



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Basic-F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g
we wskazaniach:

- **Hipertriglicerydemia**
- **Hipoapolipoproteinemia**
 - **Hiperamonemia**
- **Chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej)**

Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Raport Nr: AOTM-OT-431-20/2014

Warszawa, 13 sierpnia 2014 r.

Zastosowane skróty:

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ARG1 – (ang. *arginase*) arginaza 1

ALS – (ang. *argininosuccinic acid lyase*) liaza argininobursztynianowa

ASS – (ang. *argininosuccinic acid synthetase*) syntaza argininobursztynianowa

ATC - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

ChW – choroba wieńcowa

CPS1 – (ang. *carbamoylphosphate synthetase I*) syntaza 1 karbamoilofosforanowa

EAA – (ang. *essential amino acids*) aminokwasy egzogenne

FAO – (ang. *Food and Agricultural Organisation/World Health Organisation/United Nations*) Organizacja Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa

FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

HDL – (ang. *high density lipoprotein*) lipoproteina wysokiej gęstości

LCT – długołańcuchowe triglicerydy (ang. *long-chain triglycerides*)

LDL – (ang. *low density lipoprotein*) lipoproteina niskiej gęstości

MCT – średniołańcuchowe triglicerydy (ang. *medium-chain triglyceride*)

msc – miesiąc

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/d – nie dotyczy

NAGS – (ang. *N-acetyl glutamate synthetase*) syntaza N-acetyloglutamianowa

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

OTC – (ang. *ornithine transcarbamylase*) syntaza karbamoilotransferazy ornitynowej

p.o. – łac. *per os* – doustnie

r.ż. – rok życia

UCD – (ang. *urea cycle disorders*) zaburzenia cyklu mocznikowego

TG – triglicerydy

TGRLP – (ang. *Triglyceride-Rich Lipoproteins*) bogate w triglicerydy lipoproteiny

VLDL – (ang. *very low density lipoprotein*) lipoproteina bardzo małej gęstości

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	14
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	14
2.2.1. Istotność wnioskowanej technologii medycznej	16
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	16
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	16
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	16
2.3.1. Interwencja	16
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	16
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	18
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski	18
2.3.1.4. Informacje dotyczące stosowania przedmiotowego produktu leczniczego	18
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	18
2.3.2. Komparatory	18
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami	18
2.3.2.2. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	19
2.3.2.3. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	19
2.3.2.4. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	19
2.3.2.5. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	19
3. Opinie ekspertów	21
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	22
4.1. Rekomendacje kliniczne	22
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	23
4.3. Podsumowanie rekomendacji	23
5. Finansowanie ze środków publicznych	24
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	24
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	24
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	26
6.1. Analiza kliniczna.....	26
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	26
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	26
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	26
6.1.2.2. Bezpieczeństwo	27
6.1.2.2.1. Inne odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa	27

7.	Podsumowanie	28
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	28
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	28
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	28
8.	Załączniki.....	32

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2014-06-26

MZ-PLD-460-20064-1066/AB/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Basic F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g we wskazaniach:

- Hipertriglicydemia
- Hipoapolipoproteinemia
- Hiperamonemia
- Chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej)

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu: Nie dotyczy

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- 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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy):

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia:

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku:

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Basic F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g

Do finansowania we wskazaniu:

- Hipertriglicydemia
 - Hipoapolipoproteinemia
 - Hiperamonemia
 - Chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej)
-

Wnioskodawca (pierwotny)

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii

Nutrica Polska Sp. Z o.o.
Ul. Bobrowiecka 6
00-728 Warszawa, Polska

W niniejszym raporcie wykorzystano materiały przygotowane w opracowaniu:

- EAA (dieta eliminacyjna), we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, Raport Nr: AOTM-RK-431-12/2013. Warszawa, wrzesień 2013 r.
 - LIPISTART (dieta eliminacyjna) proszek á 400 mg we wskazaniach: hipertriglicydemia, deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych) Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, Raport Nr: AOTM-RK-431-14/2013 Warszawa, wrzesień 2013
-

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Basic F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g we wskazaniach:

- Hipertriglicerydemia
- Hipoapolipoproteinemia
- Hiperamonemia
- Chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej)

Tryb zlecenia: art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: W korespondencji z dnia 25 czerwca 2014 roku, pismem znak MZ-PLD-460-20064-1066/AB/14 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Basic F (dieta eliminacyjna) proszek a 600 g sprowadzanego zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy nr dnia 25 sierpnia 2006r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2010r. Nr 136, poz 914 z późn. zm.)

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących zleconego produktu leczniczego oraz informując MZ o konieczności wykonania skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów. Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 21 lipca 2014 r. pismem znak MZ-PLD-460-18659-64/AL/14, z dnia 17 lipca br.

2.1. Problem zdrowotny

Hipertriglicerydemia

Definicja: Hipertriglicerydemia jest to zwiększenie ponad normę stężenia trójglicerydów we krwi co wiąże się z ryzykiem rozwoju miażdżycy i jest definiowana jako stężenie triglicerydów (TG) $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl). Znaczna hipertrójglicerydemia może doprowadzić do ostrego zapalenia trzustki, jest również czynnikiem ryzyka chorób sercowo naczyniowych. W zależności od poziomu triglicerydów wyróżniamy:

- granicznie duże stężenie triglicerydów (150-199 mg/dl), które jest następstwem czynników nabytych (nadwaga i otyłość, mała aktywność fizyczna, palenie papierosów, nadmierne spożywanie alkoholu, duże spożycie węglowodanów) lub różnych polimorfizmów genetycznych;
- duże stężenie triglicerydów (200-499 mg/dl), które jest zwykle wynikiem współwystępowania czynników genetycznych (rodzinna hiperlipidemia złożona, rodzinna hipertriglicerydemia, hipertriglicerydemia wielogenowa, rodzinna dysbetalipoproteinemia) i nabytych (takie same jak wymienione powyżej). U pacjentów często występuje insulinooporność i zespół metaboliczny, powszechna jest również otyłość brzuszna;
- bardzo duże stężenie triglicerydów (≥ 500 mg/dl), w przebiegu którego w osoczu zwykle zaczynają się pojawiać chylomikrony [ich obecność oznacza najczęściej upośledzenie katabolizmu bogatych w triglicerydy lipoprotein (ang. *Triglyceride-Rich Lipoproteins* TGRLP)], jest spowodowane przez współwystępowanie wymienionych w przypadku dużego stężenia triglicerydów przyczyn i/lub czynniki genetyczne: rodzinny niedobór lipazy lipoproteinowej, rodzinny niedobór apolipoproteiny C-II. Tak wysoki poziom triglicerydów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ostrego zapalenia trzustki.

Zwiększone stężenie triglicerydów może mieć charakter wtórny i być spowodowane przez następujące jednostki chorobowe/czynniki: cukrzyca, zapalenie trzustki, niedoczynność tarczycy, przewlekła niewydolność nerek, zespół nerczycowy, zespół Cushinga, lipodystrofia, ciąża i różne leki (glikokortykosteroidy, beta-blokery, retinoidy, estrogeny doustne [nie w postaci przezskórnej], tamoksyfen, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu AIDS).

Obraz kliniczny

Hipertriglicydemia rodzinna złożona – pacjenci z tym zaburzeniem oraz ich krewni I stopnia w różnym czasie mogą mieć w surowicy duże stężenie cholesterolu, triglicerydów lub obu jednocześnie. Wątroba wytwarza w nadmiarze lipoproteinę bardzo małej gęstości (ang. *very low density lipoprotein*, VLDL). U wielu chorych stwierdza się duże stężenie apo B-100 (hiperbetalipoproteinemia). Nie ma swoistych cech klinicznych pozwalających rozpoznać ten rodzaj dyslipidemii. Jeśli stężenie cholesterolu całkowitego jest duże, to stężenie triglicerydów wynosi zwykle 250-350 mg/dl. Stężenie triglicerydów bywa znacznie zróżnicowane, ale u około 2/3 chorych mieści się w przedziale 200-500 mg/dl. Hiperlipidemia może się ujawnić w dzieciństwie. Rodzinna hiperlipidemia złożona łączy się ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnej choroby wieńcowej.

Hipertriglicydemia rodzinna – u pacjentów występuje zwiększone stężenie TG w surowicy bez podwyższonego stężenia cholesterolu. Wielu pacjentów jest otyłych. W związku z zwykle niepodwyższonym poziomem cholesterolu osoby z tym zaburzeniem są obciążone mniejszym ryzykiem przedwczesnej choroby wieńcowej (ChW) niż osoby z hiperlipidemią rodzinną złożoną.

Dysbetalipoproteinemia rodzinna – u pacjentów występuje zwiększone stężenie resztkowych lipoprotein. To zaburzenie charakteryzuje się zmiennością izoform apolipoproteiny E (najczęściej występuje postać E-2). Apo E-2 pośredniczy w wiązaniu resztkowym VLDL i resztkowych chylomikronów z ich receptorami w wątrobie, dlatego w przypadku nieprawidłowej apo E-2 lipoproteiny te gromadzą się w osoczu. Osoby dotknięte tym zaburzeniem zwykle są homozygotami pod względem apo E-2.

Granicznie duże stężenie triglicerydów (150-199 mg/dl) wskazuje głównie na obecność innych czynników aterogennych: małych cząsteczek LDL, małego stężenia cholesterolu HDL (HDL-C) i innych składowych zespołu metabolicznego. Duże stężenie triglicerydów (200-499 mg/dl) odzwierciedla obecność resztkowych lipoprotein o działaniu aterogennym, jest również markerem dyslipidemii aterogennej i zespołu metabolicznego. Gdy resztkowe lipoproteiny są wzbogacone estrami cholesterolu (dysbetalipoproteinemia), ryzyko ChW jest szczególnie duże. U osób z bardzo dużym stężeniem triglicerydów (≥ 500 mg/dl) występują inne czynniki aterogenne - zwiększone stężenie lipoprotein resztkowych, dyslipidemia aterogenna i zespół metaboliczny - i dlatego są one obciążone zwiększonym ryzykiem ChW. Jednak u tych chorych bardziej nagłą sprawą jest zwiększone ryzyko ostrego zapalenia trzustki, które wzrasta proporcjonalnie do stężenia triglicerydów. Jeśli przekracza ono 2000 mg/dl, rozwija się zespół chylomikronemii, charakteryzujący się obecnością kępek żółtych wysiewnych w skórze, odkładaniem się triglicerydów w siatkówce (łac. *lipemia retinalis*), zaburzeniami psychicznymi i ostrym zapaleniem trzustki. Bardzo duże stężenie triglicerydów będące wyłącznie następstwem upośledzenia katabolizmu (np. wskutek niedoboru lipazy lipoproteinowej lub apo C-II) może nie zwiększać ryzyka ChW.

Diagnostyka: Do określania poziomu trójglicerydów wykorzystuje się metody fotometryczne oparte na oznaczaniu wolnego glicerolu, powstającego po hydrolitycznym rozkładzie wiązań estrowych TG. Oznaczenia wykonuje się w krwi lub osoczu. Próbkę do badania powinny zostać pobrane na czczo.

Leczenie: Podstawę leczenia hipertriglicydemii stanowią następujące zmiany stylu życia: kontrola masy ciała, regularna aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie spożycia alkoholu i unikanie dużej ilości węglowodanów w diecie.

