



## **Rekomendacja nr 181/2014**

**z dnia 28 lipca 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Monogen (dieta eliminacyjna), we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Monogen (dieta eliminacyjna), we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Monogen (dieta eliminacyjna), we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD.

Ze względu na rzadkie występowanie choroby brak jest badań wysokiej jakości potwierdzającego skuteczność poszczególnych produktów leczniczych stosowanych w praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu. Badania kliniczne dotyczące skuteczności preparatu Monogen, w tym badania porównujące Monogen z innymi produktami dietetycznymi specjalnego przeznaczenia nie są dostępne ze względu na bardzo małą liczbę chorych.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z rozpatrywanymi wskazaniem. Jednym z zaleceń zawartych w odnalezionych rekomendacjach klinicznych jest stosowanie dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego z niską zawartością triglicerydów długołańcuchowych (LCT), a zawierających triglicerydy średniołańcuchowe (MCT). W rekomendacjach brak jest wskazania konkretnego produktu, bądź wymienianych jest kilka produktów, w tym preparat Monogen. Produkty lecznicze stosowane u chorych z deficytem LCHAD albo deficytem VLCAD, należą do jednej kategorii, ale różnią się od siebie składem jakościowym i ilościowym.



Eksperci kliniczni podkreślają, że dobór preparatu powinien być uzależniony od wieku, stanu klinicznego i tolerancji produktu przez pacjenta. Dostępne publikacje wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diety bogatej w MCT i ubogiej w LCT.

Z danych wynika, że import docelowy produktu leczniczego Monogen dotyczy niewielkiej liczby chorych.

Produkt Monogen dostępny jest w Australii, Wielkiej Brytanii, Kanadzie i Stanach Zjednoczonych.

### **Przedmiot wniosku**

Produkt leczniczy Monogen (dieta eliminacyjna) proszek á 400 g, nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Produkt ten może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę na przeprowadzenie skróconej oceny. Ocena ograniczona została do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji ww. produktu leczniczego, oraz uzupełniona o ewentualne informacje dotyczące badań pierwotnych, przegląd dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych dla tego leku na świecie oraz opinie ekspertów klinicznych, w tym konsultantów w dziedzinie endokrynologii, a także do Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

### **Problem zdrowotny**

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency) oraz deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency - VLCAD) należą do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych). Białko o aktywności 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest częścią białka trójfunkcyjnego MTP, związanego z wewnętrzną błoną mitochondrialną, które katalizuje trzy kolejne reakcje w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Deficyt LCHAD i VLCAD dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny.

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency - VLCAD) objawia się klinicznie podobnie do LCHAD. Również należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowane upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych).

Objawy zaburzenia  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych ujawniają się w okresach zwiększonego katabolizmu (infekcja, gorączka, stres) oraz niedostatecznego dopływu energii (wymioty, wysięk fizyczny, nagła operacja).

Liczebność populacji z deficytem LCHAD i VLCAD w Polsce wynosi odpowiednio ok. 15 i ok. 60 pacjentów.

Objawy deficytu LCHAD i VLCAD są podobne i występują zwykle w okresie niemowlęcym lub wczesnym dzieciństwie, najczęściej w postaci ataków hipoglikemii wywołanych przedłużonym głodzeniem, wysiłkiem fizycznym bądź infekcją. Do typowych objawów należą: hepatopatia z zespołem Reye'a, kardiomiopatia z zaburzeniami rytmu serca, miopatia, postępujące zwyrodnienie barwnikowe siatkówki i polineuropatia obwodowa.

Podstawą leczenia jest unikanie przedłużonego głodzenia oraz odpowiednia dieta.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Odżywczy środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen (w postaci proszku) zawiera białko, węglowodany, tłuszcze (wysoka zawartość triglicerydów średniołańcuchowych (MCT), niską zawartość triglicerydów długołańcuchowych (LCT), witaminy, minerały oraz pierwiastki śladowe.

Zgodnie z ulotką producenta, produkt Monogen wskazany jest w leczeniu: hiperlipoproteinemii typu 1, zaburzeń utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, limfangiektazji jelitowej, chłonnokotoku, zaburzeń wchłaniania z występowaniem stolców tłuszczowych. Zalecany jest do stosowania u niemowląt i dzieci. Dawkowanie zależne jest od problemu zdrowotnego, zaleceń lekarza, wieku i wagi pacjenta.

