



Rekomendacja nr 52/2019

z dnia 8 lipca 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Monogen
we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT,
chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych),
choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia
z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyniakowatość
limfatyczna jelita cienkiego**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen, proszek, puszka á 400 g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego.

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen, proszek, puszka á 400 g we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego.

W jednośrodkowym, badaniu klinicznym MacDonald 2018, przeprowadzonym w populacji dzieci z deficytami LCHAD, VLCAD oraz CACT wykazano podobną użyteczność produktu w wyżej wymienionych wskazaniach w porównaniu z produktem Lipistart, nie odnotowano nieprawidłowości w zapisie EEG, nie stwierdzono także różnic w zakresie parametrów biochemicznych.



Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu deficytów LCHAD, VLCAD i CACT zalecają stosowanie diety z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT).

W badaniu Izzard 2007 przeprowadzonym w populacji pacjentów z chłonnokotkiem wykazano, że stosowanie preparatu Monogen skutkuje wcześniejszym zamknięciem przetoki w porównaniu do pacjentów, którzy żywieni byli dietą o obniżonej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i jedynie suplementowaną Monogenem. Z kolei w retrospektywnym badaniu Cormack 2004, przeprowadzonym w populacji z chłonnokotkiem po zabiegu kardiochirurgicznym, odpowiedź na leczenie stwierdzono u 78% pacjentów żywionych Monogenem.

Wytyczne kliniczne w leczeniu chłonnokotoku wskazują, że leczenie żywieniowe powinno obejmować dietę beztłuszczową lub o niskiej zawartości tłuszczu, a niemowlęta i małe dzieci mogą wymagać specjalistycznych preparatów zawierających duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT).

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania preparatu w mitochondrialnej kardiomiopatii z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, niemniej jednak, zgodnie z opiniami ekspertów oceniany środek spożywczy może służyć jako źródło tłuszczu MCT w celu uzyskania pożądanego stosunku ketogenego w diecie, a także przejściowo w sytuacjach wymagających żywienia przez sondę dożołądkową lub stomię lub jako dodatkowy posiłek nocny w stanach niewyrównania metabolicznego lub niedożywienia.

Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji we wskazaniach deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonnokotok, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego jest fakt, że produkt ten stosowany będzie głównie w populacji pediatrycznej, w której utrzymanie zbilansowanej diety może być utrudnione. Oceniany produkt leczniczy może zatem stanowić poszerzenie dostępnych opcji żywieniowych dla wskazanej grupy pacjentów.

Jednocześnie Prezes Agencji uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Monogen we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Negatywna rekomendacja Prezesa Agencji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Monogenu we wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna oraz naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego wynika z braku badań, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w wyżej wymienionych wskazaniach. Ponadto nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego o zmodyfikowanej zawartości tłuszczów we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna oraz naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Monogen, proszek, puszka á 400 g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Deficyt LCHAD

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. *long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency*, LCHAD deficiency) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu 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 dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. U większości zdiagnozowanych do tej pory pacjentów z deficytem LCHAD, transwersja G1528C w egzonie 15 identyfikowana jest przynajmniej na jednym allelu genu HADHA (65-95% uszkodzonych alleli). Występuje zwykle w okresie niemowlęcym, najczęściej w postaci ataków hipoglikemii wywołanych przedłużonym głodem, wysiłkiem fizycznym bądź infekcją.

Choroba ujawnia się w niemowlęctwie lub wczesnym dzieciństwie. Na obraz kliniczny niedoboru LCHAD składają się: niechęć do jedzenia, wymioty, hipoglikemia, hipotonia mięśniowa, niewydolność wątroby, polineuropatia obwodowa i nieprawidłowości siatkówki.

Rokowanie dla pacjentów, u których stwierdzono chorobę na podstawie objawów klinicznych było zazwyczaj niepomyślne. Dzięki obecnym możliwościom wczesnego wykrycia i możliwościom terapeutycznym rokowanie się poprawia i co raz więcej chorych osiąga wiek dojrzały.

Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10 000 na terenie UE. Według danych dostępnych na stronie orpha.net przewiduje się, że częstość występowania wynosi 1/120 000 urodzeń w Polsce i 1/20 000 urodzeń na Pomorzu. W latach 1997 – 2011 rozpoznano LCHAD u 16 dzieci, spośród których 5 zmarło.

Deficyt VLCAD

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. *very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency* – VLCAD) jest klinicznie podobny do deficytu LCHAD. Również należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych).

Deficyt VLCAD dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. Jest on spowodowany mutacją w genie ACADVL (17p13.1). Mutacja w tym genie prowadzi do zaburzenia funkcji mitochondrialnej beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Obraz kliniczny deficytu VLCAD jest zbliżony do obserwowanego w przypadku deficytu LCHAD. Objawy mogą pojawiać się we wczesnym okresie niemowlęcym, w późnym okresie niemowlęcym lub dzieciństwie. U pacjentów mogą wystąpić: hipoglikemia hipoketotyczna, dysfunkcja wątroby, kardiomiopatia, dysfunkcja wątroby bez kardiomiopatii. Objawy zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych ujawniają się w okresach zwiększonego katabolizmu (infekcja, gorączka, stres) oraz niedostatecznego dopływu energii (wymioty, wysiłek fizyczny, nagła operacja).