Hipertriglicydemia łączy się zwykle ze zwiększeniem stężenia resztkowych VLDL o działaniu aterogennym. Odzwierciedleniem tego jest zwiększone stężenie VLDL-C w surowicy. Stężenie VLDL-C można uznać za dodatkowy cel leczenia (głównym pozostaje stężenie LDL-C). VLDL- i LDL-C nazywa się łącznie cholesterolem nie-HDL, który stanowi cholesterol całkowity pomniejszony o HDL-C.

Granicznie duże stężenie triglicerydów – stężenie triglicerydów wynoszące 150-199 mg/dl często wskazuje na niewłaściwy styl życia i występuje podejrzenie zespołu metabolicznego. Gdy stężenie triglicerydów jest granicznie duże, stężenie LDL-C jest głównym celem leczenia i nie ma potrzeby, aby dodatkowym celem stało się stężenie cholesterolu nie-HDL. Przy takim stężeniu triglicerydów rzadko konieczne jest stosowanie leków swoiście zmniejszających stężenie resztkowych VLDL, chociaż statyny jednocześnie zmniejszają stężenie LDL-C i resztkowych VLDL. W takiej sytuacji nie powinno się więc modyfikować ogólnie przyjętego postępowania mającego na celu zmniejszenie stężenia LDL-C. Jeśli konieczne jest leczenie farmakologiczne, to pierwszeństwo mają leki zmniejszające stężenie LDL-C. W razie współistnienia małego stężenia HDL-C alternatywę stanowi kwas nikotynowy, pod warunkiem że osiągnięto docelowe stężenie LDL-C. Kolejną opcją u osób z małym stężeniem HDL-C, niezwiększonym stężeniem LDL-C oraz granicznie dużym stężeniem triglicerydów jest zastosowanie fibratu.

Duże stężenie triglicerydów – głównym celem leczenia jest obniżenie poziomu LDL-C, a celem dodatkowym jest obniżenie stężenia cholesterolu nie-HDL. Leczenie pierwszego wyboru polega na zmianach stylu życia. Istotne jest także ustalenie, czy pacjent nie przyjmuje leków mogących nasilać hipertriglicydemię, a jeśli

tak - to należy je zmienić. Spośród leków hipolipemizujących statyny najskuteczniej zmniejszają stężenie cholesterolu nie-HDL. Zmniejszają one nie tylko stężenie LDL-C, ale także triglicerydów VLDL i VLDL-C. Każda hipertriglicydemia jest względnym przeciwwskazaniem do stosowania żywic jonowymiennych w monoterapii, ponieważ leki te zwykle zwiększają stężenie triglicerydów.

Jeśli stężenie LDL-C nie jest istotnie zwiększone, zwykle jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu nie-HDL za pomocą leków zmniejszającego stężenie triglicerydów. Najskuteczniejszy jest kwas nikotynowy, który zmniejsza stężenie triglicerydów o 30-50% i jednocześnie nie zwiększa LDL-C, a ponadto powoduje wzrost stężenia HDL-C o 20-30%. U osób, które mają przeciwwskazania do stosowania kwasu nikotynowego lub źle go tolerują, fibraty (gemfibrozil 600 mg 2 razy dziennie, fenofibrat 200 mg 1 raz dziennie) zmniejszają stężenie triglicerydów o 40-60% i powodują wzrost stężenia HDL-C o 15-25%. Niemniej jednak leki te często zwiększają stężenie LDL-C o 5-30% (poprzez tworzenie większych cząsteczek LDL). Ten wzrost stężenia LDL-C oznacza zazwyczaj, że fibraty stosowane w monoterapii nie zmniejszą stężenia cholesterolu nie-HDL. Dlatego aby uzyskać docelowe stężenie cholesterolu nie-HDL, trzeba je zwykle stosować w skojarzeniu ze statyną. Wykazano, że długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 zawarte w oleju rybim, zwłaszcza kwas eikozapentaenowy w dawce 3 g dziennie, zmniejszają stężenie triglicerydów w osoczu maksymalnie o 30%, a w większej dawce (9 g/d) nawet o 50%. Można je stosować w skojarzeniu ze statynami.

Bardzo duże stężenie triglicerydów – konieczne jest sprawdzenie czy pacjent przyjmuje leki zwiększające stężenie triglicerydów, a jeśli tak - to najlepiej zaprzestać ich stosowania. Chory nie powinien pić alkoholu. Jeśli współistnieje hiperglikemia, może być wskazane zastosowanie insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych albo zwiększenie ich dawek. Jeśli stężenie triglicerydów przekracza 1000 mg/dl, należy od razu wdrożyć dietę o bardzo małej zawartości tłuszczów (<15% całkowitej liczby kalorii) w celu zmniejszenia chylomikronemii, która istotnie się przyczynia do bardzo dużej hipertriglicydemii. Powinno się kłaść nacisk na zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej - składowe leczniczych zmian stylu życia.

U osób z bardzo dużym stężeniem triglicerydów zwykle trzeba zastosować leki zmniejszające ich stężenie (fibraty lub kwas nikotynowy), które są skuteczne i często mogą zapobiec ostremu zapaleniu trzustki. Kwasy tłuszczowe n-3 zmniejszają stężenie triglicerydów i mogą być przydatne jako leczenie uzupełniające. Skuteczny może być kwas nikotynowy, ale u osób ze zwiększonym stężeniem glukozy we krwi duże dawki tego leku (>2 g/d) powinno się stosować ostrożnie, ponieważ może on nasilić hiperglikemię, a wówczas stężenie triglicerydów może wzrosnąć. U chorych ze skrajnie dużym stężeniem triglicerydów leczenie można uznać za skuteczne, jeśli uda się je zmniejszyć <500 mg/dl; normalizacja stężenia w takich przypadkach często nie jest możliwa.

Niezmiernie rzadko się zdarza, że stężenie triglicerydów i chylomikronów jest skrajnie duże już od urodzenia. Takie osoby mają zwykle genetycznie uwarunkowany brak lipazy lipoproteinowej lub aktywatora tego enzymu - apo C-II. Są one obciążone dużym ryzykiem zapalenia trzustki przez całe życie. Leki zmniejszające stężenie triglicerydów w osoczu są u nich nieskuteczne. Leczenie polega na stosowaniu diety z bardzo małą zawartością tłuszczów; dietę można też wzbogacać w triglicerydy zawierające łańcuchy kwasów tłuszczowych o średniej długości, które po wchłonięciu nie tworzą chylomikronów.

Źródła: serwis Medycyna Praktyczna: <http://www.mp.pl/artykuly/14970> (data dostępu: 6.08.2014r.); *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*, Raport AOTM-RK-431-14/2013

Hiperamonemia

Definicja: Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu >50 $\mu\text{mol/l}$ (>100 $\mu\text{mol/l}$ u noworodków). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły.

Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów (których występowanie skutkuje zaburzeniem cyklu mocznikowego, ang. *urea cycle disorders*, UCD) uczestniczących w cyklu kwasu mocznikowego, skutkujących gromadzeniem się amoniaku w ciele pacjenta i obejmuje:

- *acyduria argininobursztynianowa* – niedobór liazy argininobursztynianowej (ALS) – defekt genetyczny zlokalizowany jest na chromosomie 7-q11.2. Objawy wskazujące na deficyt ALS obejmują hiperamonemię bez kwasicy przy podwyższonym stężeniu argininobursztynianu (AL) w osoczu i moczu. Obserwuje się również podwyższony poziom cytruliny w osoczu. Potwierdzenie diagnozy uzyskuje się poprzez określenie aktywności AL w erytrocytach lub fibroblastach. Wyróżniające objawy kliniczne obejmują opóźnienie umysłowe, łamliwe włosy oraz wysypkę grudkowo-plamistą. Dwa ostatnie objawy są związane z deficytem argininy i ustępują po suplementacji tym aminokwasem. Obserwuje się hepatomegalię i podwyższony poziom transaminaz wątrobowych, a obraz histopatologiczny obejmuje powiększone hepatocyty i włóknienie.

- *cytrulinemia* – niedobór syntazy argininobursztynianowej (ASS) - defekt genetyczny zlokalizowany jest na chromosomie 9q34. Powszechne objawy obejmują hiperamonemię i niski poziom azotu mocznikowego i argininy w osoczu, wyniki badań patognomicznych wskazują na znacząco podwyższony poziom cytruliny w osoczu przy braku aktywności ASS. Pacjenci dotknięci tym schorzeniem są w stanie częściowo włączyć nadmiarowy azot do produktów pośrednich cyklu mocznikowego, co czyni leczenie łatwiejszym.
- *niedobór syntazy 1 karbamoilofosforanowej (CPS1)* – schorzenie reprezentuje najpoważniejszą UCD, z wczesnym wystąpieniem hiperamonemii w okresie niemowlęcym, lecz może się również objawić w okresie dorastania. Defekt genetyczny zlokalizowany jest na chromosomie 2q35. U pacjentów stwierdza się nawracającą hiperamonemię, brak cytruliny i niski poziom argininy, azotu mocznikowego i kwasu orotowego pochodzenia mocznikowego. Diagnozę potwierdza się poprzez stwierdzenie <10% normalnej aktywności CPS w tkankach wątroby, odbytu lub dwunastnicy
- *niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC)* – jest najczęściej występującą UCD, z częstością występowania 1:14 000 i jest jedynym defektem sprzężonym z płcią. OTC katalizuje reakcję ornityny i karbamoilofosforanu w syntezie cytruliny. Gen OTC zlokalizowany jest na krótszym ramieniu chromosomu X w pozycji Xp21, który jest specyficznie ekspresjonowany w wątrobie i jelitach. Do tej pory zidentyfikowano około 350 patologicznych mutacji i u ok. 80% pacjentów stwierdza się mutację. U dziewcząt u których obserwuje się częściową ekspresję OTC, występują łagodne objawy UCD. Tylko 15% żeńskich nosicielek defektu jest symptomatyczna, a u większości nosicielek asymptomatycznych wynik testu IQ jest w normie.
- *argininemia* – niedobór arginazy 1 (ARG1) – dotknięci pacjenci nie rozwijają symptomów w okresie niemowlęcym. Cechą charakterystyczną, która rozwija się u dzieci jest chodzenie na palcach, które przechodzi w porażenie obustronne. Obserwuje się podwyższony poziom argininy w osoczu, kwasu orotowego w moczu oraz amoniaku.

Epidemiologia: Częstość występowania hiperamonemii pierwotnej szacuje się na 1:8 000 – 1:44 000 żywych urodzeń.

Obraz kliniczny: Hiperamonemia objawia się hipotonią, napadami padaczkowymi, wymiotami i zmianami neurologicznymi (włączając w to stupor). Może, poprzez inhibicję sekrecji insuliny, mieć również efekt diabetogenny. Hiperamonemia może powodować nieodwracalne zmiany dla rozwijającego się mózgu obejmujące: zaburzenia postawy, zaburzenia funkcji poznawczych, napady padaczkowe i porażenie mózgowie. Całkowity czas trwania śpiączki hiperamonemicznej oraz maksymalne stężenie amoniaku (lecz nie szybkość jego usuwania) jest ujemnie skorelowany z prognozą neurologiczną pacjenta. Dotyczy to stężenia amoniaku przekraczającego 300 $\mu\text{mol/l}$. Pozostawienie pacjenta bez odpowiedniego leczenia może skutkować zgonem.

