH Terms])) AND (((deficien*[Title/Abstract]) OR (deficien*[MeSH Terms])) AND (((((((((((((Glucose Transporter Protein[MeSH Terms]) OR (Glucose Transporter Protein[Title/Abstract])) OR (GLUT-1[MeSH Terms])) OR (GLUT-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[MeSH Terms])) OR (GLUT1[MeSH Terms])) OR (glut1 protein[MeSH Terms])) OR (GLUT1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type1[MeSH Terms])) OR (Glucose transporter type1[Title/Abstract])) OR (glut1 protein[Title/Abstract]))))))) Filters: from 2020/8/28 - 2024/4/15	52
78	((((((((((((((((((ketogenic diet[Title/Abstract]) OR (ketogenic diet[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[Title/Abstract])) OR (MCT[Title/Abstract])) OR (MCTs[Title/Abstract])) OR (MCT[MeSH Terms])) OR (MCTs[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[MeSH Terms])) OR (medium-chain triglycerid*[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[Title/Abstract])) OR (medium-chain triglycerid*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[Title/Abstract])) OR (medium-chain triacylglycerol*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[MeSH Terms])) OR (medium-chain triacylglycerol*[MeSH Terms])) OR (((((medium chain[MeSH Terms]) OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[MeSH Terms])) AND ((fatty acid*[MeSH Terms]) OR (fatty acid*[Title/Abstract])) OR (MCFAs[MeSH Terms]) OR (MCFAs[Title/Abstract])) AND (((((((((((((Glut1 Deficiency Syndrome[Title/Abstract]) OR (Glut1 Deficiency Syndrome[MeSH Terms])) OR (Glut1 DS[MeSH Terms])) OR (Glut1 DS[Title/Abstract])) OR (De Vivo disease[Title/Abstract])) OR (De Vivo disease[MeSH Terms])) OR (Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[MeSH Terms])) OR (Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract])) OR (Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract])) OR (Glucose Transporter Protein Syndrome[MeSH Terms])) OR (Glucose transport defect, blood-brain barrier[MeSH Terms])) OR (Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract])) OR (((Synndrome[Title/Abstract]) OR (Synndrome[MeSH Terms])) AND (((deficien*[Title/Abstract]) OR (deficien*[MeSH Terms])) AND (((((((((((((Glucose Transporter Protein[MeSH Terms]) OR (Glucose Transporter Protein[Title/Abstract])) OR (GLUT-1[MeSH Terms])) OR (GLUT-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[MeSH Terms])) OR (GLUT1[MeSH Terms])) OR (glut1 protein[MeSH Terms])) OR (GLUT1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type1[MeSH Terms])) OR (Glucose transporter type1[Title/Abstract])) OR (glut1 protein[Title/Abstract])))))))	235

