



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

MCT procał
we wskazaniach:
deficyt LCHAD, deficyt VLCAD,
deficyt dehydrogenazy pirogronianu,
deficyt transportera glukozy GLUT-1,
acyduria malonowa

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.8.2019

Data ukończenia: 26 czerwca 2019 r.

Wykaz skrótów

AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CACT	translokaza karnitynoacylokarnitynowa
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GC-MS	chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
LCHAD	dehydrogenaza 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych
LCT	długołańcuchowe kwasy tłuszczowe
MCT	średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe
MS/MS	tandemowa spektroskopia mas
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
śsspż	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
UCG	Ultrasonografia
Ustawa o refundacji	Ustawa 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.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
VLCAD	dehydrogenaza acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.1.1. Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt LCHAD).....	7
3.1.2. Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA – bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt VLCAD)	8
3.1.3. Deficyt dehydrogenazy pirogronianu (PDCD)	9
3.1.4. Deficyt transportera glukozy GLUT-1	9
3.1.5. Acyduria malonowa.....	10
3.2. Liczebność populacji	11
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	15
4.1. MCT procal.....	15
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	15
5. Opinie ekspertów klinicznych	19
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	20
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	25
8. Alternatywne technologie medyczne	27
9. Wskazanie dowodów naukowych	28
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	28
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
9.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa	34
9.4. Ograniczenia badań i analizy	36
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	37
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	37
11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	39
12. Kluczowe informacje i wnioski	40
13. Źródła.....	44
14. Załączniki.....	46
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji	46
14.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania MCT procal w analizowanych wskazaniach	53
14.3. Skład ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i dostępnych alternatyw sprowadzanych w ramach importu docelowego	53

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

26.04.2019

i znak pisma zlecającego

PLD.46434.1579.2019.1.SK

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- MCT procal, proszek, saszetka à 16 g

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- MCT procal, proszek, saszetka à 16 g

Do finansowania we wskazaniach:

- deficyt LCHAD;
- deficyt VLCAD;
- deficyt dehydrogenazy pirogronianu;
- deficyt transportera glukozy GLUT-1;
- acyduria malonowa.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.04.2019 r., znak PLD.46434.1579.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT: 26.04.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.) oraz 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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- MCT procal, proszek, saszetka à 16 g

we wskazaniach:

- deficyt LCHAD;
- deficyt VLCAD;
- deficyt dehydrogenazy pirogronianu;
- deficyt transportera glukozy GLUT-1;
- acyduria malonowa.

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal, nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Produkt sprowadzany jest zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2018 r. poz. 1541, z późn. zm.).

Produkt MCT procal podlegał ocenie Agencji w 2017 r. w dwóch obecnie ocenianych wskazaniach: deficyt LCHAD i deficyt VLCAD i uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji m.in. ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Pomimo istnienia powyższej rekomendacji Ministerstwo Zdrowia wskazało konieczność ponownej oceny produktu w tych samych wskazaniach na podstawie art. 39 ust. 3g 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), zgodnie z którym w przypadku gdy do Ministra Zdrowia wpłynie więcej niż 10 wniosków o wyrażenie zgody na refundację leku zawierającego określoną substancję czynną lub środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego o określonym składzie w danym wskazaniu uzyskanie rekomendacji jest obowiązkowe.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt LCHAD)

Definicja

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.

Epidemiologia

Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10 000 na terenie UE. W Finlandii oszacowano tę częstość na 1/62 000 ciąż. W Stanach Zjednoczonych wskaźnik ten jest prawdopodobnie dużo niższy. 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. Zgodnie z przeprowadzonym badaniem pilotażowym i dostępną prezentacją prof. Wierzby częstość występowania LCHAD na Kaszubach wynosi 1:17 000 urodzeń. W latach 1997 – 2011 rozpoznano LCHAD u 16 dzieci, spośród których 5 zmarło.

Etiologia i patogenezą

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.

Obraz kliniczny

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. Choroba wiąże się z występowaniem kardiomiopatii przerostowej i rzadziej rozstrzeniowej. Niewydolność oddechowa może wymagać zastosowania respiratora. Deficyt LCHAD jako jedyny defekt beta-oksydacji wywołuje zmiany na dnie oka w postaci postępującego zwyrodnienia barwnikowego siatkówki. Patomechanizm zmian w narządzie wzroku, które rozwijają się niezależnie od leczenia i prowadzą ostatecznie do utraty wzroku, nie jest poznany.