Poważny deficyt lub całkowity brak aktywności któregośkolwiek z 4 pierwszych enzymów cyklu (CPS1, OTC, ASS, ASL) lub enzymu dostarczającego kofaktor (NAGS) skutkuje nagromadzeniem w ciągu pierwszych dni życia amoniaku lub metabolitów będących prekursorami w cyklu kwasu mocznikowego.

Diagnostyka: Zaburzenia cyklu kwasu mocznikowego diagnozuje się w oparciu o wyniki badania klinicznego, biochemicznego i molekularnego.

- Zaleca się zebranie historii rodzinnej do trzech pokoleń wstecz, łącznie z krewnymi (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci), u których występują objawy sugerujące UCD.
- Badanie fizykalne w zasadzie nie pozwala na postawienie diagnozy różnicującej pomiędzy 6 typami UCD. Jednakże łamliwość włosów może zasugerować deficyt ASL, a postępująca spastyczność kończyn dolnych może wskazywać na deficyt arginazy.
- Diagnostyka laboratoryjna:
 - podwyższone stężenie amoniaku w surowicy krwi jest zazwyczaj pierwszą nieprawidłowością stwierdzoną na podstawie badań laboratoryjnych;
 - wyniki ilościowej analizy aminokwasów w osoczu mogą być wykorzystane do postawienia wstępnej diagnozy;
 - ocena stężenia cytruliny w osoczu pozwala na stwierdzenie czy defekt dotyczy dystalnej lub proksymalnej części cyklu kwasu mocznikowego;
 - oznaczenie poziomu kwasu orotowego w moczu pozwala odróżnić deficyt CPS1 od deficytu OTC.

- Badania genetyczne są wykorzystywane do diagnostyki, detekcji nosiciela i diagnostyki prenatalnej dla wszystkich sześciu UCD.
 - W przypadku, gdy badania genetyczne są niejednoznaczne, można przeprowadzić badania aktywności enzymów:
 - deficyt CPS1, OTC lub NAGS: biopsja wątroby
 - deficyt ARG1: erytrocyty
 - deficyt ASS i ASL: fibroblasty.

Leczenie: Celem leczenia pacjentów z UCD jest normalizacja poziomu amoniaku oraz stężenia aminokwasów w osoczu krwi. Podstawowe postępowanie medyczne obejmuje interwencje dietetyczne oraz farmakoterapię.

W terapii ostrej hiperamonemii w celu obniżenia stężenia amoniaku w surowicy krwi stosuje się dializę i hemofiltrację. Leczenie obejmuje również dożylnie podawanie chlorowodoru argininy i leków wymiatających azot w celu wydalania nadmiaru azotu szlakami alternatywnymi. Postępowanie dietetyczne obejmuje ograniczenie przyjmowania białek (od 12 do 24 godzin) w celu ograniczenia spożywanego azotu, a podaż kalorii uzupełnia się węglowodanami i tłuszczami.

Prewencja pierwszorzędowa

Celem postępowania długoterminowego jest prewencja katabolizmu i zapobieganie występowaniu epizodów hiperamonemii. Wykorzystuje się dietetyczne ograniczenie spożywanych białek, stosowanie suplementów diety oraz w razie konieczności – podawanie doustnych leków wymiatających azot.

Leczenie dietetyczne jest leczeniem z wyboru, a jego cele obejmują:

- dostarczanie odpowiedniej ilości energii w celu wsparcia anabolizmu;
- ograniczenie przyjmowania białek do poziomu tolerowanego przez pacjenta, bez wytwarzania nadmiernego amoniaku;
- dostarczanie aminokwasów egzogennych w celu wsparcia wzrostu i rozwoju pacjenta;
- suplementacja „warunkowo” egzogenną arginina lub cytruliną we wszystkich UCD z wyjątkiem argininemii;
- dostarczanie wszystkich wymaganych witamin i minerałów w ilościach odpowiednich dla wieku pacjenta.

Prewencja drugorzędowa

Obejmuje minimalizowanie ryzyka wystąpienia chorób układu oddechowego i trawiennego, suplementację witaminami i fluorem, odpowiednie stosowanie leków przeciwgorączkowych (NLPZ) oraz rutynowe szczepienia. Pacjent powinien być objęty opieką przez lekarza doświadczonego w terapii chorób metabolicznych. Pacjenci z UCD powinni unikać stosowania kwasu walproinowego, przedłużającego się głodzenia, dożylnego przyjmowania steroidów oraz dużych bolusów białek lub aminokwasów. Zaleca się przeprowadzenie badań u objętych ryzykiem krewnych pacjenta w celu prewencji hiperamonemii.

Postępowanie długookresowe

Obniżenie obciążenia azotem poprzez dietetyczne ograniczenie spożywania białek:

- generalnie biorąc, niemowlęta wymagają 1,2-2,0 gramów białka/kg m.c. Typowo, połowa wymaganych białek jest dostarczana w postaci aminokwasów egzogennych, a druga połowa w postaci białek naturalnych;
- zapotrzebowanie na białka u młodzieży i dorosłych jest zwykle niższe, niż to u niemowląt;
- mimo, że ograniczenie spożywania białek jest podstawą terapii, nadmierne ograniczanie spożycia białek indukuje katabolizm i jest równie niekorzystne, jak wysokie obciążenie białkami. Zaleca się regularne monitorowanie poziomu aminokwasów.

Wykorzystanie wymiataczy azotu w celu zapewnienia alternatywnych dróg usuwania azotu:

- fenylomaślan sodu (Ammonaps) będący prolekiem, przekształca się w jelitach do fenylooctanu sodu i ulega w wątrobie koniugacji z glutaminą tworząc fenyloacetyloglutaminę, która jest wydalana poprzez nerki. W terapii dostępny jest również fenylomaślan glicerolu (Ravicti);

- benzoosan sodu – ulegający w wątrobie koniugacji z glicyną, tworząc kwas hipurowy, który jest wydalany poprzez nerki.

W zależności od umiejscowienia defektu (proksymalna lub dystalna część cyklu kwasu moczniowego), może być konieczna terapia substytucyjna cytruliną lub arginina. Dożylna dawka argininy w przypadku defektu proksymalnego zaczyna się od 200 mg/kg m.c., lecz może być dostosowana, aby uzyskać stężenie argininy w osoczu na poziomie 75 percentylu:

- podawanie cytruliny (w proksymalnej UCD) oferuje przewagę poprzez włączanie asparagianu do cyklu i tym samym dodatkowej cząsteczki azotu;
- przedawkowanie argininy z jej wysokim stężeniem w osoczu jest związane z długoterminowymi problemami neurologicznymi, podobnymi do tych występujących przy deficycie ARG1;

Kwas kargluminowy (Carbaglu) może być wykorzystany do wsparcia normalnej lub zbliżonej do normalnej funkcji CPS1 w deficycie NAGS oraz u pacjentów z deficytem CPS1, którzy odpowiadają na terapię.

Transplantacja wątroby:

- u pacjentów z poważnymi typami UCD, transplantacja wątroby pozostaje najefektywniejszym postępowaniem w prewencji przyszłych kryzysów hiperamonicznych. Czynniki wpływające na decyzję o transplantacji obejmują stopień uszkodzeń neurologicznych i wątroby (w deficycie ASL);
- u pacjentów poddanych transplantacji wątroby (deficyt ASS lub ASL), stwierdza się poprawę w hiperamonemii oraz tolerancji białek pochodzących z pokarmu, jednakże na chwilę obecną nie jest jasne czy mogą wystąpić inne, długoterminowe problemy fizjologiczne związane z oddziaływaniem z innymi szlakami, jak szlakiem tlenu azotu.

Źródła: *Haberle 2013, Haberle 2012, Pagon 2013, Raport AOTM-RK-431-12/2013*

Hipoapolipoproteinemia

Nie odnaleziono informacji dotyczących wskazania hipoapolipoproteinemia.

Chylotorax

Definicja: Terminem chylotorax określa się obecność chłonki w jamie opłucnowej. Powstaje w wyniku wycieku chłonki z przewodu piersiowego. Może do niego doprowadzić uraz, osłabienie ścian naczyń i ucisk z zewnątrz. Do przerwania przewodu może dojść w trakcie intensywnego kaszlu lub wymiotów. Urazowe rozerwanie przewodu może być wczesnym lub późnym powikłaniem wypadków komunikacyjnych, częściej jednak powstaje jako powikłanie różnych zabiegów operacyjnych w obrębie klatki piersiowej.

Epidemiologia: Częstość występowania szacuje się na 0,1-2% wśród dorosłych z objawami płynu w opłucnej. W około 50% przypadków chylotorax powstaje w wyniku choroby nowotworowej z czego 60% stanowią chłoniaki. Występuje on również w przypadku urazów jatrogennych [zabiegi operacyjne w obrębie klatki piersiowej (65-85%)] i penetrujących urazów klatki piersiowej. Chylotorax występuje jako powikłanie zabiegów kardiochirurgicznych oraz torakochirurgicznych w 0,2 - 1% przypadków.

Obraz kliniczny: Charakterystyczną cechą jest mętny lub mleczny wygląd płynu z dużą zawartością lipidów, zwłaszcza triglicerydów i chylomikronów. Początkowo pacjent może nie zgłaszać żadnych objawów, do czasu zgromadzenia się dużych ilości chłonki w jamie opłucnej. Objawy pojawiają się średnio po 7-10 dniach. Objawy podmiotowe obejmują:

- duszność;
- przyspieszenie oddechu (łac. *tachypnoe*);
- czasami suchy kaszel lub ból o charakterze opłucnowym.

W badaniu przedmiotowym klatki piersiowej występują objawy typowe dla płynu w jamie opłucnowej:

- osłabienie lub zniesienie drżenia piersiowego;
- stłumienie odgłosu opukowego;
- osłabienie lub zniesienie szmerów oddechowych.

Diagnostyka: Prześwietlenie RTG klatki piersiowej uwidacznia płyn w jamie opłucnej, ale nie dostarcza żadnych informacji o jego etiologii. Stosuje się również tomografię komputerową i ultrasonografię. Limfaniografia jest przydatna w uwidocznieniu przebiegu przewodu piersiowego i miejsca jego uszkodzenia przed planowanym leczeniem chirurgicznym.

Punkcja jamy opłucnej i labolatoryjna ocena płynu ma kluczowe znaczenie w potwierdzaniu chylotorax. U pacjentów po zabiegach operacyjnych płyn może pochodzić z drenu pozostawionego w opłucnej.

Kryterium rozpoznania chylotorax stanowi zawartość triglicerydów w płynie:

- stężenie triglicerydów >110 mg/dl potwierdza, że płyn to chłonka i pozwala na postawienie rozpoznania chylotorax. Charakterystyczny jest również stosunek cholesterolu i triglicerydów w płynie <1;
- jeśli stężenie triglicerydów wynosi 50-110 mg/dl, należy wykonać elektroforezę lipoprotein płynu – wykazanie obecności chylomikronów potwierdza chylotorax;
- stężenie triglicerydów <50 mg/dl wyklucza chylotorax.

Brak mlecznego, gęstego charakteru płynu nie wyklucza rozpoznania chylotorax, zwłaszcza u pacjentów pozostających na czczo lub stosujących niskotłuszczową dietę.

Leczenie: Leczenie chylotorax jest zawsze przyczynowe – może być zachowawcze lub operacyjne. Bez względu na wybór opcji terapeutycznej stosuje się :

- dietę;
- drenaż i obliterację jamy opłucnej (jeśli sytuacja tego wymaga);
- właściwe nawodnienie.