Deficyt VLCAD może być śmiertelny, ale dzięki programom przesiewowym noworodków wyniki stają się lepsze dla wszystkich fenotypów. Rokowanie jest dużo korzystniejsze w przypadku łagodniejszych fenotypów pod warunkiem, że przestrzegane są zalecenia.

Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok.1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń.

Deficyt CACT

Deficyt translokazy karnityny, nazywany także niedoborem translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. *carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, CACT deficiency*) określony kodem ICD10: E71.4, to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się w okresie noworodkowym ciężką hipoglikemią hipoketotyczną, hiperamonemią, kardiomiopatią i zaburzeniem rytmu serca, zaburzeniem funkcji wątroby, osłabieniem mięśni szkieletowych i encefalopatią. Deficyt CACT jest chorobą rzadką.

Niedobór CACT jest spowodowany wystąpieniem mutacji w genie SLC25A20 (3p21.31). CACT jest zlokalizowany na wewnętrznej błonie mitochondrialnej i odpowiada za wymianę karnityna/acylokarnityna przez tę błonę. Enzym ten jest kluczowym elementem cyklu karnitynowego, regulującego transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do wnętrza mitochondriów, gdzie następnie zachodzi beta-oksydacja tych kwasów. Wystąpienie łagodniejszego fenotypu jest możliwe w przypadku zachowania istotnej aktywności enzymatycznej zmutowanego białka.

Objawy u większości chorych z niedoborem CACT pojawiają się w pierwszych 48 godzinach życia. Najczęściej występuje wówczas hipoglikemia hipoketotyczna, hiperamonemia, kardiomiopatia wraz z zaburzeniami rytmu serca, uszkodzenie mięśni szkieletowych, zaburzenia czynności wątroby oraz hipotermia. Obserwuje się także objawy neurologiczne wraz z encefalopatią, padaczką i opóźnieniem rozwoju. Czasem choroba objawia się nagłą śmiercią niemowląt.

Czasem występuje też rzadszy, ale łagodniejszy fenotyp, który objawia się w okresie niemowlęcym bądź we wczesnym dzieciństwie. Rozpoczyna się epizodami hipoglikemii hipoketotycznej i hiperamonemii, które są często indukowane poprzez okresy pozostawiania na czczo lub poprzez przebieg innej choroby.

Rokowanie w przypadku ciężkiego niedoboru CACT jest niepomyślne, większość chorych umiera przed osiągnięciem wieku 3 miesięcy. Natomiast pacjenci z łagodnym fenotypem mają zazwyczaj dobre rokowanie pod warunkiem przestrzegania zasad postępowania.

Częstość występowania niedoboru CACT nie jest znana, do roku 2014 opisano mniej niż 60 przypadków wystąpienia tej choroby na świecie.

Chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)

Chłonnokotok wrodzony jest rzadkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem noworodków, charakteryzującym się nagromadzeniem się chłonki w jamie opłucnej, co prowadzi do niewydolności oddechowej, niedożywienia i upośledzenia układu immunologicznego – od razu po urodzeniu lub w ciągu pierwszych kilku tygodni życia. Chłonnokotok wrodzony jest najczęstszą przyczyną wysięku opłucnowego u noworodków; może wystąpić głównie z powodu anomalii rozwojowych przewodu piersiowego lub wiązać się z anomaliami chromosomalnymi (np. zespołem Turnera oraz zespołem Downa), obrzękiem uogólnionym płodu, neuroblastomą śródpiersia i innymi wadami wrodzonymi (np. zespołem Noonan).

Przyczyną chłonnokotoku jatrogennego jest brak drożności lub przerwanie ciągłości naczyń chłonnych, może wystąpić jako powikłanie pooperacyjne, zwłaszcza przy operacjach chirurgii klatki piersiowej lub kardiochirurgii (takich jak np. leczenie wad wrodzonych i nabytych serca).

Objawy zależą przede wszystkim od wieku pacjenta, przyczyny chłonnokotoku oraz szybkości jego narastania. U większości noworodków z chłonnokotkiem opłucnowym już w badaniach prenatalnych stwierdza się nieprawidłowości, po urodzeniu noworodek może być obrzękły, z towarzyszącymi objawami niewydolności serca i niewydolności oddechowej. Ponadto w przypadku hipoplazji płuc, będącej następstwem ucisku przez płyn, niewydolność ta może się okazać szczególnie ciężka. W badaniu fizykalnym noworodka z chłonnokotkiem opłucnowym stwierdza się znaczne ściszenie szmerów oddechowych i tonów serca. U noworodków z chłonnokotkiem brzuszny poszerzony jest

obwód brzucha, u chłopców także moszny. Bardzo rzadko chłonnokotok brzuszny może doprowadzić do niewydolności oddechowej.

Objawy chłonnokotoku u noworodka i ich ciężkość zależą od ilości i umiejscowienia płynu, obraz choroby waha się od braku objawów klinicznych do ciężkich zagrażających życiu takich jak niewydolność oddechowa lub tamponada serca.