Odnaleziono informacje o zastosowaniu produktu Monogen w leczeniu pooperacyjnym zespołu krótkiego jelita oraz innych zaburzeniach lipidowych lub limfatycznych wymagających ograniczenia LCT na rzecz MCT.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W toku przeszukiwań odnaleziono 8 produktów leczniczych (mleka modyfikowane) zawierających jako podstawy składnik średniołańcuchowe triglicerydy (z obniżoną zawartością LCT): Monogen (Nutricia Advanced Medical Nutrition), Humana z MCT, proszek 300 g (Humana GmbH); Babilon Pepti MCT, proszek 450 g, MCT Peptide (Nutricia Cuijk B.V), Milupa cystilac, proszek 900 g (Milupa Metabolics), Partagen, proszek 454g (Mead Johnson Nutrition) oraz Pregestimil z olejem MCT, proszek 454 g (Enfamil).

W opinii jednego z ekspertów do produktów stosowanych w Polsce we wskazaniu deficytu LCHAD technologii należą: Monogen (technologia wnioskowana), Lipistart, Olej MCT, Humana MCT, MCT Peptide; we wskazaniu deficytu VLCAD: Monogen (technologia wnioskowana), Olej MCT, Humana MCT, MCT Peptide.

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących skuteczności ocenianego preparatu w leczeniu deficytu VLCAD oraz deficytu LCHAD. Odnaleziono opisy przypadków/serii przypadków, badań retrospektywnych oraz abstrakty konferencyjne.

Odnaleziono 2 publikacje (Spiekerkoetter 2009, Ficioglu 2009) dotyczące leczenia deficytu LCHAD oraz deficytu VLCAD za pomocą z mleka modyfikowanego ubogiego w LCT i bogatego w MCT oraz jeden opis leczenia VLCAD za pomocą preparatu Portagen (Harisson 1996) (preparaty Monogen, Portagen) stanowią środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wzbogacone w MCT, stosowane są w tych samych wskazaniach.

Publikacja Spiekerkoetter 2009 przedstawia wyniki retrospektywnej analizy leczenia 75 pacjentów z 18 ośrodków leczenia zaburzeń metabolicznych (analiza na podstawie standaryzowanych ankiet otrzymanych od lekarzy). U 32 zdiagnozowany został deficyt VLCAD, u 38 zaburzenia mitochondrialnego trójfunkcyjnego kompleksu białkowego (w tym u 27 deficyt LCHAD)

oraz u 5 deficyt transferazy palmitynowo-karnitynowej typu II. Do badania włączono m.in. pacjentów nowozdiagnozowanych w badaniach przesiewowych, u których nie wystąpiły jeszcze objawy choroby (17 pacjentów z VLCADD, 7 pacjentów z LCHADD) oraz pacjentów z aktywnymi objawami zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych (13 pacjentów z VLCADD, 17 pacjentów z LCHADD).

Dietę stosowano u 27 pacjentów z deficytem VLCAD i 14 z LCHAD. Wśród 25/27 pacjentów z deficytem VLCAD oraz 13/14 pacjentów z deficytem LCHAD leczonych dietą ubogą w LCT, odpowiednio u 21 i 13 pacjentów wprowadzono suplementację MCT. Dodatkowo, u większości pacjentów podawano również niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe.

Podstawową metodą leczenia zaburzeń beta-oksydacji stosowaną przez lekarzy była terapia z zastosowaniem diety eliminacyjnej. Leczenie różnicowano w zależności od rodzaju defektu metabolicznego i poziomu zaawansowania choroby. Wyniki wskazują na skuteczność leczenia dietetycznego w ograniczaniu objawów i powikłań chorobowych takich jak kardiomiopatia u wielu pacjentów. Niemniej jednak, u 38% pacjentów z objawowym deficytem VLCAD (5/13) obserwowano sporadyczne występowanie objawów miopatii mięśni szkieletowych (osłabienie mięśni, ból mięśni). U 76% pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnego trójfunkcyjnego kompleksu białkowego (w tym deficyt LCHAD) odnotowano występowanie miopatii, wśród których odnotowano również neuropatię (3/14, 21%) i retinopatię (6/14, 43%).