Leczenie zachowawcze

Leczenie zachowawcze powinno być zawsze rozważone, gdyż w ponad 50% przypadków urazowego uszkodzenia przewodu piersiowego wyciek chłonki ustępuje samoistnie. Najczęściej zdarza się to u pacjentów bezobjawowych lub z niewielkim nasileniem objawów i niewielką utratą chłonki. Leczenie zachowawcze wymaga drenażu jamy opłucnej, który rozpręży uciśnięte płuco oraz stosowania diety z niską zawartością tłuszczu i średniołańcuchowymi triglicerydami, których większość ulega bezpośredniej absorpcji do krwi. W ten sposób zmniejsza się produkcję chłonki. Kolejnym etapem może być żywienie parenteralne, jeszcze bardziej ograniczające produkcję chłonki.

W przypadku etiologii nieurazowej samoistna poprawa występuje rzadziej. U pacjentów z nowotworowym chylotorax, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, korzystna może być chemioterapia. Opisywano skuteczne leczenie pooperacyjnego uszkodzenia przewodu piersiowego u dzieci dzięki użyciu somatostatyny i jej analogów.

Leczenie chirurgiczne

Wskazaniem do leczenia chirurgicznego są:

- wyciek chłonki w ilości > 1l/24h przez 5 kolejnych dni lub przetrwały wyciek utrzymujący się dłużej niż 2 tygodnie, mimo leczenia zachowawczego;
- powikłania metaboliczne;
- immunosupresja;
- otorbiony chylotorax;
- niedodma płuca;
- chylotorax po ezofagektomii (duże ryzyko zgonu w przypadku leczenia zachowawczego)

Opcje leczenia chirurgicznego zależą od miejsca uszkodzenia przewodu piersiowego oraz etiologii chylotorax i obejmują:

- podwiązanie przewodu piersiowego (najczęściej metoda leczenia chirurgicznego uszkodzenia przewodu piersiowego) – podwiązanie najczęściej wykonuje się tuż powyżej rozworu aortalnego przepony, na wysokości pomiędzy 8 a 12 kręgiem piersiowym; operację przeprowadza się z dostępu przez prawą część klatki piersiowej, stosując otwartą toraktomię, lub metodami małoinwazyjnymi (torakoskopowo); zabieg jest skuteczny w ponad 90% przypadków; nie ma zagrożenia pooperacyjnym zastojem limfatycznym z uwagi na zachowanie sieci naczyń krążenia obocznego;
- założenia zastawki opłucno-otrzewnowej, skuteczne w przypadku nawracającego chylotorax; możliwe powikłania to zakażenia i niedrożność połączenia;

- pleurodeza jamy opłucnej, stosowana w przypadku nawracającego płynu w jamie opłucnej o etiologii nowotworowej;
- chirurgiczne usunięcie opłucnej.

Źródła: Szczeklik 2013, Wielka Interna Plumonologia T1

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia - wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Dr. hab. n. med. Jolanta Sykut- Cegielska Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii Metabolicznej	Przedwczesny zgon; Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba; Uzasadnienie: W hyperchylomikronemi może wystąpić ostre zapalenie trzustki, czasem o fatalnym przebiegu. W rodzinnej hipertriglicydemii powikłania związane są z objawami zespołu metabolicznego.

Źródło: opinia eksperta klinicznego

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

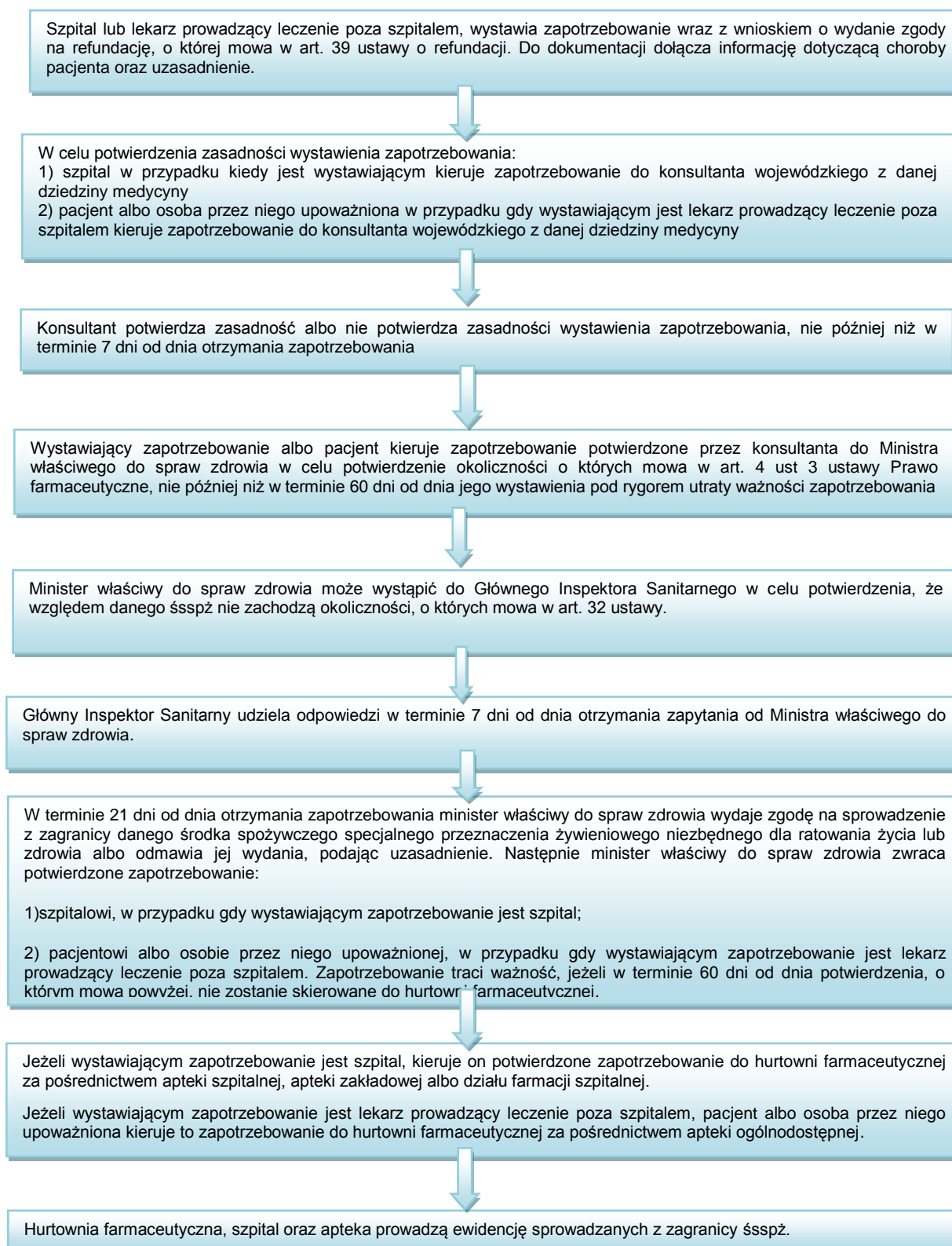
Zasady realizacji świadczenia - określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 roku w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia.

Podstawą prawną ww. Rozporządzenia jest art. 29a ust. 6 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2010 r. Nr 136, poz. 914, z późn. zm.).

Rozporządzenie określa sposób i tryb sprowadzania z zagranicy produktów produktów, o których mowa w ww. art. 29a ust. 1 ustawy o bezpieczeństwie żywności i żywienia, w tym::

- wzór zapotrzebowania wraz z wnioskiem o wydanie zgody na refundację, o której mowa w art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r. poz. 95);
- sposób potwierdzania przez ministra właściwego do spraw zdrowia okoliczności, o których mowa w art. 29a ust. 3 i 4 ustawy; sposób prowadzenia przez hurtownie, apteki i szpitale ewidencji sprowadzanych produktów leczniczych;
- zakres informacji przekazywanych przez hurtownię farmaceutyczną ministrowi właściwemu do spraw zdrowia.

Poniżej przedstawiono schemat realizacji świadczenia – import docelowy:



Źródło: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=290&ml=pl&mi=296&mx=0&mt=&my=296&ma=019484> (data dostępu: 12.08.2014 r.)

2.2.1. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Istotność wnioskowanej technologii medycznej - wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Dr. hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii Metabolicznej	Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia; Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi; Uzasadnienie: W hyperchylomikronemi może wystąpić ostre zapalenie trzustki, czasem o fatalnym przebiegu. W rodzinnej hipertriglicerydemii powikłania związane są z objawami zespołu metabolicznego.

Źródło: opinia eksperta klinicznego

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wg opinii eksperta klinicznego, od którego AOTM otrzymało stanowisko, alternatywnymi świadczeniami dla ocenianego produktu leczniczego Basic F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g są we wskazaniu:

- Hipertriglicerydemia – bardzo niskotłuszczowa dieta, a w stanach nagłych (np. ostre zapalenie trzustki) afereza;
- Hipoapolipoproteinemia – bardzo nieskotłuszczowa dieta oraz unikanie czynników ryzyka aterosklerozy.

Dla pozostałych wskazań ekspert nie przedstawił propozycji technologii alternatywnych.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W oparciu o dane przekazane przez Ministerstwo Zdrowia pismem nr MZ-PLD-460-18659-64/AL/14 z dnia 17. lipca 2014 r. produkt Basic F (dieta eliminacyjna), proszek à 600 w latach 2012 – 06.2014 stosowały we wskazaniu, kolejno:

- hipertriglicerydemia – 5 osób;
- hiperamonemia – 4 osoby;
- hipoapolipoproteinemia – 4 osoby;
- chylotorax – 1 osoba.

Przedstawione powyżej informacje dotyczą osób których terapia była finansowana ze środków publicznych w ramach importu docelowego. Populacja całkowita może być większa i obejmować osoby samodzielnie pozyskujące wnioskowany preparat.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencja

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W celu odnalezienia informacji odnośnie statusu produktu Basic-F (dieta eliminacyjna), proszek à 600 w Polsce, przeszukano strony internetowe Głównego Inspektora Sanitarnego. Nie odnaleziono informacji dotyczących produktu Basic F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 (data wyszukiwania: 08.08.2014).

Poniższe dane przygotowano w oparciu o ulotkę producenta (Basic-F), przesłaną dnia 15 lipca 2014 r. przez podmiot odpowiedzialny w odpowiedzi na prośbę AOTM (pismo znak AOTM-OT-431-20(12)/KP/2014 z dnia 3 lipca 2014).