Pooperacyjny chłonnokotok u pacjentów operowanych z powodu wad serca występuje z częstością 1,5-7,6%.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe. Naturalny przebieg choroby: chLC ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. W początkowym okresie ma charakter skryty, a objawy są mało swoiste. U dzieci i młodych dorosłych czasem obserwuje się burzliwy początek, z objawami przypominającymi ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji. Częstość występowania zaostrzeń, czas ich trwania i nasilenie dolegliwości są osobniczo zmienne. Tylko u 10-20% pacjentów dochodzi do długotrwałej remisji po pierwszym rzucie choroby. U większości chorych występują zaostrzenia (pojawienie się bądź nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różne długie okresy bez objawów. U ok. 5% pacjentów choroba ma od samego początku przebieg ciężki, przewlekłe postępujący. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami lub tworzeniem przetok. Czynniki niepomyślnymi rokowniczo są młody wiek w momencie rozpoznania choroby, zmiany okołoodbytowe i konieczność wczesnego wdrożenia agresywnego leczenia.

Etiologia choroby jest niewyjaśniona. Rolę w inicjowaniu przewlekłego stanu zapalnego przypisuje się złożonym interakcjom pomiędzy zaburzeniami immunologicznymi, predysponującymi cechami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi.

Rokowanie jest poważne. Nie ma na razie leczenia przyczynowego, a stosowane dziś metody terapii w większości przypadków zapewniają tylko czasową remisję. W dużej grupie chorych mimo leczenia objawy utrzymują się stale, znacznie obniżając jakość życia i grożąc rozwojem poważnych powikłań i inwalidztwa.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Wśród kobiet i mężczyzn obserwuje się podobną zapadalność i chorobowość. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych, między 15 a 40 r.ż., ale zachorować można w każdym wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Średni wiek dorosłych w chwili rozpoznania obniża się.

Mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego

Łańcuch oddechowy składa się z 5 czynnościowych kompleksów białkowych, a każdy z nich z wielu podjednostek kodowanych przez odrębne geny zlokalizowane w mitochondrialnym DNA. Deficytami kompleksów łańcucha oddechowego określa się uwarunkowane genetycznie zaburzenia (należące do grupy cytopatii mitochondrialnych), w których stwierdzono obecność defektu na jednym z etapów enzymatycznych oddychania mitochondrialnego. Deficyty kompleksów łańcucha oddechowego (kompleks I-IV i V) mogą być spowodowane niedoborami białek kodowanych w DNA jądrowym, dziedziczonym w sposób zgodny z zasadami Mendla, lub mutacjami w DNA mitochondrialnym.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM, ang. *Dilated cardiomyopathy*) zwykle jest idiopatyczna, może być spowodowana wirusowym zapaleniem mięśnia sercowego, nieleczonymi tachyarytmiami, wadami serca i tętnic, czynnikami toksycznymi, oraz genetycznymi uwarunkowaniami lub schorzeniami metabolicznymi.

Kwasica (acydemia) mleczanowa stanowi zasadniczy objaw biochemiczny pierwotnych zaburzeń oksydacyjnej fosforylacji w mitochondriach (cytopatii mitochondrialnych – miopatii i encefalomiopatii mitochondrialnych). Są one spowodowane deficytami poszczególnych kompleksów łańcucha oddechowego (I-IV) lub innymi zaburzeniami procesów produkcji i magazynowania energii w mitochondriach. Kwasicę mleczanową z hipoglikemią stwierdza się także w przebiegu wielu genetycznych chorób metabolicznych niewiązanych z procesami energetycznymi mitochondriów, a także w stanach niedotlenienia, niewyrównanej cukrzycy czy po znacznym wysiłku mięśniowym

Deficyt kompleksu I łańcucha oddechowego, przenoszącego zredukowane ekwiwalenty (elektrony) z NADH na koenzym Q (reduktaza NADH-koenzym Q), ujawnia się klinicznie w różnym wieku. U niemowląt wystąpić może ciężka encefalopatia z kwasicą mleczanową lub postępująca polidystrofia niemowląt Alpersa, u dzieci starszych – przewlekła postępująca encefalopatia lub izolowana miopatia. Mogą wystąpić: hipotonia mięśniowa, ataksja, objawy piramidowe, drgawki ptoza, zanik nerwu wzrokowego lub renitis pigmentosa, głuchota pochodzenia neurogenego, MELAS.

Chorzy z DCM mają ograniczoną wydolność fizyczną, upośledzone wzrastanie, nadmiernie się pocą, i mają *tachypnoe*, spowodowane pogarszaniem się funkcjonowania miokardium i powiększeniem jamy serca i spadkiem rzutu serca. Dalej pojawiają się objawy związane z zastojem krwi, jak hepatomegalii, fuczenia nad polami płucnymi rytm cwałowy możliwy do oceny w badaniu przedmiotowym.

W rodzinach niektórych pacjentów występuje mutacja mitochondrialnego DNA, rokowanie jest niepomyślne. Zgon następuje przy objawach niewydolności ośrodka oddechowego.