Publikacje Ficicioglu 2009 oraz Harisson 1996 stanowią opisy leczenia 11 i 4 miesięcznych dzieci z deficytem VLCAD z zastosowaniem preparatów Monogen, Portagen i Pregistimil. U obu pacjentów, nastąpiła poprawa stanu zdrowia i oraz normalizacja wyników badań. Wywiady lekarskie przeprowadzone po pewnym okresie od zastosowania diety wskazały na utrzymujący się dobry stan pacjenta, skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowanego leczenia.

Ponadto odnaleziono 5 publikacji (Gillingham 2005, Gillingham 2003, Boer 2002, Tyni 1997, Duran 1991) przedstawiające opisy serii przypadków, wskazujące na skuteczność zastosowania MCT w leczeniu deficytu LCHAD za pomocą diety ubogiej w LCT i bogatej w MCT (bez wyszczególnienia formy podania MCT).

Nie odnaleziono danych związanych z bezpieczeństwem stosowania produktu Monogen. Niemniej jednak przedstawione opisy przypadków wskazują na bezpieczeństwo stosowania diety bogatej w MCT (ubogiej LCT) oraz brak występowania ciężkich działań niepożądanych po zastosowaniu we wnioskowanych wskazaniach.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Nie odnaleziono danych związanych z bezpieczeństwem stosowania produktu Monogen. Niemniej jednak przedstawione opisy przypadków wskazują na bezpieczeństwo stosowania diety bogatej w MCT (ubogiej LCT) oraz brak występowania ciężkich działań niepożądanych po zastosowaniu we wnioskowanych wskazaniach.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W 2013 r. w ramach importu docelowego Minister Zdrowia wydał 11 zgód (402 opakowania, 6 unikalnych PESELi) na sprowadzenie i refundację Monogenu we wskazaniu deficyt LCHAD, na które przeznaczono 77 115,66 – 126 797,86 PLN. W 2014 r. (okres styczeń – czerwiec) wydano 12 zgód (402 opakowania, 9 unikalnych PESELi) na co przeznaczono 77 115,66 – 126 797,86 PLN.

W 2013 r. w ramach importu docelowego Minister Zdrowia wydał 6 zgód (258 opakowań, 4 unikalnych PESELi) na sprowadzenie i refundację Monogenu we wskazaniu VLCAD,

na które przeznaczono 44 492,14 – 80 735,94 PLN. W 2014 r. (okres styczeń – czerwiec) wydano 1 zgodę (40 opakowań, 1 unikalny PESEL), na co przeznaczono 7 673,2 – 12 517,2 PLN.

Oszacowana na podstawie danych przesłanych przez MZ cena za puszkę produktu Monogen, 400 g (iloraz łącznej kwoty wydanych zgód i liczby sprowadzonych opakowań) wynosi ok. 192 PLN - 315 PLN.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Przedstawiono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych (UK Wielka Brytania 2012, 2013; EFNS European Federation of Neurological Societies 2011, Spiekerkoetter 2009, Washington State Department of Health 2010, EFNS European Federation of Neurological Societies 2006, Solis 2002). Wszystkie rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie diety ubogotłuszczowej wzbogaconej w MCT. Najnowsze wytyczne uwzględniające zastosowanie dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego wskazują m.in. na Monogen, jako preparat zalecany w leczeniu zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych. Niemniej jednak, wytyczne zwracają uwagę na brak dużych badań klinicznych w tym zakresie.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianego preparatu. Odnaleziono informację, iż śsspz stosowane w LCHAD i VLCAD są dostępne w Kanadzie w ramach programu „Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program”. Preparat Monogen znajduje się na liście śsspz finansowanych w ramach w/w programu. Preparaty Monogen dla pacjentów z deficytem LCHAD i VLCAD dostępne są również w Australii, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych.

Zidentyfikowano ceny sprzedaży dla produktu Monogen (puszka 400g) obowiązujące na terenie: Australii, ok. 106,13 PLN (\$36,90), Wielkiej Brytanii, ok. 101,47 PLN (£19.35) oraz Stanów Zjednoczonych, 108,29 PLN (35,33\$).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26 czerwca 2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-20064-1065/AB/14), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Monogen (dieta eliminacyjna) proszek á 400 g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 231/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Monogen (dieta eliminacyjna) we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 231/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Monogen (dieta eliminacyjna) we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD.
2. Monogen (dieta eliminacyjna) proszek á 400 g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-431-23/2014