Tabela 3. Skład preparatu Basic F

Składniki	Jednostka	Średnia zawartość		Składniki	Jednostka	Średnia zawartość	
		w 100g	w 100ml			w 100g	w 100ml
Wartość energetyczna	kJ	1589	207	Minerały			
	kcal	374	49				
Ekwiwalent białka	g	14	1,8	Sód	mg	210	27
Karnityna	mg	9	1	Potas	mg	460	60
Tłuszcze	g	<0,5	<0,1	Wapń	mg	450	59
Kwas Linolowy	g	<0,04	<0,005	Magnez	mg	45	6
Kwas α-Linolowy	g	<0,004	<0,0005	Fosfor	mg	250	33
Cholesterol	g	0	0	Chlor	mg	345	45
Węglowodany	g	79	10,2	Żelazo	mg	6,6	0,9
Laktoza	g	31,4	4,1	Elementy śladowe			
Witaminy				Cynk	mg	4,8	0,6
A	µg	400	52	Miedź	mg	0,35	0,05
D ₃	µg	7	0,9	Jod	µg	57	7
E	mg	2,6	0,3	Mangan	mg	0,35	0,5
K ₁	µg	22	2,9	Chrom	µg	23	3
B ₁	mg	0,3	0,04	Fluor	mg	0,2	0,03
B ₂	mg	0,8	0,1	Molibden	µg	30	4
B ₆	mg	0,4	0,05	Selen	µg	6	1
Niacyna	mg	4,5	0,6				
Kwas foliowy	µg	50	7				
Biotyna	µg	22	3				
B ₁₂	µg	0,9	0,1				
Kwas pantotenowy	mg	2,5	0,3				
C	mg	45	6				
Cholina	mg	90	12				
Inozytol	mg	100	13				
Osmotyczność	mosmol/l	200-210					
	mosmol/kg H ₂ O	220-230					

Źródło: ulotka Basic-F

Składniki w oparciu o ulotkę (Basic F): maltodekstryna, oddtłuszczone mleko, laktoza, białko serwatkowe, mix minerałów i elementów śladowych, mix witamin, emulgator, L-karnityna. Ponadto zgodnie z jej treścią Basic-F:

- może być stosowany u noworodków i niemowlaków jako substytut mleka krowiego;
- nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia;
- może być stosowany tylko pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie produktu jest uzależnione od wieku, masy oraz kondycji metabolicznej pacjenta.

Standardowy sposób przygotowania: 13 g (3 miarki) preparatu Basic F + 90 ml wody.

Źródło: ulotka preparatu Basic F

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt należy do grupy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i nie podlega obowiązkowi rejestracji.

Zgodnie z ulotką producenta, produkt dietetyczny Basic-F zawiera minimalną ilość tłuszczów i jest stosowany w żywieniu pacjentów z zaburzeniami metabolizmu tłuszczów: trawienia, absorpcji, chylotorax i wrodzonych błędów β -oksydacji. W związku z minimalną ilością tłuszczu w preparacie, pacjenci muszą równolegle otrzymywać suplementację zmodyfikowanymi kwasami tłuszczowymi (LCT, MCT), dostosowanymi do ich indywidualnych potrzeb. Mogą one być dodawane bezpośrednio przed podaniem do roztworu preparatu Basic-F.

Źródło: ulotka preparatu Basic F

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Zgodnie ze zleceniem MZ przedmiotowymi wskazaniami są: hipertriglicydemia, hiperamonemia, hipoapolipoproteinemia, chylotorax.

2.3.1.4. Informacje dotyczące stosowania przedmiotowego produktu leczniczego

Tabela 4. Informacje dotyczące stosowania przedmiotowego produktu leczniczego - wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Dr. hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii Metabolicznej	Ekspert nie przedstawił informacji dotyczących populacji dla wnioskowanej technologii dla żadnego ze wskazań.

Źródło: opinia eksperta klinicznego

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Dotychczas środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (dieta eliminacyjna), proszek à 600 mg nie był przedmiotem oceny w Agencji Oceny Technologii Medycznych. Informacje na temat trybu postępowania z niniejszą technologią znajdują się w punkcie 2.2. natomiast dane dotyczące wielkości importu docelowego w punkcie 2.2.3

2.3.2. Komparatory

Na podstawie otrzymanej opinii eksperta stwierdzono, że nie ma technologii alternatywnych, które byłyby stosowane w wskazaniach: hipertriglicydemia i hipoapolipoproteinemia. Poniżej przedstawiono informacje pochodzące z opinii eksperta praktyki klinicznej dotyczącej zastosowania Basic-F w przedmiotowych wskazaniach.

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 5. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu - wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Dr. hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii Metabolicznej	hipertriglicydemia – bardzo niskotłuszczowa dieta, a w stanach nagłych (np. ostre zapalenie trzustki) afereza
	hiperamonemia – nie dotyczy
	hipoapolipoproteinemia – bardzo niskotłuszczowa dieta oraz unikanie czynników ryzyka aterosklerozy
	chylotorax – to wskazanie jest poza zakresem pediatrii metabolicznej (wiedzy eksperta)

Źródło: opinia eksperta klinicznego

2.3.2.2. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert kliniczny nie podał informacji na ten temat.

2.3.2.3. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 6. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce - wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Dr. hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii Metabolicznej	hipertriglicerydemia – bardzo nieskottłuszczowa dieta w oparciu o wnioskowaną technologię
	hiperamonemia – nie dotyczy
	hipoapolipoproteinemia - bardzo nieskottłuszczowa dieta w oparciu o wnioskowaną technologię
	chylotorax – to wskazanie jest poza zakresem pediatrii metabolicznej (wiedzy eksperta)

Źródło: opinia eksperta klinicznego

2.3.2.4. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 7. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
Dr. hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii Metabolicznej	hipertriglicerydemia – bardzo nieskottłuszczowa dieta w oparciu o wnioskowaną technologię
	hiperamonemia – nie dotyczy
	hipoapolipoproteinemia - bardzo nieskottłuszczowa dieta w oparciu o wnioskowaną technologię
	chylotorax – to wskazanie jest poza zakresem pediatrii metabolicznej (wiedzy eksperta)

Źródło: opinia eksperta klinicznego

2.3.2.5. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

W poniższej tabeli przedstawiono informacje odnośnie ocenianych wcześniej interwencji dla wskazań: hipertriglicerydemia oraz hiperamonemia. W AOTM nie przeprowadzono wcześniej ocen żadnych śsspz we wskazaniach hipoapolipoproteinemia oraz chylotorax.

Tabela 8. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
Hipertriglicerydemia	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 203/2013 z dnia 23 września 2013 r.	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart we wskazaniach hipertriglicerydemia, deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych).</p> <p>Uzasadnienie: Ze względu na bardzo małą liczbę chorych brak jest badań klinicznych dotyczących skuteczności preparatu Lipistart, w tym badań porównujących skuteczność preparatu Lipistart z podobnymi środkami specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniach hipertriglicerydemia oraz deficyt LCHAD. Wśród rekomendacji klinicznych jednym z zaleceń jest stosowanie dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego z niską zawartością trójglicerydów długołańcuchowych, a zawierających trójglicerydy średniołańcuchowe, jednak bez wskazywania konkretnego produktu. Brak jest zatem przesłanek do wyboru lub odrzucenia jednego z nich. Preparatyte należąc do jednej kategorii, różnią się jednak od siebie składem jakościowym i ilościowym. Z doświadczeń klinicznych opartych na leczeniu kilku pacjentów w Polsce wynika, że u części chorych z deficytem LCHAD i z niewystarczającą tolerancją oleju MCT, Lipistart może stanowić lepszy wybór w leczeniu dietetycznym. Z dostępnych danych wynika, że import docelowy tego produktu dotyczyłby bardzo niewielkiej liczby chorych. Preparat Lipistart zarejestrowany jest w Kanadzie i Wielkiej Brytanii we wskazaniach: zaburzenia</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 131/2013 z dnia 23 września 2013	<p>oksydacji kwasów tłuszczowych, zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych.</p> <p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart (dieta eliminacyjna) proszek á 400 mg, we wskazaniach: hipertriglicerydemia, deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych)</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest przesłanek do odmowy wydawania zgód na refundację jednego z dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego z niską zawartością trójglicerydów długołańcuchowych, a zawierających trójglicerydy średniołańcuchowe. Rekomendacje międzynarodowe zalecają ich stosowanie bez wskazywania konkretnego produktu. Badania kliniczne dotyczące skuteczności preparatu Lipistart, w tym badania porównujące skuteczność preparatu Lipistart z podobnymi środkami specjalnego przeznaczenia żywieniowego w ocenianych wskazaniach nie są dostępne ze względu na bardzo małą liczbę chorych. Jednak z polskiej praktyki klinicznej wynika, że u części chorych z deficytem LCHAD i z niewystarczającą tolerancją oleju MCT, Lipistart może stanowić lepszy wybór w leczeniu dietetycznym. Zarówno publikacje, jak i dotychczasowe doświadczenia, wskazują na bezpieczeństwo stosowania diety bogatej w MCT (ubogiej LCT) oraz brak występowania ciężkich działań niepożądanych po jej stosowaniu we wnioskowanych wskazaniach.</p> <p>Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że import docelowy produktu Lipistart dotyczy małej liczby chorych z hipertriglicerydemią lub deficytem LCHAD, finansowanie przedmiotowe go środka spożywczego ze środków publicznych należy uznać za zasadne.</p>
Hiperamonemia	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 193/2013 z dnia 16 września 2013 r.	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgody na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna.</p> <p>Uzasadnienie: Aktualne rekomendacje kliniczne, poświęcone postępowaniu we wrodzonych zaburzeniach cyklu mocznikowego/hiperamonemii pierwotnej, zalecają suplementację aminokwasami egzogennymi, w sytuacji obniżonej tolerancji białka, nie pozwalającej na osiągnięcie normalnego rozwoju i stabilizacji metabolicznej. Ponieważ hiperamonemia pierwotna należy do grupy chorób rzadkich, ograniczone dane, pochodzące z obserwacji klinicznych i przesłanki patofizjologiczne, należy uznać za wystarczające dla uznania za zasadne refundacji EAA u wybranych chorych.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 124/2014 z dnia 16 września 2013	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna), saszetki á 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że ograniczone dane dotyczące stosowania diety eliminacyjnej we wnioskowanym wskazaniu, pochodzące z obserwacji klinicznych oraz przesłanki patofizjologicznych, należy uznać za wystarczające z uwagi na fakt, że hiperamonemia pierwotna należy do grupy chorób rzadkich. Aktualne rekomendacje kliniczne, poświęcone postępowaniu we wrodzonych zaburzeniach cyklu mocznikowego/hiperamonemii pierwotnej, zalecają suplementację aminokwasami egzogennymi, w sytuacji obniżonej tolerancji białka, nie pozwalającej na osiągnięcie normalnego rozwoju i stabilizacji metabolicznej.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych należy uznać za zasadne.</p>

Źródło: BIP AOTM

3. Opinie ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono stanowisko eksperta, który odpowiedział na zapytanie ATOM.