Szacuje się, że co najmniej 1 na 8000 osób w wieku <65 lat choruje na chorobę mitochondrialną lub należy do grupy ryzyka jej wystąpienia. Choroby mitochondrialne są prawdopodobnie rozpoznawane zbyt rzadko, co wynika z ich różnorodności fenotypowej oraz trudności diagnostycznych.

DCM to najczęściej występująca w pediatrii forma kardiomiopatii z rocznym współczynnikiem występowania na poziomie 4-8 przypadków na 100 tys. osób w Stanach Zjednoczonych i Europie.

Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

Wrodzony zespół naczyniakowatości jelita cienkiego (WZNLJ, in. choroba Waldmanna) jest to zlokalizowana lub uogólniona choroba naczyń limfatycznych, często związana z patologią układu chłonnego w dowolnej lokalizacji w organizmie. W zespole utrudniony jest przepływ chłonki przez pierwotnie uszkodzone naczynia limfatyczne, co prowadzi do zaburzeń wchłaniania pochodzących z pożywienia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz lipidów zawierających długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, a z powodu utraty białka pojawiają się obrzęki. Etiologia choroby pozostaje nieznana, rodzinne występowanie jest rzadkie, prawdopodobny jest udział czynników genetycznych.

Pierwszym i kluczowym objawem WZNLJ są obrzęki o różnym i zmiennym nasileniu. Zazwyczaj są symetryczne ale mogą dotyczyć tylko jednej kończyny, mogą to być także wysięki do jam ciała (wodobrzusze, przesiek do worka osierdziowego, przesiek do opłucnej). Opisywane były także przypadki obrzęku płodu. Przyczyną obrzęków jest spadek ciśnienia onkotycznego we krwi, a także zwiększone ciśnienie w obrębie naczyń limfatycznych, które powoduje przesączenie się chłonki do trzeciej przestrzeni. Częstymi objawami u dzieci z WZNLJ i związaną z tym jelitową ucieczką białka, są biegunki, bóle brzucha, objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, objawy hipokalcemii, a także niedobór masy ciała i wzrostu.

WZNLJ jest chronicznym schorzeniem, wymagającym długoterminowej niskotłuszczowej diety z suplementacją MCT. Głównym objawem obniżającym jakość życia jest obrzęk dolnych kończyn, w tym obrzęk limfatyczny mogący powodować komplikację i wymaga specjalnych środków jak użycie

bandaży czy stosowanie manualnego drenażu. W przebiegu WZNLJ mogą pojawić się stany zagrażające życiu, jak chłoniak czy wysięk opłucnowy lub osierdziowy.

Wrodzony zespół naczyniakowatości limfatycznej jelit jest bardzo rzadkim schorzeniem. Choroba dotyczy przede wszystkim dzieci, na ogół diagnozowana jest przed ukończeniem 3 r.ż., ale dotyczy także młodzieży i dorosłych.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu deficytów LCHAD, VLCAD i CACT zalecana jest dieta z ograniczeniem tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT, ang. *long chain triglycerides*), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT, ang. *medium chain triglycerides*). Natomiast w leczeniu chłonnokotoku wytyczne wskazują, że leczenie żywieniowe powinno obejmować dietę beztłuszczową lub o niskiej zawartości tłuszczu, a niemowlęta i małe dzieci mogą wymagać specjalistycznych preparatów zawierających duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha.

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego ŚSSPŻ o zmodyfikowanej zawartości tłuszczów we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych alternatywnymi technologiami wobec ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego (Monogen) we wskazaniach:

- chłonnokotok (w tym stanu po zabiegach kardiochirurgicznych), mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego jest dieta beztłuszczowa;
- deficyty LCHAD, VLCAD i CACT są środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego, takie jak Lipistart, olej CT, MCT procal, Liquigen, Milupa Basic-f, które są dostępne w ramach importu docelowego.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 38) aktualnie ze środków publicznych refundowany jest 7 preparatów we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe, w tym 2 wzbogacone o MCT, tj: Bebilon pepti MCT i Humana z MCT oraz 1 preparat we wskazaniu indukcja remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5 roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

Opis wnioskowanego świadczenia

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen, proszek, puszka á 400 g jest kompletnym w składniki odżywcze niskotłuszczowym pokarmem z białkiem serwatki w proszku, z niską zawartością długołańcuchowych trójglicerydów i z wysoką zawartością MCT. Zawiera kwas linolowy i kwas alfa-linolenowy. Preparat suplementowany kwasem dokozaheksaenowym i kwasem arachidonowym.

Preparat Monogen, zgodnie z ulotką producenta, służy do leczenia żywieniowego w zaburzeniach wymagających niskiej podaży długołańcuchowych trójglicerydów i z wysoką podażą MCT, takich jak:

- defekty oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt LCAD, deficyt transferazy palmitoilowej karnityny);
- pierwotny i wtórny niedobór lipazy lipoproteinowej (hiperlipoproteinemia typu 1);
- chłonnokotok;
- limfangiektazje.