Diagnostyka

Stężenie całkowitej i wolnej karnityny we krwi i moczu jest wyraźnie zmniejszone, a odsetek karnityny związanej estrowo – zwiększony. Wysoki poziom wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy wskazuje na zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Analiza profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi metodą MS/MS jest typowa dla deficytu LCHAD. W moczu obecne są 3-hydroksypochoodne kwasów dwukarboksylowych. Zlokalizowanie bloku enzymatycznego wymaga oznaczenia aktywności enzymu w leukocytach lub w hodowli fibroblastów. Poza diagnostyką enzymatyczną w fibroblastach skóry dostępna jest diagnostyka molekularna, gdyż 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).

Leczenie i rokowanie

Podstawą leczenia jest unikanie przedłużonego głodu oraz odpowiednia dieta. Postępowanie lecznicze w okresach zaostrzeń jest podobne do stosowanego w innych zaburzeniach beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Podaje się 10% roztwór glukozy dożylnie, aby utrzymać stężenie glukozy powyżej 100mg% (5,55 mmol/l). To postępowanie zwiększa wyrzut insuliny i w ten sposób przerywa lipolizę (uwalnianie triglicerydów) z tkanek. Drugim efektem stosowania glukozy jest zablokowanie spirali betaoksydacji w mitochondriach mięśni i wątroby. U pacjentów z ustalonym rozpoznaniem stosuje się także suplementację L-karnityną. Wymagane jest ograniczenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie. Średnio-łańcuchowe trójglicerydy (MCT) są podstawowym źródłem energii pochodzącej z tłuszczów w niedoborach LCHAD.

Źródło: Raport nr: OT.431.2.2017_MCT_Procal, orpha.net1, dr hab. J. Wierzba – prezentacja, <https://www.mp.pl/pytania/pediatrica/chapter/B25.QA.18.1.6>.

3.1.2. Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA – bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt VLCAD)

Definicja

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).

Epidemiologia

Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok. 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń. Na stronie internetowej orpha.net zamieszczono informację, iż na świecie zostało zareportowanych 400 przypadków deficytu VLCAD (nie podano okresu, w jakim zbierano powyższe dane). Częstość występowania deficytu w Niemczech wynosi 1/50 000.

Źródło: http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=26793

Etiologia i patogenez

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

Źródło: orpha.net2

Obraz kliniczny

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).

Diagnostyka

Podstawą wstępnego rozpoznania zaburzeń beta-oksydacji kwasów tłuszczowych jest stwierdzenie:

1. hipoglikemii na czczo z nieproporcjonalnie niskim stężeniem ketonów (hipoglikemia hipoketotyczna) i podwyższonym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy,
2. nieprawidłowego profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi w bibule metodą MS/MS (tandemowej spektroskopii mas),
3. nieprawidłowego profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS.

Wartościowym testem przesiewowym w celu stwierdzenia zaburzeń beta-oksydacji jest ocena stopnia uwalniania dwutlenku węgla lub wody ze znakowanego palmitynianu we krwi obwodowej. Dalsze postępowanie diagnostyczne ma na celu potwierdzenie pierwotnego charakteru zaburzenia beta-oksydacji i lokalizację defektu enzymatycznego. Badania te najlepiej wykonywać w okresie między napadami. Polegają one na oznaczeniu aktywności poszczególnych enzymów w limfocytach lub hodowanych fibroblastach skóry.

Leczenie i rokowanie

Postępowanie polega na zapobieganiu hipoglikemii poprzez unikanie przedłużającego się okresu głodu (> 8 - 12 godz.). Obejmuje ono zapewnienie przekąsek węglowodanowych przed snem i intensywne leczenie związanych z infekcjami stanów zmniejszonego przyjmowania pożywienia. Wymagane jest ograniczenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie. Średnio-łańcuchowe trójglicerydy (MCT) są podstawowym źródłem energii w niedoborach VLCAD. Pacjenci z początkiem objawów występującym we wczesnym okresie niemowlęcym – najczęściej umierają w 1 r.ż. Pacjenci, u których objawy ujawniają się w późnym okresie niemowlęcym, dzieciństwie lub okresie dojrzewania mają dobre rokowanie, pod warunkiem wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Źródło: Raport nr: OT.431.2.2017_MCT_Procal

3.1.3. Deficyt dehydrogenazy pirogronianu (PDCD)

Definicja

PDCD to rzadkie, genetyczne zaburzenie metabolizmu węglowodanów, spowodowane niedoborem jednej z trzech podjednostek enzymu dehydrogenazy pirogronianowej (PDC), które biorą udział w przekształcaniu pirogronianu w acetylo-CoA.