Tabela 9. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Własne stanowisko w sprawie finansowania
Dr. hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii Metabolicznej	Hipertriglicerydemia		
	Wnioskowana technologia jest niezbędna w leczeniu dietetycznym hipertriglicerydemii zwłaszcza w okresie niemowlęcym i dziecięcym, ze względu na brak innych możliwości ograniczenia tłuszczu, przy jednoczesnym zachowaniu zbilansowania diety pod względem wartości odżywczej.	W leczeniu dietetycznym starszych dzieci i dorosłych wnioskowana technologia nie jest niezbędna do realizacji zaleceń. Wyjątek może stanowić stan dekompensacji w wyniku ostrego zapalenia trzustki, wymagający czasowego wykluczenia tłuszczu z diety.	Produkty stosowane w leczeniu rzadkiej choroby przewlekłej powinny być w pełni refundowane
	Hiperamonemia		
	Nie ma uzasadnienia zastosowanie wnioskowanej technologii, chyba że hiperamonemii towarzyszy inne schorzenie wymagające znacznego ograniczenia tłuszczu.	Brak uzasadnienia zastosowania wnioskowanej technologii w pierwotnej hiperamonemii	W hiperamonemii (pierwotnej jak i wtórnej) wnioskowana technologia nie powinna być refundowana jako nieskuteczna, a może być nawet szkodliwa z powodu braku ograniczenia białka (zalecanego w hiperamonemii).
	Hipoapolipoproteinemia		
	W tym wskazaniu leczenie dietą o dużej restrykcji podaży tłuszczu jest postępowaniem z wyboru. Wnioskowana technologia niezbędna zwłaszcza w okresie niemowlęcym i dziecięcym, ze względu na brak innych możliwości ograniczenia tłuszczu, przy jednoczesnym zachowaniu zbilansowania diety pod względem wartości odżywczych	Ekspert nie przedstawił	Wnioskowana technologia powinna być refundowana zwłaszcza w okresie niemowlęcym i dziecięcym.
Chylotorax			
to wskazanie jest poza zakresem pediatrii metabolicznej (wiedzy eksperta)			

Źródło: opinia eksperta klinicznego

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Dnia 4 sierpnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanych wskazań. W jego trakcie przeszukano strony międzynarodowych towarzystw specjalizujących się w zaburzeniach metabolicznych oraz bazy danych zawierające rekomendacje kliniczne.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: *Basic F*, *chylothorax*, *hypertriglyceridemia*, *hyperammonemia*, *hypoapolipoproteinemia*

Hipertriglicydemia

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia hipertriglicydemii (*UK 2014*, *UK 2013*; *Solis 2002*). Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania produktu Basic-F w hipertriglicydemii. Wszystkie rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie diety niskotłuszczowej wzbogaconej w MCT. Niemniej jednak, wytyczne zwracają uwagę na brak dużych badań klinicznych dotyczących leczenia zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych.

Tabela 10. Rekomendacje kliniczne dotyczące wskazań hipertriglicydemii

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
UK 2014 , UK 2013	Interwencje żywieniowe dla dzieci wymagających specjalnej opieki zdrowotnej	Wytyczne dla lekarzy	W leczeniu zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych zalecane są następujące dietetyczne środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego: SHS Nutricia Caprilon, SHS Nutricia Monogen, Vitaflo Lipistart.
Solis 2002	Leczenie zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych	Konsensus z 49 opinii eksperckich (z USA) oraz przegląd systematyczny	W leczeniu zaburzeń oksydacji tłuszczów stosuje się dietę ubogą w tłuszcze. Dieta niskotłuszczowa może być suplementowana w triglicerydy MCT (np. olej MCT). W ramach praktyki klinicznej leczenia zaburzeń oksydacji tłuszczów stosuje się dietetyczne środki przeznaczenia żywieniowego (np. Portagen, Lipisorb) o zwiększonej zawartości MCT, niemniej jednak najczęściej wymagana jest dodatkowa suplementacja odpowiednimi w danym przypadku tłuszczami, węglowodanami oraz składnikami mineralnymi. Nie odnaleziono badań klinicznych potwierdzających ich długoterminową skuteczność.

MCT - średniołańcuchowe triglicerydy (ang. *medium-chain triglyceride*)

Hiperamonemia

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia hiperamonemii (*Haberle 2012*). Wytyczne te, odnoszące się do diagnostyki i postępowania w UCD, wskazują, iż suplementacja aminokwasami egzogennymi jest wymagana w sytuacji obniżonej tolerancji białka, która nie pozwala na osiągnięcie normalnego rozwoju i stabilizacji metabolicznej. Racjonalnym postępowaniem jest dostarczanie 20-30% całkowitego spożycia białek w postaci suplementów. Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania preparatu Basic-F w terapii hiperamonemii.

Wytyczne zostały opracowane w oparciu o przegląd systematyczny, zgodnie z zaleceniami *Scottish Intercollegiate Guideline Network*. Jakość powyższej rekomendacji została oceniona jako C (głównie badania nieanalityczne, tj. serie przypadków).

Hipoapolipoproteinemia

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania dietetycznego w leczeniu hipoapolipoproteinemii.

Chylotorax

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania dietetycznego w leczeniu chylotorax.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniach 5-6 sierpnia 2014 r. w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu dietetycznego Basic-F, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: *Basic F, chylothorax, hipertriglicerydemia, hiperamonemia, hipoapolipoproteinemia.*

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania powyższych baz nie odnaleziono żadnej rekomendacji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Basic F we wnioskowanych wskazaniach.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Hipertriglicerydemia

Odnaleziono rekomendacje kliniczne (*UK 2013, UK 2012, Solis 2002*) zalecają w terapii hipertriglicerodemii stosowanie diet o obniżonej podaży tłuszczów. Rekomendacje wymieniają preparaty: Portagen, Lipisorb SHS Nutricia Caprilon, SHS Nutricia Monogen, Vitaflo Lipistart. Zwracają również uwagę na konieczność stosowania dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta suplementacji (węglowodany/tłuszcze/składniki minerealne).

Hiperamonemia

Odnaleziona rekomendacja kliniczna (*Haberle 2012*). wskazuje, iż suplementacja aminokwasami egzogennymi jest wymagana w sytuacji obniżonej tolerancji białka, która nie pozwala na osiągnięcie normalnego rozwoju i stabilizacji metabolicznej. Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania preparatu Basic-F w terapii hiperamonemii.

Hipoapolipoproteinemia i chylotorax

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania dietetycznego w leczeniu hipoapolipoproteinemii i chylotorax.

Ponadto nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu Basic-F we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ sprowadzanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (dieta eliminacyjna) następuje zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2010 r., Nr 136, poz. 914 z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego środka, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. ŚSSPŻ jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej (3,20 PLN).

W piśmie z dnia 17 lipca 2014 roku znak MZ-PLD-460-18659-64/AL./14 Ministerstwo Zdrowia przekazało dane o liczbie wydanych zgód na sprowadzenie, wniosków o refundację oraz zrefundowanych opakowań środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F w okresie 2013-06.2014 r. Przekazano również szacunkowe zakresy wartości wydanych zgód na refundację (wg cen netto).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Zestawienie wniosków i zgód na refundację sprowadzanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (dieta eliminacyjna) w ramach importu docelowego w 2013-06.2014 r.

Wskazanie	Rok	Podmiot odpowiedzialny	Postać i dawka	Liczba zgód na sprowadzenie	Liczba wniosków o refundację	Liczba zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację*	Kraj
hipertriglicydemia	2013	Milupa	Proszek 600 g	3	3	32	4329,6-4762,88	Niemcy
	2014	Milupa	Proszek 600 g	2	2	22	2976,6-3274,48	
hiperamoniemia	2013	Milupa	Proszek 600 g	2	2	27	3653,1-4018,68	
	2014	Milupa	Proszek 600 g	2	2	32	4329,6-4762,88	
hipoapolipoproteinemia	2013	Milupa	Proszek 600 g	3	3	51	6900,3-7590,84	
	2014	Milupa	Proszek 600 g	1	1	38	5141,4-5655,92	
chylotorax	2014	Milupa/ SHS International	Proszek 600 g	1	1	8	1082,4-1190,72	

* kwota netto – II Kwartał 2013 r.

Podsumowując, należy podkreślić, iż w przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia zestawieniu brak jest wartości rozliczonych zgód łącznie, a jedynie podane są zakresy na które wydano zgody, co nie jest odzwierciedleniem realnych wydatków poniesionych przez NFZ w zakresie finansowania ze środków publicznych diety eliminacyjnej Basic-F. Wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie poniesionych kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację na podstawie tak przekazanych danych nie jest możliwe do przeprowadzenia.

Uwagi analityków AOTM: W kwestii finansowania innych technologii, które wiążą się merytorycznie z niniejszą oceną (tj. inne diety eliminacyjne możliwe do zastosowania w ocenianych wskazaniach) należy mieć na uwadze, iż Minister Zdrowia może wydać dla nich pozytywne decyzje w procedurze importu docelowego patrz punkt 2.3.2.5. *Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.*

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

W odpowiedzi na zapytanie Agencji o stan i zakres refundacji oceniającej technologii w innych krajach, otrzymano informacje od podmiotu Nutricia Polska Sp. z o.o. dotyczące refundacji diety Basic-F.

Wg danych podmiotu środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F refundowany jest ze środków publicznych w: Austrii, Belgii, Czechach, Włoszech, Holandii, Słowenii i Turcji.

Uwagi analityków AOTM: w otrzymanym zestawieniu nie wskazano szczegółowych wskazań refundacyjnych ani poziomu i zakresu refundacji, a jedynie ww, zestawienie państw które refundują ze środków publicznych dietę eliminacyjną Basic-F.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz danych (PubMed, Embase, Cochrane Library) aktualne na dzień 4 lipca 2014 r. oraz przeszukano bazy badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Current Controlled Trials) - data wyszukiwania: 4 lipca 2013 r.

W celu odnalezienia prac niezidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego dokonano ręcznego przeglądu (ang. *hand-search*) piśmiennictwa publikacji.

W czasie przeglądu abstraktów oraz pełnych tekstów odnalezionych doniesień zastosowano następujące kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej:

Populacja: wnioskowane wskazania

Interwencja: Basic F

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Dodatkowe ograniczenia: do przeglądu kwalifikowano wszelkie odnalezione dowody naukowe.

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania wcześniej wymienionych źródeł, do analizy klinicznej włączono 2 publikacje: *Kagnici 2013*, dotyczącą hipertriglicerydemii oraz *Epaud 2008*, odnoszącą się do chylotorax. Nie odnaleziono publikacji dotyczących zastosowania diety niskotłuszczowej we wskazaniach: hiperamonemia i hipoapolipoproteinemia.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

Hipertriglicerydemia

Kagnici 2013

Abstrakt konferencyjny. Ocena okresu follow-up 32 pacjentów z hipertriglicerydemią otrzymujących dietę z niską zawartością tłuszczu i suplementacją MCT. Mediana wieku wynosiła 3 ± 3 miesiąca. Mediana początkowego poziomu triglicerydów wynosiła $3\,892 \pm 4\,694$ mg/dL, po 1 miesiącu 904 ± 808 mg/dL, po 2 miesiącu 975 ± 981 mg/dL i $1\,064 \pm 1\,286$ mg/dL po 6 miesiącach. Pokrewieństwo pomiędzy rodzicami rozpoznano u 14 pacjentów, dylipidemia u rodzeństwa występowała u 17 pacjentów. W historii pacjentów wykryto również występowanie wśród członków rodzin wczesnych zawałów mięśnia sercowego.

Chylotorax

Epaud 2008

Jednośrodkowe retrospektywne badanie opisowe przedstawiające doświadczenie oraz strategię postępowania ośrodka w leczeniu idiopatycznego chylotorax u dzieci. Do badania zakwalifikowano 6 pacjentów: 4 chłopców i 2 dziewczynki, mediana wieku wynosiła 8 lat (zakres 2-14). U wszystkich rozpoznano chylotorax na podstawie obecności bogatego w triglicerydy ($1,2$ mmol/L) i frakcję komórkową (>1000 komórek/ml, w większości limfocytów) płynu w płucach. U pacjentów występowały następujące objawy: kaszel ($n=4$), przyspieszony oddech ($n=4$), osłabienie ($n=5$), ból brzucha ($n=2$), zapalenie oskrzeli ($n=1$). Mediana ilości triglicerydów w płynie wynosiła $25,5$ mmol/L (zakres $8,6-54$ mmol/L), a średnia ilość limfocytów wynosiła $3275/\text{mm}^3$ (zakres $2600-4300/\text{mm}^3$). Profil lipidowy i poziom homeostazy był normalny u wszystkich pacjentów. Badanie spirometryczne przeprowadzone u wszystkich dzieci wykazało czynnościową pojemność zalegającą na średnim poziomie $81\% \pm 22\%$ wartości normalnej, zdolności dyfuzji gazów w płucach wynosiła $84\% \pm 18\%$ normalnego poziomu, a średnie ciśnienie tlenu w aorcie wynosiło 90 ± 18 mm Hg.