Wnioskowane wskazania, takie jak: choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, nie zawierają się we wskazaniach do stosowania zgodnych z ulotką producenta, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (off-label).

Wnioskowane wskazania obejmują również deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego, które zgodnie z ulotką Monogen stanowią wskazania do stosowania.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia oceniany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego był sprowadzany w ramach importu docelowego we wskazaniach deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego i naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego w okresie lipiec 2016- kwiecień 2019.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w analizowanych wskazaniach oparto na następujących dowodach:

- deficyty CACT, VLCAD, LCHAD:
 - MacDonald 2018 – jednośrodkowe, badanie kliniczne I fazy przeprowadzone metodą otwartą. Do badania włączono 6 pacjentów w wieku 7-13 lat, w tym po dwoje dzieci z każdym z zaburzeń (deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT) – ostatecznie do analizy włączono 5 pacjentów. Pacjenci przyjmowali Monogen przez 7 dni, następnie Lipistart przez 7 dni i ponownie Monogen przez 7 dni. Okres obserwacji wynosił 21 dni. Jakość badania została oceniona na 7-8/9 pkt wg skali NOS;
- deficyt VLCAD:
 - Sharef 2013 – opis przypadku 7-tygodniowego dziecka z deficytem VLAD, stosującego Monogen (Nutricia) wraz z innymi produktami żywieniowymi (m.in. olej orzechowy zawierający kwas linolowy). Okres obserwacji wynosił 4 lata;
 - Ficicioglu 2009 – opis przypadku 11-miesięcznego dziecka z deficytem VLCAD żywności Monogenem (pacjentowi omyłkowo podawano Ketocal przez 2,5 dnia);
 - Ruiz-Sanz 2001 – opis dwóch przypadków – 3-tygodniowego i 3-dniowego dziecka z deficytem VLCAD, którym podawano Monogen odpowiednio przez 3 i 5 miesięcy, w kolejnych miesiącach wprowadzano dodatkowe produkty żywieniowe. Okres obserwacji wynosił odpowiednio 12 miesięcy i 10 miesięcy;
- chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych):
 - Izzard 2007 – prospektywne, obserwacyjne, jednośrodkowe badanie, do którego włączono 11 pacjentów z przetoką limfatyczną po operacji szyi. Pacjenci stosowali dietę o niskiej zawartości LCT uzupełnionej Monogenem, podawanego wyłącznie

dojelitowo. Okres zbierania danych – 2001-2003. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione na 5/8 pkt wg skali NICE;

- Cormack 2004 – retrospektywne, obserwacyjne, jednośrodkowe badanie. Do badania włączono 24 pacjentów w wieku 0,3-72 miesięcy, w tym 18 pacjentów stosowało Monogen, a 6 pacjentów wyłącznie całkowite żywienie pozajelitowe (TPN). Jakość badania została oceniona na 7/9 pkt wg skali NOS;
- Sykes 2012 – opis przypadku 3-miesięcznego dziecka z wysiękiem osierdziowym wykrytym w 4 tygodniu obserwacji po zabiegu perikardiotomii. Leczenie żywieniowe obejmowało Portagen, a następnie Monogen;
- Harman 2017 – opis przypadku (abstrakt konferencyjny) 10-miesięcznego dziecka z obustronnym chłonnokotkiem w klatce piersiowej, u którego zdiagnozowano zespół Noonan. Pacjentowi podawano Monogen, oktreotyd, prednizolon;
- Brown 2018 – opis serii przypadków (abstrakt konferencyjny). Opis dotyczył 4 dzieci z wrodzonym chłonnokotkiem w klatce piersiowej, w wieku 34-39 tyg. U pacjentów stosowano leczenie żywieniowe: Monogen (2 dzieci), Lipistart (1 dziecko) oraz inne leczenie: oktreotyd (3 dzieci), drenaż klatki piersiowej (4 dzieci), TPN (2 dzieci). Okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy;
- Sivayoganathan 2013 – opis przypadku (abstrakt konferencyjny) noworodka z wrodzonym chłonnokotkiem, u którego stosowano drenaż międzyżebrowy i Monogen.

Nie odnaleziono badań dla wskazań: choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyńniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Skuteczność

Deficyty CACT, VLCAD, LCHAD

MacDonald 2018

U pacjentów w trakcie badania nie odnotowano żadnych nieprawidłowości w zapisie EEG. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy produktami (Lipistart i Monogen) w zakresie jakichkolwiek pomiarów biochemicznych. Elektrolity i glukoza utrzymywały się w normalnych zakresach referencyjnych przez cały okres badania klinicznego. Testy czynnościowe wątroby pozostały w zakresie referencyjnym. Poziom kinazy kreatynowej u jednego pacjenta z deficytem VLCAD był wysoki podczas przyjmowania produktu Monogen i uległ obniżeniu podczas stosowania produktu Lipistart. Natomiast u innego pacjenta z deficytem VLCAD poziom kinazy kreatynowej uległ podwyższeniu z wartości 358 IU/l w trakcie stosowania produktu Monogen na 1604 IU/l podczas przyjmowania produktu Lipistart (dzień przed pomiarem pacjentka ćwiczyła na trampolinie). Trójglicerydy i wolne kwasy tłuszczowe były wysokie u wszystkich dzieci w trakcie przyjmowania obu produktów.