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	disease[MeSH Terms]) OR (Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[MeSH Terms]) OR (Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract]) OR (Glucose Transporter Protein Syndrome[MeSH Terms]) OR (Glucose transport defect, blood-brain barrier[MeSH Terms]) OR (Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract]) OR (((Syndrome[Title/Abstract]) OR (Syndrome[MeSH Terms]) AND ((deficien*[Title/Abstract]) OR (deficien*[MeSH Terms]) AND (((((((((((Glucose Transporter Protein[MeSH Terms] OR (Glucose Transporter Protein[Title/Abstract]) OR (GLUT-1[MeSH Terms]) OR (GLUT-1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type 1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type 1[MeSH Terms]) OR (GLUT1[MeSH Terms]) OR (glut1 protein[MeSH Terms]) OR (GLUT1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type-1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type1[MeSH Terms]) OR (Glucose transporter type1[Title/Abstract]) OR (glut1 protein[Title/Abstract]))))))))))))	
77	((((((((((((Glut1 Deficiency Syndrome[Title/Abstract]) OR (Glut1 Deficiency Syndrome[MeSH Terms]) OR (Glut1 DS[MeSH Terms]) OR (Glut1 DS[Title/Abstract]) OR (De Vivo disease[Title/Abstract]) OR (De Vivo disease[MeSH Terms]) OR (Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[MeSH Terms]) OR (Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract]) OR (Glucose Transporter Protein Syndrome[MeSH Terms]) OR (Glucose transport defect, blood-brain barrier[MeSH Terms]) OR (Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract]) OR (((Syndrome[Title/Abstract]) OR (Syndrome[MeSH Terms]) AND ((deficien*[Title/Abstract]) OR (deficien*[MeSH Terms]) AND (((((((((((Glucose Transporter Protein[MeSH Terms] OR (Glucose Transporter Protein[Title/Abstract]) OR (GLUT-1[MeSH Terms]) OR (GLUT-1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type 1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type 1[MeSH Terms]) OR (GLUT1[MeSH Terms]) OR (glut1 protein[MeSH Terms]) OR (GLUT1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type-1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type1[MeSH Terms]) OR (Glucose transporter type1[Title/Abstract]) OR (glut1 protein[Title/Abstract]))))))))))))	787
76	((Syndrome[Title/Abstract]) OR (Syndrome[MeSH Terms]) AND (((deficien*[Title/Abstract]) OR (deficien*[MeSH Terms]) AND (((((((((((Glucose Transporter Protein[MeSH Terms] OR (Glucose Transporter Protein[Title/Abstract]) OR (GLUT-1[MeSH Terms]) OR (GLUT-1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type 1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type 1[MeSH Terms]) OR (GLUT1[MeSH Terms]) OR (glut1 protein[MeSH Terms]) OR (GLUT1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type-1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type1[MeSH Terms]) OR (Glucose transporter type1[Title/Abstract]) OR (glut1 protein[Title/Abstract]))))))))))	634
75	((deficien*[Title/Abstract]) OR (deficien*[MeSH Terms]) AND (((((((((((Glucose Transporter Protein[MeSH Terms] OR (Glucose Transporter Protein[Title/Abstract]) OR (GLUT-1[MeSH Terms]) OR (GLUT-1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type 1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type 1[MeSH Terms]) OR (GLUT1[MeSH Terms]) OR (glut1 protein[MeSH Terms]) OR (GLUT1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type-1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type1[MeSH Terms]) OR (Glucose transporter type1[Title/Abstract]) OR (glut1 protein[Title/Abstract]))))))))))	4,055
74	((((((((((((Glucose Transporter Protein[MeSH Terms] OR (Glucose Transporter Protein[Title/Abstract]) OR (GLUT-1[MeSH Terms]) OR (GLUT-1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type 1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type 1[MeSH Terms]) OR (GLUT1[MeSH Terms]) OR (glut1 protein[MeSH Terms]) OR (GLUT1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type-1[Title/Abstract]) OR (Glucose transporter type1[MeSH Terms]) OR (Glucose transporter type1[Title/Abstract]) OR (glut1 protein[Title/Abstract]))))))))))	57,002
73	(deficien*[Title/Abstract]) OR (deficien*[MeSH Terms])	608,510
72	(Syndrome[Title/Abstract]) OR (Syndrome[MeSH Terms])	1,178,437
71	Syndrome[MeSH Terms]	123,849
70	Syndrome[Title/Abstract]	1,147,360
69	glut1 protein[Title/Abstract]	341
68	Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract]	80
67	Glucose transport defect, blood-brain barrier[MeSH Terms]	39
66	Glucose Transporter Protein Syndrome[MeSH Terms]	83
65	Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract]	4
64	Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract]	139
63	Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[MeSH Terms]	0
62	Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[MeSH Terms] - Schema: all	0
61	De Vivo disease[MeSH Terms]	39
60	De Vivo disease[Title/Abstract]	5