Epidemiologia

Częstość występowania PDCD nie jest znana, ale zgłoszono kilkadziesiąt przypadków tej choroby. Więcej chłopców niż dziewcząt ma ciężką postać choroby i wcześniej umiera. U dziewcząt częściej występują progresywne objawy neurologiczne, ale również obserwowano u nich przypadki ciężkiej choroby.

Etiologia i patogeneza

Dehydrogenaza pirogronianu to enzym zbudowany z trzech podjednostek. Najczęściej PDCD jest spowodowany mutacją genu PDHA1 na chromosomie X, który koduje podjednostkę E1 α dehydrogenazy pirogronianu. Znane są również przypadki osób, które odziedziczyły PDCD autosomalnie recesywnie, na skutek mutacji jednego z genów: PDHX (położony na 11 chromosomie), PDHB (położony na 3 chromosomie), DLAT (położony na 11 chromosomie), PDP1 (położony na 8 chromosomie) lub DLD (położony na 7 chromosomie).

Obraz kliniczny

Początkowo u niemowląt można zaobserwować trudności w karmieniu, letarg i szybkie oddychanie (tachypnoe). Zwykle w niemowlęctwie pojawiają się objawy neurologiczne, takie jak: opóźnienie motoryczne, słabe napięcie mięśniowe, drgawki, brak koordynacji, nieprawidłowe ruchy gałek ocznych, które postępują, ale mogą być zauważone już po urodzeniu. U niemowląt z prenatalną formą choroby można zaobserwować zmiany w mózgu w badaniach obrazowych. Osoby z wczesną, niemowlęcą PDCD mogą normalnie rozwijać się neurologicznie z okresami ataksji, często związanymi z infekcjami górnych dróg oddechowych. Chorobie mogą towarzyszyć różnorodne stopnie deficytów neurologicznych i opóźnień umysłowych.

Diagnostyka

Wykonuje się badania biochemiczne, które ujawniają różnego rodzaju zaburzenia od ciężkiej kwasicy (z powodu podwyższonego poziomu kwasu mlekowego) pojawiającej się krótko po urodzeniu do łagodnego podwyższenia poziomu kwasu mlekowego, które zazwyczaj pojawia się po posiłku obfitującym w węglowodany. W ostrych przypadkach można zaobserwować podwyższony poziom mleczanu we krwi i wydalanie zwiększonych ilości aminokwasu – alaniny. W ciężkich przypadkach badania obrazowe (MRI lub MRS) mogą ujawnić zaburzenia strukturalne mózgu. Ostateczne rozpoznanie stawia się na podstawie zaburzonego poziomu PDC lub funkcjonowania leukocytów, fibroblastów lub z biopsji tkanek.

Leczenie i rokowanie

Niektóre osoby z PDCD odpowiadają na leczenie tiaminą (witamina B1), karnityną lub kwasem liponowym. Objawy można leczyć dietą ketogeniczną, ale nie zawsze jest ona skuteczna. Kwasica może być leczona doustnie cytrynianem.

Początek i ciężkość choroby zależy od poziomu aktywności enzymów PDC. Osoby z PDCD rozpoczynającym się w okresie prenatalnym lub niemowlęcym zazwyczaj umierają we wczesnym dzieciństwie. Osoby, u których PDCD rozwija się później w dzieciństwie mogą mieć upośledzenie umysłowe i inne neurologiczne objawy, jednak zazwyczaj dożywają dorosłości.

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017_Keyo.

3.1.4. Deficyt transportera glukozy GLUT-1

Definicja

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, dzięki której glukoza przekracza barierę krew-mózg.

Epidemiologia

Częstość zespołu niedoboru GLUT-1 jest nieznana, ale zgłoszono kilkadziesiąt przypadków tej choroby. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt.

Etiologia i patogeneza

Mutacja genu SLC2A1 dziedziczona autosomalnie dominująco lub rzadziej recesywnie, powoduje zespół niedoboru GLUT-1. Choroba ta może również pojawić się na skutek spontanicznej mutacji, która nie jest dziedziczona. Mutacja SLC2A1 skutkuje niższą zawartością białka GLUT-1 (transporter glukozy przez barierę krew mózg oraz erytrocytów). W konsekwencji organizm nie jest zdolny do transportu wystarczającej ilości glukozy przez barierę krew-mózg, przez co mózg nie może prawidłowo funkcjonować i rozwijać się.

Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem tego zaburzenia są drgawki (epilepsja), które zazwyczaj pojawiają się w ciągu pierwszych kilku miesięcy życia. U części pacjentów mogą one nie występować. Dodatkowe objawy obejmują: zaburzenia w ruchach oczu-głowa, zaburzenia ruchów ciała, opóźnienie rozwoju (np. mózgu i czaszki, co powoduje małogłowie) i różnego rodzaju upośledzenia poznawcze, niewyraźne wypowiedzi i nieprawidłowości językowe. Zespół niedoboru GLUT-1 klasyfikuje się jako encefalopatię padaczkową, czyli grupę chorób, w których napad padaczkowy związany jest z progresywną dysfunkcją psychomotoryczną.

Diagnostyka

Rozpoznanie choroby dokonuje się na podstawie objawów, szczegółowej historii choroby, dokładnej oceny klinicznej i różnych specjalistycznych testów. Chorobę potwierdza się molekularnymi testami genetycznymi.

Leczenie i rokowanie

Osoby z zespołem niedoboru GLUT-1 nie odpowiadają na leczenie tradycyjnymi lekami przeciwpadaczkowymi, ale z sukcesem mogą być leczone dietą ketogenną.

Dieta ketogenna charakteryzuje się wysoką zawartością tłuszczu i niską zawartością węglowodanów oraz odpowiednią dla wieku zawartością białka. Określa się w niej tzw. proporcję ketogeniczną (4:1, 3:1, 2:1), czyli wagowy stosunek tłuszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów. Redukcja spożycia glukozy, a co za tym idzie podwyższony poziom ciał ketonowych, uruchamia szereg złożonych procesów biochemicznych, hormonalnych, a nawet genetycznych, które poprzez zwiększenie mitochondrialnych rezerw energetycznych, zmniejszenie stresu związanego z wolnymi rodnikami, wzmacnianie mechanizmów hamujących (GABA) i hamowanie – pobudzających (glutaminian), mają działanie neuroprotektoryjne, hamujące epileptogenezę oraz przeciwdrgawkowe.

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017_Keyo.

3.1.5. Acyduria malonowa

Definicja

Acyduria malonowa to bardzo rzadka, dziedziczona autosomalnie recesywnie, choroba metaboliczna spowodowana niedoborem dekarboksylazy malonylo-CoA. Dekarboksylaza malonylo-CoA bierze udział w degradacji malonylo-CoA. W wyniku akumulacji tego katalizatora zostaje zahamowana synteza kwasów tłuszczowych.

Źródło: www.orpha.net, www.omim.org

Epidemiologia

Opisano mniej niż 20 przypadków; chorobowość <1/1 mln.

Źródło: www.orpha.net (dostęp: 30.05.2019 r.)

Etiologia i patogeneza

Acyduria malonowa jest spowodowana mutacją genu MLYCD położonego na chromosomie 16q23, który koduje dekarboksylazę malonylo-CoA.

Źródło: www.orpha.net

Obraz kliniczny

Objawy są niecharakterystyczne, jednak najczęściej obejmują: opóźnienie rozwoju we wczesnym dzieciństwie, drgawki, hipotonię, biegunkę, wymioty, kwasicę metaboliczną, hipoglikemię i kardiomiopatię przerostową.

Diagnostyka

Acyduria malonowa może być zdiagnozowana poprzez wykrycie podwyższonego stężenia kwasów organicznych (szczególnie kwasu malonowego i metylomalonowego) w moczu oraz malonylokarnityny we krwi. Diagnoza jest

potwierdzona przez wykazanie zmniejszonej aktywności enzymu w hodowlach fibroblastów. Identyfikacja mutacji genu MLYCD może być również potwierdzona testami genetycznymi.

Źródło: www.omim.org

Leczenie i rokowanie

Leczenie obejmuje stosowanie diety ubogiej w tłuszcze i bogatej w węglowodany. Stosuje się też suplementację karnityny. Rokowanie jest różne w zależności od przypadku. Choroba może prowadzić do śmierci dziecka w okresie niemowlęcym.