Mediana okresu follow-up wynosiła 6 lat (zakres 2-16 lat). Wszyscy pacjenci otrzymywali diete wzbogaconą MCT przez medianę czasu wynoszącą 29 miesięcy (zakres 10-50 miesięcy). Pacjenci co 3 tygodnie otrzymywali dożylną suplementację z witaminami: A, D, E i K oraz niezbędnymi kwasami tłuszczowymi. U 4 pacjentów z powodu nieprzyjęcia się diety z MCT po medianie czasu 13 dni (zakres 7-21) dodano suplementację „total parenteral nutrition”. U 1 pacjenta przez 8 miesięcy stosowano somatostatynę, lecz z powodu dolegliwości bólowych konieczne było zaprzestanie jej podawania. Leczenie dietetyczne ustabilizowało chylotorax u 4 pacjentów.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono leczenie operacyjne, u 2 nie powstrzymało to wycieku chłonki do opłucnej.

Hiperamonemia i hipoapolipoproteinemia

Nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających stosowanie dietetycznych preparatów niskotłuszczowych we wskazaniach hiperamonemia i hipoapolipoproteinemia.

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

Nie dotyczy.

6.1.2.2.1. Inne odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa

Nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Basic F.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W odpowiedzi na zapytanie AOTM otrzymano jedno stanowisko Eksperta klinicznego, w której pozytywnie zaopiniowano finansowanie preparatu Basic-F we wskazaniach: hipertriglicydemia i hipoapolipoproteinemia. W opinii negatywnie odniesiono się natomiast do finansowania preparatu we wskazaniu hiperamonemia, natomiast wskazanie chylotorax znajduje się poza zakresem specjalności Eksperta.

Argumentem za finansowaniem w wskazaniach: hipertriglicydemia i hipoapolipoproteinemia był fakt, iż wnioskowana technologia jest niezbędna zwłaszcza w okresie niemowlęcym i dziecięcym, ze względu na brak innych możliwości ograniczenia tłuszczu, przy jednoczesnym zachowaniu zbilansowania diety pod względem wartości odżywczych.

Jako argument przeciw finansowaniu preparatu Basic-F we wskazaniu hiperamonemia Ekspert podał, iż stosowanie tej technologii może być nawet szkodliwe z powodu braku ograniczenia podaży białka, które to jest konieczne w terapii tego schorzenia.

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Basic F (dieta eliminacyjna) proszek à 600g we wskazaniach:

- Hipertriglicydemia;
- Hipoapolipoproteinemia;
- Hiperamonemia;
- Chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: W korespondencji z dnia 25 czerwca 2014 roku, pismem znak MZ-PLD-460-20064-1066/AB/14 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Basic F (dieta eliminacyjna) proszek a 600 g sprowadzanego zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2010r. Nr 136, poz 914 z późn. zm.)

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących zleconego produktu leczniczego oraz informując MZ o konieczności wykonania skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów. Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 21 lipca 2014 r. pismem znak MZ-PLD-460-18659-64/AL/14, z dnia 17 lipca br.

Informacje dotyczące ocenianej technologii medycznej

Niniejsze opracowanie dotyczy produktu leczniczego Basic F (dieta eliminacyjna) proszek à 600g. Produkt ten nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Polski i jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 29a ust. 6 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2010 r. Nr 136, poz. 914, z późn. zm.).

Produkt należy do grupy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i nie podlega obowiązkowi rejestracji.

Zgodnie z ulotką producenta, produkt dietetyczny Basic-F zawiera minimalną ilość tłuszczów i jest stosowany w żywieniu pacjentów z zaburzeniami metabolizmu tłuszczów: trawienia, absorpcji, chylotorax i wrodzonych błędów β -oksydacji. W związku z minimalną ilością tłuszczu w preparacie, pacjenci muszą równolegle otrzymywać suplementację zmodyfikowanymi kwasami tłuszczowymi (LCT, MCT), dostosowanymi do ich indywidualnych potrzeb. Mogą one być dodawane bezpośrednio przed podaniem do roztworu preparatu Basic-F.

Problem zdrowotny

Hipertriglicerydemia

Hipertriglicerydemia jest to zwiększenie ponad normę stężenia trójglicerydów we krwi co wiąże się z ryzykiem rozwoju miażdżycy i jest definiowana jako stężenie triglicerydów (TG) $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl). Znaczna hipertriglicerydemia może doprowadzić do ostrego zapalenia trzustki, jest również czynnikiem ryzyka chorób sercowo naczyniowych.

Zwiększone stężenie triglicerydów może mieć charakter wtórny i być spowodowane przez następujące jednostki chorobowe/czynniki: cukrzyca, zapalenie trzustki, niedoczynność tarczycy, przewlekła niewydolność nerek, zespół nerczycowy, zespół Cushinga, lipodystrofia, ciąża i różne leki (glikokortykosteroidy, beta-blokery, retinoidy, estrogeny doustne [nie w postaci przezskórnej], tamoksyfen, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu AIDS).

Podstawę leczenia hipertriglicerydemii stanowią następujące zmiany stylu życia: kontrola masy ciała, regularna aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie spożycia alkoholu i unikanie dużej ilości węglowodanów w diecie.

Hiperamonemia

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu >50 $\mu\text{mol/l}$ (>100 $\mu\text{mol/l}$ u noworodków). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły.

Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów uczestniczących w cyklu kwasu moczniowego (UCD), skutkujących gromadzeniem się amoniaku w ciele pacjenta i obejmuje niedobór: liazy argininobursztynianowej (ASL), syntazy argininobursztynianowej (ASS), syntazy 1 karbamoilofosforanowej (CPS1), karbamoiltransferazy ornitynowej (OTC), arginazy 1 (ARG1).

Częstość występowania hiperamonemii pierwotnej szacuje się na 1:8 000 – 1:44 000 żywych urodzeń.

Hiperamonemia objawia się hipotonią, napadami padaczkowymi, wymiotami i zmianami neurologicznymi (włączając w to stupor). Może, poprzez inhibicję sekrecji insuliny, mieć również efekt diabetogeniczny. Hiperamonemia może powodować nieodwracalne zmiany dla rozwijającego się mózgu obejmujące: zaburzenia postawy, zaburzenia funkcji poznawczych, napady padaczkowe i porażenie mózgowe. Całkowity czas trwania śpiączki hiperamonemicznej oraz maksymalne stężenie amoniaku (lecz nie szybkość jego usuwania) jest ujemnie skorelowany z prognozą neurologiczną pacjenta. Dotyczy to stężenia amoniaku przekraczającego 300 mmol/l. Pozostawienie pacjenta bez odpowiedniego leczenia może skutkować zgonem.

Hipoapolipoproteinemia

Nie odnaleziono informacji dotyczących wskazania hipoapolipoproteinemia

Chylotorax

Terminem chylotorax określa się obecność chłonki w jamie opłucnowej. Powstaje w wyniku wycieku chłonki z przewodu piersiowego. Może do niego doprowadzić uraz, osłabienie ścian naczyń i ucisk z zewnątrz. Do przerwania przewodu może dojść w trakcie intensywnego kaszlu lub wymiotów. Urazowe rozerwanie przewodu może być wczesnym lub późnym powikłaniem wypadków komunikacyjnych, częściej jednak powstaje jako powikłanie różnych zabiegów operacyjnych w obrębie klatki piersiowej.

Częstość występowania szacuje się na 0,1-2% wśród dorosłych z objawami płynu w opłucnej. Około 50% chylotorax powstaje w wyniku choroby nowotworowej z czego 60% stanowią chłoniaki. Występuje też w przypadku urazów jatrogennych (zabiegi operacyjne w obrębie klatki piersiowej (65-85%) i penetrujących urazów klatki piersiowej. Chylotorax występuje jako powikłanie zabiegów kardiochirurgicznych oraz torakochirurgicznych w 0,2 - 1% przypadków.

Charakterystyczną cechą jest mętny lub mleczny wygląd płynu z dużą zawartością lipidów, zwłaszcza triglicerydów i chylomikronów. Początkowo pacjent może nie zgłaszać żadnych objawów, do czasu zgromadzenia się dużych ilości chłonki w jamie opłucnej. Objawy pojawiają się średnio po 7-10 dniach.

Leczenie chylotorax jest zawsze przyczynowe – może być zachowawcze lub operacyjne. Bez względu na wybór opcji terapeutycznej stosuje się: dietę, drenaż i obliterację jamy opłucnej (jeśli sytuacja tego wymaga), właściwe nawodnienie.

Alternatywne technologie medyczne

Nie odnaleziono.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Oceniana technologia to śsspz nie wymagający rejestracji. W związku z tym producent nie ma obowiązku przeprowadzania rejestracyjnych badań klinicznych. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w biomedycznych bazach danych (PubMed, EmBase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 publikacje odnoszące się do zastosowania niskotłuszczowych diet w leczeniu: hipertriglicydemii (abstrakt konferencyjny *Kagnici 2013*) i chylotorax (jednoośrodkowe retrospektywne badanie opisowe *Epaud 2008*). W żadnej z nich nie odnoszono się bezpośrednio do zastosowania preparatu Basic-F. W badaniach tych przedstawiono informację, iż zastosowanie niskotłuszczowych diet wraz z suplementacją MCT pozwoliło na obniżenie poziomu triglicerydów we krwi pacjentów cierpiących na hipertriglicydemię (*Kagnici 2013*) oraz pozwoliło na stabilizację chylotorax u 4 z 6 pacjentów z badania *Epaud 2008*.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ sprowadzanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (dieta eliminacyjna) następuje zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2010 r., Nr 136, poz. 914 z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego środka, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej (3,20 PLN). Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ liczba wydanych zgód na refundację sprowadzanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F w ramach importu docelowego w okresie: 2013 - 06.2014 r. wyniosła dla kolejnych wskazań:

- hipertriglicydemia:
 - 2013 r.: 3 zgody na łączną kwotę (netto): 4329,6-4762,88 zł;
 - 2014 r.: 2 zgody na łączną kwotę (netto): 2976,6-3274,48 zł;
- hiperamonemia:
 - 2013 r.: 2 zgody na łączną kwotę (netto): 3653,1-4018,68 zł;
 - 2014 r.: 2 zgody na łączną kwotę (netto): 4329,6-4762,88 zł;
- hipoapolipoproteinemia:
 - 2013 r.: 3 zgody na łączną kwotę (netto): 6900,3-7590,84 zł;
 - 2014 r.: 1 zgoda na łączną kwotę (netto): 5141,4-5655,92 zł
- chylotorax:
 - 2014 r.: 1 zgoda na łączną kwotę (netto): 1082,4-1190,72 zł.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Hipertriglicydemia

Odnalezione rekomendacje kliniczne (*UK 2014, UK 2013, Solis 2002*) zalecają w terapii hipertriglicydemii stosowanie diet o obniżonej podaży tłuszczów. Rekomendacje wymieniają preparaty: Portagen, Lipisorb SHS Nutricia Caprilon, SHS Nutricia Monogen, Vitaflo Lipistart. Zwracają również uwagę na konieczność stosowania dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta suplementacji (węglowodany/tłuszcze/składniki minerealne).