Deficyt VLCAD

Sharef 2013

Opis przypadku 7-tygodniowego dziecka z deficytem VLCAD wykazał:

- po rozpoczęciu żywienia produktem Monogen nastąpiła stopniowa poprawa ogólnego stanu zdrowia i funkcji serca;
- ponowna ocena stanu zdrowia w 6. miesiącu życia wykazała wyraźną redukcję poszerzenia lewej komory, zanik płynu w osierdziu, zwiększenie frakcji wyrzutowej do 73% z utrzymującym się przerostem lewej komory i drobną niedomykalnością zastawki mitralnej;

- leki przeciwważowe stopniowo odstawiano i dziecko nie przyjmowało leków od 2. roku życia;
- w wieku 3,5 roku echokardiografia wskazała łagodny koncentryczny przerost lewej komory;
- w wieku 4 lat dziecko rozwijało się normalnie, waga i wzrost były odpowiednie do wieku (90 centyl), stwierdzono normalny rozwój neurologiczny.

Ficioglu 2009

Opis przypadku 11-miesięcznego dziecka z deficytem VLCAD wykazał:

- pacjent po przyjęciu rozpoczęło karmienie Monogenem i podawano 10% roztwór dekstrozy IV;
- początkowo przy przyjęciu poziom kinazy kreatyninowej wynosił 5621U/L (zakres referencyjny: 60-305), wartość stopniowo spadała do 333 U/L w 4 dniu hospitalizacji;
- najniższa wartość glukozy w trakcie pobytu w szpitalu wyniosła 50 mg/dl, w czasie przyjęcia było to 52 mg/dl; poziom normalizował się krótko po rozpoczęciu wlewu płynów IV;
- poziom karnityny całkowitej w osoczu i wolnej karnityny wynosiły odpowiednio: 22,3 nmol/ml (zakres ref.: 25-69) oraz 20,8 nmol/ml (zakres ref.: 17-59);
- profil acylokarnitynowy pacjenta wykazał podniesione poziomy z grupy C14 (nmol/ml);
- echokardiografia wykazała prawidłową czynność serca;
- po wypisie ze szpitala (wypis miał miejsce po 4 dniach) kliniczne i biochemiczne parametry pacjenta powróciły do stanu wyjściowego.

Ruiz-Sanz 2001

Opis przypadku 3-tygodniowej dziecka z deficytem VLCAD wykazał, iż 3 miesiące po rozpoczęciu żywienia preparatem Monogen badanie profilu kwasów tłuszczowych wykazało niedobór kwasu linolowego, arachidonowego i dokozaheksaenowego (DHA). Do diety pacjentki wprowadzono odpowiednią ilość oleju sojowego, w celu zapewnienia w diecie większej ilości kwasu linolowego. Analiza przeprowadzona 9 miesięcy później wskazała na poprawę poziomu wszystkich wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Odnotowano poprawę w zakresie wzrostu i masy ciała.

Opis przypadku 3-dniowego dziecka wykazał, że w 10 dobie życia (7 dni od wprowadzenia żywienia preparatem Monogen) odnotowano gwałtowną poprawę obrazu klinicznego; badanie biochemiczne przeprowadzone w piątym miesiącu życia wskazało na niedobór niezbędnych kwasów tłuszczowych (głównie kw. linolowego, arachidonowego i DHA). Do diety pacjentki wprowadzono odpowiednią ilość oleju sojowego, w celu zapewnienia w diecie większej ilości kw. linolowego. Analiza profilu lipidowego przeprowadzona po 3 miesiącach wskazała poprawę ilości kw. linolowego i arachidonowego w surowicy krwi.

Chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)

Izzard 2007

Średni czas do diagnozy przetoki wyniósł 1,5 dnia (zakres 1-4 dni) po operacji, dietę po obniżonej zawartości LCT wprowadzano po średnio 1,9 dnia (zakres 1-4) po operacji. Dietę z suplementacją Monogenu wprowadzono u 6 pacjentów, a sam Monogen jako żywienie dojelitowe u 5 pacjentów. Pacjenci, u których stosowano jedynie Monogen wykazywali wcześniejsze zamknięcie przetoki w porównaniu do pacjentów którzy żywieni byli dietą o obniżonej zawartości LCT suplementowaną Monogenem, tj. 5,8 (zakres 4-9) dnia vs 10 (zakres 5-26) dni. Średni czas zamknięcia przetoki w całej populacji pacjentów wyniósł 8,1 (zakres 4-26) dnia, średni czas leczenia wynosił 11,5 dnia.