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
59	Glut1 DS[Title/Abstract]	85
58	Glut1 DS[MeSH Terms]	0
57	Glut1 DS[MeSH Terms] - Schema: all	0
56	Glut1 Deficiency Syndrome[MeSH Terms]	45
55	Glut1 Deficiency Syndrome[Title/Abstract]	189
54	Glucose transporter type 1[Title/Abstract]	4
53	Glucose transporter type 1[MeSH Terms]	0
52	Glucose transporter type 1[MeSH Terms] - Schema: all	0
51	Glucose transporter type-1[MeSH Terms]	4,796
50	Glucose transporter type-1[Title/Abstract]	319
49	GLUT1[Title/Abstract]	7,904
48	glut1 protein[MeSH Terms]	4,796
47	GLUT1[MeSH Terms]	0
46	GLUT1[MeSH Terms] - Schema: all	0
45	Glucose transporter type 1[MeSH Terms]	4,796
44	Glucose transporter type 1[Title/Abstract]	319
43	GLUT-1[Title/Abstract]	2,629
42	GLUT-1[MeSH Terms]	0
41	GLUT-1[MeSH Terms] - Schema: all	0
40	SLC2A1[MeSH Terms]	0
39	SLC2A1[MeSH Terms] - Schema: all	0
38	SLC2A1[Title/Abstract]	895
37	Glucose Transporter Protein[Title/Abstract]	472
36	Glucose Transporter Protein[MeSH Terms]	53,793
35	deficien*[MeSH Terms]	0
34	deficien*[MeSH Terms] - Schema: all	0
33	deficien*[Title/Abstract]	608,510
32	(((((((((((((((ketogenic diet[Title/Abstract]) OR (ketogenic diet[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[Title/Abstract])) OR (MCT[Title/Abstract])) OR (MCTs[Title/Abstract])) OR (MCT[MeSH Terms])) OR (MCTs[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[MeSH Terms])) OR (medium-chain triglycerid*[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[Title/Abstract])) OR (medium-chain triglycerid*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[Title/Abstract])) OR (medium-chain triacylglycerol*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[MeSH Terms])) OR (medium-chain triacylglycerol*[MeSH Terms])) OR (((((medium chain[MeSH Terms]) OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[MeSH Terms])) AND ((fatty acid*[MeSH Terms]) OR (fatty acid*[Title/Abstract])))) OR (MCFA[MeSH Terms])) OR (MCFA[Title/Abstract]))	19,630
31	MCFA[Title/Abstract]	594
30	MCFA[MeSH Terms]	0
29	MCFA[MeSH Terms] - Schema: all	0
28	((((medium chain[MeSH Terms]) OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[MeSH Terms])) AND ((fatty acid*[MeSH Terms]) OR (fatty acid*[Title/Abstract]))	5,297
27	((((medium chain[MeSH Terms]) OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[MeSH Terms]))	9,477
26	medium-chain[MeSH Terms]	0
25	medium-chain[MeSH Terms] - Schema: all	0
24	medium-chain[Title/Abstract]	9,477

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
23	medium chain[Title/Abstract]	9,477
22	medium chain[MeSH Terms]	0
21	medium chain[MeSH Terms] - Schema: all	0
20	(fatty acid*[MeSH Terms]) OR (fatty acid*[Title/Abstract])	631,024
19	fatty acid*[MeSH Terms]	504,354
18	medium-chain triacylglycerol*[MeSH Terms]	0
16	medium chain triacylglycerol*[MeSH Terms]	0
14	medium-chain triacylglycerol*[Title/Abstract]	250
13	medium chain triacylglycerol*[Title/Abstract]	250
12	medium-chain triglycerid*[Title/Abstract]	3,119
11	medium chain triglycerid*[Title/Abstract]	3,119
10	medium-chain triglycerid*[MeSH Terms]	2,098
9	medium chain triglycerid*[MeSH Terms]	2,417
8	MCTs[MeSH Terms] - Schema: all	0
7	MCT[MeSH Terms] - Schema: all	0
6	MCTs[Title/Abstract]	1,733
5	MCT[Title/Abstract]	7,831
4	ketogenic diets[Title/Abstract]	834