Źródło: www.orpha.net, www.omim.org

3.2. Liczebność populacji

W toku postępowania analitycznego Agencja wystąpiła do Ministerstwa Zdrowia o dane dotyczące liczby pacjentów, którzy uzyskali zgodę na import docelowy oraz na refundację produktów MCT procal oraz innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanych w analizowanych wskazaniach.

W odpowiedzi na zapytanie otrzymano informacje dotyczące importu docelowego:

- środków spożywczych zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe i długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, będące jednocześnie źródłem białka i węglowodanów tj.:
 - MCT procal sprowadzany dla pacjentów z deficytem LCHAD, VLCAD, deficytem transportera GLUT-1, acydurią malonową, deficytem dehydrogenazy pirogronianu,
 - MCT Pepdite sprowadzany dla pacjentów z deficytem LCHAD i VLCAD,
 - Monogen sprowadzany dla pacjentów z deficytem LCHAD i VLCAD,
 - Lipistart sprowadzany dla pacjentów z deficytem LCHAD i VLCAD;
- produktów zawierających wyłącznie kwasy tłuszczowe MCT:
 - Liquigen sprowadzany dla pacjentów z deficytem transportera GLUT-1,
 - MCT Oil sprowadzany dla pacjentów z deficytem LCHAD, VLCAD i acydurią malonową,
 - Beta Quick (tłuszcze MCT + elektrolity) sprowadzony dla 1 pacjenta z deficytem transportera GLUT-1;
- produktów stosowanych w ketodietach, zawierających jako źródło tłuszczów jedynie długołańcuchowe kwasy tłuszczowe:
 - Keyo sprowadzany dla pacjentów z deficytem transportera GLUT-1 i deficytem dehydrogenazy pirogronianu,
 - KetoCal sprowadzany dla pacjentów z deficytem transportera GLUT-1,
 - Carb Zero sprowadzany dla 1 pacjenta z deficytem GLUT-1;
- produktów zawierających wolno przyswajalne węglowodany:
 - Glycosade sprowadzony dla pacjenta z deficytem LCHAD;
- suplementów zawierających witaminy i składniki mineralne:
 - FriutVitis sprowadzony dla pacjenta z deficytem transportera GLUT-1;
- suplementów L-karnityny:
 - L-carnitine Cristaline sprowadzany dla pacjentów z deficytem LCHAD.

Z uwagi na fakt, iż niniejszy raport obejmuje analizę stosowania u pacjentów środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który oprócz MCT jest źródłem białek i węglowodanów, w poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące liczby pacjentów, dla których sprowadzany jest produkt MCT procal oraz innych złożonych produktów specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Należy zauważyć, iż spośród produktów złożonych jedynie MCT procal sprowadzany jest dla pacjentów ze wszystkimi analizowanymi wskazaniami, pozostałe produkty złożone sprowadzane są jedynie dla pacjentów z deficytem LCHAD i VLCAD. Z przedstawionych poniżej danych wynika, iż MCT procal stanowi najczęściej sprowadzaną mieszankę. W 2018 r.

produkt został sprowadzony łącznie dla 29 pacjentów w 4 analizowanych wskazaniach. Lek był sprowadzony we wszystkich 5 wskazaniach w 2017 r., jednakże liczba pacjentów, których dotyczyły wnioski była nieznacznie niższa i wynosiła 27. Dla porównania produkt Monogen został sprowadzony dla 20 pacjentów z deficytem LCHAD i VLCAD, Lipistart dla 10 pacjentów, natomiast MCT Pepdite dla 3 pacjentów.

Tabela 1 Podsumowanie danych MZ dotyczących liczebności populacji, która uzyskała zgodę na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal i innych produktów złożonych w latach 2016 (lipiec) –2019 (maj) (data otrzymania pisma: 17.06.2019 r.)