Hiperamonemia

Odnaleziona rekomendacja kliniczna (*Haberle 2012*). wskazuje, iż suplementacja aminokwasami egzogennymi jest wymagana w sytuacji obniżonej tolerancji białka, która nie pozwala na osiągnięcie normalnego rozwoju i stabilizacji metabolicznej. Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania preparatu Basic-F w terapii hiperamonemii.

Hipoapolipoproteinemia i chylotorax

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania dietetycznego w leczeniu hipoapolipoproteinemii i chylotorax.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu Basic-F we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.

8. Załączniki

Piśmiennictwo

Lp.	Problem zdrowotny, opis ocenianej technologii
1.	Szczeklik A., Interna Szczeklika 2013, Medycyna Praktyczna 2013
2.	Antczak A., Wielka Interna Plumonologia T1, Medical Tribune Polska
3.	Serwis Medycyna Praktyczna: http://www.mp.pl/artykuly/14970
4.	Raport: Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)
5.	Haberle J., Boddaert N., et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:32.
6.	Haberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. Archives of Biochemistry and Biophysics 2013 536:101–8.
7.	Pagon R.A., Adam M.P., et al. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/ , dostęp 24.08.2013.
Rekomendacje kliniczne	
8.	Haberle J., Boddaert N., et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:32.
9.	UK 2014: Infant milks in the UK, A practical guide for health professionals May 2014
10.	UK 2013: Specialised infant formula in the UK Additional information for health professionals DRAFT March 2013
11.	Solis 2002: Solis JO, Singh RH (2002) Management of fatty acid oxidation disorders: a survey of current treatment strategies. J Am Diet Assoc 102(12): 1800–1803
Badania kliniczne	
12.	Kagnici M, Follow-up with infants with hypertriglyceridemia, J Inherit Metab Dis 2013, 36 Suppl 2 S329
13.	Epaud R, Therapeutic strategies for idiopathic chylothorax, Journal of Pediatric Surgery 2008, 43, 461-465
Raporty AOTM	
14.	AOTM-RK-431-12/2013, „EAA (dieta eliminacyjna), we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna”, wrzesień 2013
15.	AOTM-RK-431-14/2013, „LIPISTART (dieta eliminacyjna) proszek á 400 mg we wskazaniach: hipertriglicydemia, deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długłańcuchowych kwasów tłuszczowych)”, wrzesień 2013

Strategia wyszukiwania publikacji

Medline/Pubmed (data ostatniego przeszukiwania: 03/07/2014)

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie danych PubMed

Search	Query	Items found
#40	Search (((("Diet, Fat-Restricted"[Mesh]) OR (((Diet[Title/Abstract]) OR "Diet"[Mesh])) AND (((((Fat Restricted[Title/Abstract]) OR Fat-Restricted[Title/Abstract]) OR Low-Fat[Title/Abstract]) OR Low Fat[Title/Abstract]) OR Fat-Free[Title/Abstract]) OR Fat Free[Title/Abstract]))) AND ((((((("Hypertriglyceridemia"[Mesh]) OR Hypertriglyceridemi*[Title/Abstract]) OR ((triglyceridemia[Title/Abstract]) OR triglyceride storage disease[Title/Abstract]) OR hypertriglyceridaemia[Title/Abstract]))) OR (((("Hyperammonemia"[Mesh]) OR Hyperammonemia[Title/Abstract]) OR ((hyperammoniaemia[Title/Abstract]) OR hyperammoniemia[Title/Abstract]) OR hyperammonaemia[Title/Abstract]))) OR ((("Apolipoproteins"[Mesh]) OR Apolipoprotein*[Title/Abstract])) OR ((("Pleural Effusion"[Mesh]) OR (Pleural[Title/Abstract]) AND Effusion*[Title/Abstract])))	695
#39	Search ("Diet, Fat-Restricted"[Mesh]) OR (((Diet[Title/Abstract]) OR "Diet"[Mesh])) AND (((((Fat Restricted[Title/Abstract]) OR Fat-Restricted[Title/Abstract]) OR Low-Fat[Title/Abstract]) OR Low Fat[Title/Abstract]) OR Fat-Free[Title/Abstract]) OR Fat Free[Title/Abstract]))	9866
#38	Search (((Diet[Title/Abstract]) OR "Diet"[Mesh])) AND (((((Fat Restricted[Title/Abstract]) OR Fat-Restricted[Title/Abstract]) OR Low-Fat[Title/Abstract]) OR Low Fat[Title/Abstract]) OR Fat-Free[Title/Abstract]) OR Fat Free[Title/Abstract])	8461
#37	Search (Diet[Title/Abstract]) OR "Diet"[Mesh]	338223
#36	Search (((((Fat Restricted[Title/Abstract]) OR Fat-Restricted[Title/Abstract]) OR Low-Fat[Title/Abstract]) OR	15037

Search	Query	Items found
	Low Fat[Title/Abstract] OR Fat-Free[Title/Abstract] OR Fat Free[Title/Abstract]	
#34	Search "Diet"[Mesh]	190954
#32	Search Diet[Title/Abstract]	218868
#31	Search "Diet, Fat-Restricted"[Mesh]	2740
#24	Search (((("Hypertriglyceridemia"[Mesh]) OR Hypertriglyceridemi*[Title/Abstract]) OR ((triglyceridemia[Title/Abstract] OR triglyceride storage disease[Title/Abstract]) OR hypertriglyceridaemia[Title/Abstract]))) OR (((("Hyperammonemia"[Mesh]) OR Hyperammonemia[Title/Abstract]) OR ((hyperammoniaemia[Title/Abstract]) OR hyperammoniemia[Title/Abstract]) OR hyperammonaemia[Title/Abstract]))) OR (("Apolipoproteins"[Mesh]) OR Apolipoprotein*[Title/Abstract])) OR (("Pleural Effusion"[Mesh]) OR (Pleural[Title/Abstract] AND Effusion*[Title/Abstract]))	88060
#23	Search ("Pleural Effusion"[Mesh]) OR (Pleural[Title/Abstract] AND Effusion*[Title/Abstract])	25593
#22	Search (Pleural[Title/Abstract] AND Effusion*[Title/Abstract])	18842
#21	Search "Pleural Effusion"[Mesh]	15992
#18	Search ("Apolipoproteins"[Mesh]) OR Apolipoprotein*[Title/Abstract]	48612
#17	Search Apolipoprotein*[Title/Abstract]	37093
#16	Search "Apolipoproteins"[Mesh]	37063
#12	Search (("Hyperammonemia"[Mesh]) OR Hyperammonemia[Title/Abstract]) OR (((hyperammoniaemia[Title/Abstract]) OR hyperammoniemia[Title/Abstract]) OR hyperammonaemia[Title/Abstract])	3135
#11	Search ((hyperammoniaemia[Title/Abstract]) OR hyperammoniemia[Title/Abstract]) OR hyperammonaemia[Title/Abstract]	553
#10	Search Hyperammonemia[Title/Abstract]	2301
#9	Search "Hyperammonemia"[Mesh]	936
#6	Search (("Hypertriglyceridemia"[Mesh]) OR Hypertriglyceridemi*[Title/Abstract]) OR ((triglyceridemia[Title/Abstract] OR triglyceride storage disease[Title/Abstract]) OR hypertriglyceridaemia[Title/Abstract])	12815
#5	Search ((triglyceridemia[Title/Abstract]) OR triglyceride storage disease[Title/Abstract]) OR hypertriglyceridaemia[Title/Abstract]	2190
#4	Search Hypertriglyceridemi*[Title/Abstract]	8754
#3	Search "Hypertriglyceridemia"[Mesh]	5430

Embase/ OvidSP (data ostatniego przeszukiwania: 03/07/2014)

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie danych EmBase(za pośrednictwem platformy OVID)

Search	Query	Items found
1	exp hypertriglyceridemia/	16056
2	"hypertriglyceridemi*".ti,ab,kw.	10121
3	triglyceridemia.ti,ab,kw.	557
4	triglyceride storage disease.ti,ab,kw.	12
5	hypertriglyceridaemia.ti,ab,kw.	1668
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	19427
7	exp hyperammonemia/	3686
8	Hyperammonemia.ti,ab,kw.	2541
9	hyperammoniaemia.ti,ab,kw.	9
10	hyperammoniemia.ti,ab,kw.	62
11	hyperammonaemia.ti,ab,kw.	438
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	4347
13	exp apolipoprotein/	58788
14	"Apolipoprotein*".ti,ab,kw.	40636

15	Apolipoproteins.ti,ab,kw.	6141
16	"Apolipoprotein*".ti,ab,kw.	40636
17	13 or 14 or 15 or 16	64424
18	exp pleura effusion/	30389
19	Pleural.ti,ab,kw.	42503
20	pleura.ti,ab,kw.	8595
21	19 or 20	47160
22	"Effusion*".ti,ab,kw.	40953
23	21 and 22	21865
24	18 or 23	35645
25	6 or 12 or 17 or 24	120946
26	basic-f.ti,ab,kw.	8
27	exp low fat diet/	6689
28	exp diet/	157124
29	diet.ti,ab,kw.	227689
30	28 or 29	283177
31	Fat Restricted.ti,ab,kw.	107
32	Low Fat.ti,ab,kw.	8999
33	Fat Free.ti,ab,kw.	7404
34	31 or 32 or 33	16256
35	30 and 34	8531
36	26 or 27 or 35	11959
37	25 and 36	677

The Cochrane Library/ Wiley Online Library (data ostatniego przeszukiwania: 03/07/14)

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie danych The Cochrane Library

Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Hypertriglyceridemia] explode all trees	428
#2	hypertriglyceridemia:ti,ab,kw or triglyceridemia:ti,ab,kw or triglyceride storage disease:ti,ab,kw or hypertriglyceridaemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	915
#3	#2 or #1	963
#4	MeSH descriptor: [Hyperammonemia] explode all trees	12
#5	Hyperammonemia:ti,ab,kw or hyperammoniaemia:ti,ab,kw or hyperammoniemia:ti,ab,kw or hyperammonaemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75
#6	#4 or #5	75
#7	MeSH descriptor: [Apolipoproteins] explode all trees	1691
#8	Apolipoprotein*.ti,ab,kw or Apolipoproteins:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3179
#9	#7 or #8	3179
#10	MeSH descriptor: [Pleural Effusion] explode all trees	260
#11	Pleural:ti,ab,kw or pleura:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1240
#12	Effusion*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1783
#13	#11 and #12	716
#14	#13 or #10	716
#15	#3 or #6 or #9 or #14	4744
#16	MeSH descriptor: [Diet, Fat-Restricted] explode all trees	758
#17	MeSH descriptor: [Diet] explode all trees	12191

#18	diet:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23340
#19	#17 or #18	26607
#20	Fat Restricted:ti,ab,kw or Low Fat:ti,ab,kw or Fat Free:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8230
#21	#20 and #19	4972
#22	#21 or #16	4972
#23	#22 and #15	451

1 – Other reviews; 450 – Trials;

Schemat selekcji badań dla Basic-F

Diagram włączenia publikacji do analizy dla preparatu dietetycznego Basic-F we wskazaniach: hipertriglicydemia, hiperamonemia, hipoapolipoproteinemia, chylotorax, **na podstawie przeglądu baz danych.**