Cormack 2004

Wyniki badania Cormack 2004 wykazały u 14 z 18 (78%) pacjentów, u których stosowano Monogen, odnotowano odpowiedź na leczenie widoczną pod koniec 3 dnia, ze spadkiem średniej objętości płynu z drenażu opłucnej o 17,3 do 6,1 ml/kg/dzień. Czas trwania chłonnokotoku w grupie Monogenu wyniósł 2-36 dni ze średnią czasu drenażu 4,5 dnia. Od czasu operacji do wypisu ze szpitala na wadze przybrało 14 z 17 pacjentów, którzy przeżyli w grupie Monogenu. Większość pacjentów kontynuowała przyjmowanie Monogenu po wypisie, okres od ostatniego drenażu do zmiany diety wyniósł 1-15 tyg., a 15 (68%) pacjentów przyjmowało Monogen 4 ± 1 tydzień, u żadnego nie było nawrotu chłonnokotoku po powrocie do normalnego żywienia.

Wśród 4 pacjentów, u których nie odnotowano odpowiedzi na Monogen zmieniono dietę na TPN (żywienie całkowicie pozajelitowe). Dwoje z tych pacjentów miało trwałą poprawę, 1 wymagał podwiązania przewodu piersiowego, oraz 1 pacjent z poważnym upośledzeniem funkcji komorowej serca u którego nastąpiła ciężka niedomykalność mitralna wymagająca operacji zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej pomimo wyleczenia chłonnokotoku.

Sykes 2012

Opis przypadku 3-miesięcznego dziecka z wysiękiem osierdziowym wykrytym w 4-tygodniu obserwacji po zabiegu perikardiotomii wykazał, iż w 4 dniu po przyjęciu do szpitala wykonano perikardiocentezę, w drenażu uzyskano 50 ml chłonki, z zawartością triglicerydów $>1000\text{mg/dl}$, wynik posiewu bakteryjnego był negatywny. Rozpoczęto żywienie Portagenem, a następnie Monogenem.

Wysięk z drenażu zmniejszył się, poziom triglicerydów spadł do 24 mg/dl, jednakże kolejne badanie wykazało istotny wysięk w tylnym osierdziu. W 12 dniu od przyjęcia do szpitala wykonano zabieg mający na celu odsączenie wysięku i umieszczenie rurki w klatce piersiowej śródpiersia i prawej opłucnej.

Zdrowienie pacjenta przebiegło bez dodatkowych zdarzeń, ponownie włączono żywienie Monogenem. Po zabiegu 10 dni pacjenta wypisano do domu bez nawrotu wysięku. W kontrolach w 4 i 8 tyg. po wypisie dziecko było bezobjawowe bez wysięku osierdziowego lub opłucnowego.

Harman 2017

Leczenie chłonnokotoku u 10-miesięcznego dziecka z obustronnym chłonnokotkiem w klatce piersiowej, u którego zdiagnozowano zespół Noonan obejmowało żywienie Monogenem oraz drenaż klatki piersiowej. Podczas miesięcznej terapii oktreotydem rozwinęło się u pacjenta znaczne rozdęcie brzucha, w wyniku czego zastąpiono go prednizolonem.

Pacjent miał postępującą poprawę oddychania, po wykonaniu limfangiografii i steroidach nastąpił wypis ze szpitala z niskodawkowym prednizolonem, diuretykami, tlenem i dietą niskotłuszczową.

Brown 2018

Opis serii przypadków Brown 2018 wykazał, że wszystkie niemowlęta odpowiednio przybrały na wadze w wyniku wprowadzenia diety odstawiającej pokarm matki dostarczającej dziennie 0,5 mg LCT przez 6 miesięcy życia. Wprowadzono MCT Oil, receptury o niskim LCT i porady dietetyczne.

Sivayoganathan 2013

Początkowa poprawa nastąpiła po intubacji i zastosowaniu drenażu, jednakże po rozpoczęcia karmienia przez zgłębnik mlekiem matki, wysięk opłucnowy zwiększył się i wystąpiły ponowne problemy z oddychaniem. Kondycja dziecka poprawiła się po karmieniu Monogenem i 29-dniowym leczeniu oktreotydem, intubacje usunięto w 27. dniu. W wieku 22-mies. dziecko prawidłowo się rozwijało.

Khan 2011

Po porodzie dziecko karmiono dojelitowo mlekiem matki, zastąpionym później Monogenem. Dren międzyżebrowy usunięto po 12 dni, w 22-dniu na krótko założono ponownie. Z powodu limfopenii pacjent otrzymał 1 wlew IVIG. Dziecko żywiono zachowawczo Monogenem, przy wypisie ze szpitala było asymptomatyczne. Karmienie piersią włączono po 2 miesiącach bez nawrotu objawów.

Bezpieczeństwo

Deficyty CACT, VLCAD, LCHAD

Wyniki badania MacDonald 2018 wykazały tolerancję wszystkich dzieci na podawane produkty. W trakcie badania jedna dziewczynka z deficytem VLCAD skarżyła się na luźne stolce podczas przyjmowania produktu Lipistart (otrzymała dodatkową porcję produktu, zawierającą 1 g/dzień LCT i 4,8 g/dzień MCT). Pacjent z deficytem CACT miał zaparcie zarówno podczas żywienia Lipistartem jak i Monogenem, rozwinęła się także u niego infekcja ucha i gastrostomii. Nie raportowano rhabdomyolizy czy bólu mięśni.