Nazwa ś.s.s.p.ż.	Postać	Wielkość opakowania	Wskazanie	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba sprowadzonych opakowań	Wiek pacjentów
MCT procal	2016 (lipiec – grudzień)						
	proszek	16 g, 30 saşetek	deficyt VLCAD	22	24	147	1-23
			deficyt LCHAD				
			acyduria malonowa				
	2017						
	proszek	16 g, 30 saşetek	deficyt VLCAD	28	38	321	2-31
			deficyt LCHAD				
			deficyt transportera GLUT-1				
			acyduria malonowa				
	2018						
	proszek	16 g, 30 saşetek	deficyt VLCAD	29	44	354	2-22
			deficyt LCHAD				
			deficyt transportera GLUT-1				
			acyduria malonowa				
	2019 (styczeń – maj)						
proszek	16 g, 30 saşetek	deficyt VLCAD	11	11	117	4-23	
		deficyt LCHAD					
		deficyt transportera GLUT-1					
Monogen	2016 (lipiec – grudzień)						
	proszek	puszka 400g	deficyt VLCAD	10	11	482	0-6
			deficyt LCHAD				
	2017						
	proszek	puszka 400g	deficyt VLCAD	14	27	1 289	0-7
			deficyt LCHAD				
	2018						
	proszek	puszka 400g	deficyt VLCAD	20	38	1 828	0-8
			deficyt LCHAD				
	2019 (styczeń – maj)						
proszek	puszka 400g	deficyt VLCAD	12	12	811	1-8	
		deficyt LCHAD					
Lipistart	2016 (lipiec – grudzień)						
	proszek	puszka 400 g	deficyt VLCAD	9	11	335	0-6
			deficyt LCHAD				
2017							

Nazwa ś.s.s.p.ż.	Postać	Wielkość opakowania	Wskazanie	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba sprowadzonych opakowań	Wiek pacjentów	
MCT Peptide	proszek	puszka 400 g	deficyt VLCAD	10	17	785	0-7	
			deficyt LCHAD					
	2018							
	proszek	puszka 400 g	deficyt VLCAD	10	13	563	1-8	
			deficyt LCHAD					
	2019 (styczeń – maj)							
	proszek	puszka 400 g	deficyt VLCAD	8	8	262	0-7	
			deficyt LCHAD					
	2016 (lipiec – grudzień)							
	proszek	puszka 400 g	deficyt VLCAD	2	4	192	2	
			deficyt LCHAD					
	2017							
proszek	puszka 400 g	deficyt VLCAD	4	5	243	3-4		
		deficyt LCHAD						
2018								
proszek	puszka 400 g	deficyt VLCAD	3	4	144	0-4		
		deficyt LCHAD						
2019 (styczeń – maj)								
Brak danych								

W załączeniu do zlecenia MZ przekazało również dane dotyczące importu docelowego MCT procal z okres lipiec 2016 – marzec 2019 r. Z danych tych wynika, iż łączna liczba pacjentów, których dotyczyły wnioski o zgodę na import docelowy w latach 2016 – marzec 2019 wyniosła 41. Największa liczba pacjentów, dla których zgłoszono zapotrzebowanie na produkt MCT procal obejmowała pacjentów z deficytem LCHAD (32 osoby). W przypadku deficytu dehydrogenazy pirogronianu, deficytu transportera glukozy GLUT-1 oraz acydurii malonowej w okresie trzech analizowanych lat wnioski dotyczyły pojedynczych pacjentów.

Tabela 2. Podsumowanie danych MZ dotyczących liczebności populacji, dla której sprowadzono MCT procal w latach 2016 (lipiec) – 2019 (marzec)

Lata	Wskazanie	Nazwa produktu leczniczego	Liczba wniosków o import docelowy	Liczba zgód na import docelowy	Liczba unikalnych numerów PESEL (we wnioskach)	Wiek pacjenta (lata)
07.2016-03.2019	Deficyt LCHAD	MCT procal	88	85	32	1-31
	Deficyt VLCAD		26	25	6	1-10
	Deficyt dehydrogenazy pirogronianu		4	4	1	5-7
	Deficyt transportera glukozy GLUT-1		3	3	1	21-23
	Acyduria malonowa		4	4	1	5-7
Razem			125	121	41	nd

LCHAD – deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długłańcuchowych kwasów tłuszczowych, VLCAD – deficyt dehydrogenazy Acylo-CoA – bardzo długłańcuchowych kwasów tłuszczowych, MCT – średniłańcuchowe kwasy tłuszczowe.

W ramach prac nad raportem otrzymano również informacje od ekspertów klinicznych: prof. dr hab. Janusza Książka oraz prof. dr hab. Jolanty Sykut-Cegielskiej. Ich opinie na temat liczebności populacji z deficytem

LCHAD, deficytem VLCAD, deficytem transportera glukozy GLUT-1, deficytem dehydrogenazy pirogronianu i acydurią malonową przedstawia tabela poniżej. Należy zauważyć, iż w swojej opinii prof. Janusz Książyk wskazał, iż jedynie nieliczni pacjenci spośród wymienionych w tabeli będą stosowali ocenianą technologię w przypadku jej refundacji.