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu MCT Oil w deficycie transportera glukozy GLUT-1 w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 15.04.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(fatty acid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22292
#2	MeSH descriptor: [Fatty Acids] explode all trees	29896
#3	(medium chain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1341
#4	(medium-chain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	940
#5	#1 or #2 or #3 or #4	43539
#6	(ketogenic diet):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	783
#7	MeSH descriptor: [Diet, Ketogenic] explode all trees	202
#8	(ketogenic diets):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	783
#9	(MCT):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1392
#10	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#11	(MCTs):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	141
#12	(MCFA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35
#13	(medium chain triglycerid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	854
#14	(medium chain triacylglycerol*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	174
#15	(medium-chain triglycerid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	771
#16	(medium-chain triacylglycerol*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	157
#17	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	45039
#18	(Glucose Transporter Protein):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	829
#19	(GLUT-1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	46
#20	(Glucose Transporter Type 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1598
#21	MeSH descriptor: [Glucose Transporter Type 1] explode all trees	17

#22	(GLUT1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	40
#23	(glut1 protein):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
#24	(Glucose transporter type-1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	169
#25	(Glucose transporter type1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#26	#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	2115
#27	(deficien*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32535
#28	MeSH descriptor: [Deficiency Diseases] explode all trees	4263
#29	#27 or #28	33304
#30	(Syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	125089
#31	MeSH descriptor: [Syndrome] explode all trees	6553
#32	#30 or #31	125089
#33	#26 and #29 and #32	22
#33	#26 and #29 and #32; publication date from Aug 2020 to Apr 2024	7

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu MCT Oil w deficycie transportera glukozy GLUT-1 w bazie Embase (data wyszukiwania: 15.04.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"fatty acid* ".ab,kw,ti.	264779
2	medium chain.ab,kw,ti.	9072
3	medium-chain.ab,kw,ti.	9072
4	2 or 3	9072
5	1 and 4	4591
6	MCFA.ab,kw,ti.	600
7	ketogenic diet.ab,kw,ti.	6485
8	ketogenic diets.ab,kw,ti.	1076
9	MCT.ab,kw,ti.	10990
10	MCTs.ab,kw,ti.	2142
11	"medium chain triglycerid* ".ab,kw,ti.	3119
12	"medium-chain triglycerid* ".ab,kw,ti.	3119
13	"medium chain triacylglycerol* ".ab,kw,ti.	230
14	"medium-chain triacylglycerol* ".ab,kw,ti.	230
15	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	24010
16	Glucose Transporter Protein.ab,kw,ti.	406
17	GLUT-1.ab,kw,ti.	3627
18	Glucose transporter type 1.ab,kw,ti.	441
19	GLUT1.ab,kw,ti.	7644
20	GLUT 1.ab,kw,ti.	3627
21	Glucose transporter type-1.ab,kw,ti.	441
22	Glucose transporter type1.ab,kw,ti.	5
23	glut1 protein.ab,kw,ti.	375
24	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	11199
25	"deficien* ".ab,kw,ti.	664980
26	24 and 25	1214
27	Syndrome.ab,kw,ti.	1270055

28	26 and 27	603
29	SLC2A1.ab,kw,ti.	1373
30	Glut1 Deficiency Syndrome.ab,kw,ti.	283
31	Glut1 DS.ab,kw,ti.	142
32	De Vivo disease.ab,kw,ti.	15
33	Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency.ab,kw,ti.	0
34	Glucose Transporter Protein Syndrome.ab,kw,ti.	5
35	Glucose transport defect, blood-brain barrier.ab,kw,ti.	0
36	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	1751
37	15 and 36	361
38	37 and 2020:2024.(sa_year).	72