Deficyt VLCAD

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawione w opisie serii przypadków Ruiz-Sanz 2001 wykazały:

- pacjent 1: w trakcie okresu obserwacji nie odnotowano epizodów hipoglikemii oraz objawów kardiomiopatii lub problemów neurologicznych.
- pacjent 2: dziecko zmarło w 10. miesiącu życia podczas kryzysu metabolicznego.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia dla wskazań choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego oraz naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Dla chłonnokotoku wrodzonego znaleziono jedynie opisy przypadków pod postacią abstraktów konferencyjnych. W przypadku tego wskazania publikacje nie zawierały również informacji dot. bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Ponadto odnalezione badanie skuteczności klinicznej I fazy MacDonald 2018 dotyczy jedynie 6 pacjentów (5 analizowanych) dla trzech różnych wskazań, po dwoje pacjentów dla deficytów VLCAD, LCHAD, CACT. Także badania skuteczności praktycznej Izzard 2007 oraz Cormack 2004 w populacji chłonnokotoku występującego po operacjach są badaniami o małej liczebności populacji (odpowiednio 11 i 24 pacjentów).

Spośród odnalezionych dowodów tylko badanie MacDonald 2018 umożliwiło jakiegokolwiek porównanie efektów terapii z zastosowaniem Monogenu z komparatorem (w tym wypadku Lipistart).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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

Dane dotyczące importu docelowego środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen wskazują, że w okresie lipiec 2016 -kwiecień 2019 sprowadzono łącznie 5 380 opakowań we wskazaniach:

- deficyt LCHAD - 3 485 opakowań produktu Monogen dla 18 pacjentów, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 1 014 295,59 zł netto;
- deficyt VLCAD - 1 428 opakowań produktu Monogen dla 6 pacjentów, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 469 197,96 zł netto;
- deficyt CACT - 33 opakowania produktu Monogen dla 1 pacjenta, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 10 842,81 zł netto;
- chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych) - 20 opakowań produktu Monogen dla 1 pacjenta, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 6 571,40 zł netto;
- choroba Leśniowskiego-Crohna - 180 opakowań produktu Monogen dla 1 pacjenta, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 59 142,60 zł netto;
- mitochondrialna kardiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego - 54 opakowań produktu Monogen dla 1 pacjenta, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 17 742,78 zł netto;
- naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego - 180 opakowań produktu Monogen dla 1 pacjenta, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 59 142,60 zł netto.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia, w latach 2016-2018 wydatki związane z refundacją ocenianego produktu leczniczego we ocenianych wskazaniach wyniosły z perspektywy NFZ 1 636 935,74 zł netto.

Brak danych dotyczących przyszłej wielkości populacji docelowej stosującej Monogen skutkuje brakiem możliwości oszacowania wydatków ponoszonych na refundację ocenianej technologii lekowej w kolejnych latach.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne/dokumenty wydane przez:

- dot. leczenia deficytów CACT, VLCAD, LCHAD:

- British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG) 2013/2017 (Wielka Brytania);
- Polska Grupa Ekspertów (PGE) 2014 (Polska);
- Illinois Department of Public Health (IDPH) 2012 (USA);
- European Federation of Neurological Societies (EFNS) 2011 (Europa);
- Amerykańska grupa ekspertów (AGE) 2010 (USA);
- Amerykańsko-kanadyjska grupa ekspertów (AKGE) 2009 (USA/Kanada);
- Europejska grupa ekspertów (EGE) 2010;
- dot. leczenia chłonnokotoku (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych):
 - Amerykańska grupa ekspertów (AGE) 2010 (USA);
 - American Collage of Radiology (ACR) 2016 (USA).

W wytycznych klinicznych zalecane jest, aby w deficycie LCHAD, VLCAD i CACT ograniczyć przyjmowanie tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które częściowo powinny zostać zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe MCT. Równie ważne są regularne posiłki i unikanie długich przerw między nimi. U niemowląt należy stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT (w dokumentach BIMDG 2013/2017, EGE 2010 oraz AKGE 2009, między innymi preparatami jest wymieniany Monogen). Dzieci z LCHAD nie powinny być karmione mlekiem matki, natomiast w deficycie VLCAD u niemowląt z bezobjawową chorobą dopuszcza się karmienie piersią, jednak dieta ta powinna być uzupełniona mieszankami zawierającymi MCT. U starszych dzieci rekomenduje się dietę z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej).

Odnaleziono 2 dokumenty odnoszące się do leczenia chłonnokotoku: AGE 2010 oraz ACR 2016. Żaden z tych dokumentów nie wymienia Monogenu, oba opisują że leczenie żywieniowe obejmuje dietę beztłuszczową lub o niskiej zawartości tłuszczu, dodatkowo w AGE 2010 opisano, że niemowlęta i małe dzieci mogą wymagać specjalistycznych preparatów zawierających duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych ocenianego produktu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.04.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2055.2019.PG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.), po otrzymaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 54/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonek (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.
2. Raport nr OT.4311.6.2019 „Monogen, proszek á 400 g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonek (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację”. Data ukończenia: 27 czerwca 2019 r.