Tabela 3 Liczebność populacji zgodnie z opiniami ekspertów

Wskazanie	Prof. dr hab. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia, Chorób Metabolicznych CZD w Warszawie	Prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie Pediatrii Metabolicznej Instytut Matki i Dziecka w Warszawie
Deficyt LCHAD	<i>około 60 osób</i>	<i>ok. 100 osób</i>
Deficyt VLCAD	<i><30 osób</i>	
Deficyt dehydrogenazy pirogronianu	<i>około 20 osób; każdego roku wykrywa się 3-4 nowe przypadki zachorowań.</i>	<i>ok. 30 osób</i>
Deficyt transportera glukozy GLUT-1	<i><30 osób</i>	
Acyduria malonowa	Ekspert wskazał, iż nie zna przypadków tej choroby.	Nie udzielono odpowiedzi

LCHAD – deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, VLCAD – deficyt dehydrogenazy Acylo-CoA – bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych; CZD – Centrum Zdrowia Dziecka.

Komentarz analityków Agencji

Bazując na informacjach otrzymanych z MZ, wskazujących na zbliżoną liczbę pacjentów rocznie, dla których produkt MCT procal jest sprowadzany, można wnioskować, iż leczenie analizowanym produktem może otrzymywać ok. 28 – 29 pacjentów rocznie. Dane uzyskane od MZ pozwalają stwierdzić, iż lek jest sprowadzany przede wszystkim w dwóch wskazaniach: deficyt LCHAD i VLCAD. W pozostałych wskazaniach zgodę na sprowadzenie leku w okresie trzech lat uzyskały jedynie pojedyncze osoby. Według prof. Janusza Książyka obecnie populacja pacjentów z analizowanymi wskazaniami może obejmować łącznie ok. 140 osób, natomiast według prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej populacja ta obejmuje ok. 130 osób. Należy jednak nadmienić, iż według prof. Książyka tylko nieliczni chorzy będą stosowali MCT procal w przypadku jego refundacji. Tym samym należy przyjąć, iż liczba pacjentów obecnie stosujących MCT procal w ramach importu docelowego nie powinna ulec znacznym zmianom w przyszłości.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. MCT procal

Status rejestracyjny i refundacyjny

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

W tabeli poniżej przedstawiono informację o wnioskowanym produkcie na podstawie informacji dostępnych na stronie producenta (Nestlé Health Science).

Tabela 4. Informacje dotyczące środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal

Nazwa produktu	MCT procal
Podmiot odpowiedzialny	VitaFlo (Nestlé S.A.)
Postać farmaceutyczna i droga podania	Proszek o neutralnym smaku do podawania doustnego.
Opakowanie	30 x 16 g saszetek = 480 g
Skład jakościowy i ilościowy	Każda saszetka (16 g) dostarcza 10 g MCT, 112 kcal oraz 2 g białka. Produkt złożony zawierający tłuszcze, MCT, LCT, węglowodany, białko i minerały (szczegóły podano w zał. 14.3).
Wskazania do stosowania	Stosowany w celu dietetycznego leczenia zaburzeń oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zaburzeniach wchłaniania tłuszczów i innych zaburzeń wymagających wysokiej podaży średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) i niskiej – długołańcuchowych trójglicerydów (LCT), od 3. roku życia.*
Dawkowanie	Zgodnie z zaleceniem lekarza lub dietetyka, przy uwzględnieniu wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
Ostrzeżenia	Należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza. Właściwy od 3. roku życia*. Nie stosować jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do podawania wewnętrznego. Niewłaściwy dla osób z nietolerancją laktozy lub białek mleka krowiego.
Mechanizm działania	Nie wymieniono

https://www.nestlehealthscience.com.au/asset-library/documents/vitaFlo/datacards%202017-18/10205_dc6_uk_0318%20mct%20procal%20aus%20270219.pdf (data dostępu: 19.06.2019 r.)

*zgodnie z informacją zamieszczoną na brytyjskiej stronie Nestle ([https://www.nestlehealthscience.co.uk/vitaFlo/conditions/ketogenic%20diet/MCT procal](https://www.nestlehealthscience.co.uk/vitaFlo/conditions/ketogenic%20diet/MCT%20procal)) od sierpnia 2018 r. wiek, od którego lek MCT procal może być stosowany został zmieniony z 1 r.ż. na 3 r.ż.

MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe; LCT – długołańcuchowe kwasy tłuszczowe.

Komentarz analityków Agencji

Produkt MCT procal jest przeznaczony do stosowania w leczeniu zaburzeń, w których zalecane jest wysokie spożycie średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) oraz niskie spożycie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT). MCT procal zawiera kompletny zestaw składników odżywczych, w tym 2 g białka, ok. 20 g węglowodanów oraz 10 g MCT. W odróżnieniu od innych dostępnych w ramach importu docelowego produktów złożonych jest on wysokokaloryczny. Niemniej nie może on stanowić wyłącznego źródła pożywienia. Od sierpnia 2018 r. zmianie uległ wiek pacjentów, u których produkt może być stosowany z 1. r.ż. na 3 r.ż. Zgodnie z informacją przekazaną przez MZ produkt ten w 2019 r. był sprowadzany dla osób od 4 r.ż.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal sprowadzany był w ramach importu docelowego w latach 2016 (lipiec) – (maj) 2019. Ministerstwo rozpatrzyło w tym okresie 125 wniosków dotyczących możliwości refundacji leku we wszystkich pięciu

analizowanych wskazaniach: deficycie LCHAD, deficycie VLCAD, deficycie dehydrogenazy pirogronianu, deficycie transportera glukozy GLUT-1 oraz acydurii malonowej.

Produkt MCT procal podlegał ocenie Agencji w 2017 r. we wskazaniach: deficyt LCHAD oraz deficyt VLCAD. Uzyskane stanowisko Rady Przejrzystości było pozytywne, natomiast Prezes Agencji nie rekomendował wydawania zgód na refundację MCT procal, ze względu na fakt, iż dla żadnej z wnioskowanych jednostek chorobowych nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Należy zaznaczyć, iż w 2017 r. produkt MCT procal był oceniany w populacji powyżej 1. r.ż., natomiast w niniejszej analizie wzięto pod uwagę najnowsze wskazania produktu, w którym ograniczono możliwość jego stosowania od 3 r.ż.

Ocenie Agencji podlegały również inne produkty stosowane u pacjentów wymagających zwiększonej podaży średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych: MCT Oil m.in. we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, acyduria malonowa oraz MCT Peptide we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD. Ponadto Agencja oceniała zasadność finansowania produktów Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD i VLCAD, a także Lipistart we wskazaniu deficyt LCHAD. Rekomendacje Prezesa oraz Stanowiska Rady Przejrzystości w zakresie refundacji ww. produktów w analizowanych wskazaniach były pozytywne.

Tabela 5. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktów MCT.

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
MCT procal	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 29/2017 r. z dnia 17 maja 2017 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal (...) we wskazaniach: deficyt LCHAD i deficyt VLCAD . <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji (...) uważa, że wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz oszacowanie kosztów związanych z ocenianą technologią nie uzasadniają wydawania zgód na refundację (...). Prezes ma na uwadze, że dostępność dowodów może być ograniczona z uwagi na rzadkie rozpowszechnienie choroby w populacji, jednak dla żadnej z wnioskowanych jednostek chorobowych nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Tym samym niemożliwe jest też jakiegokolwiek odniesienie się do stosunku korzyści i ryzyka stosowania ocenianego środka.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2017 z dnia 15 maja 2017 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację w ramach importu docelowego dla ś.s.s.p.ż. MCT procal (...) we wskazaniu: deficyt LCHAD i deficyt VLCAD przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. <u>Uzasadnienie:</u> Wytyczne zalecają całą klasę produktów nie wspominając o MCT procal. Z uwagi na małą liczbę chorych wpływ finansowania tej technologii na budżet będzie znikomy.
MCT Peptide	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 41/2018 z dnia 27 kwietnia 2018 r.	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Peptide, proszek, opakowanie á 400 g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD . <u>Uzasadnienie:</u> Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w omawianych wskazaniach zalecają stosowanie diety niskotłuszczowej, która polega na zmniejszonej podaży tłuszczu i zwiększonej podaży węglowodanów. Oceniany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż), dzięki odpowiednim proporcjom makroskładników, może stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety. Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji 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.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2018 z dnia 23 kwietnia 2018 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Peptide, proszek, opakowanie á 400 g, we wskazaniach: deficyt VLCAD, deficyt LCHAD , dla dzieci, które nie tolerują dostępnych w Polsce preparatów MCT i mają jednocześnie alergię na mleko krowie. <u>Uzasadnienie:</u> Dzieci z deficytem LCHAD i VLCAD wymagają suplementacji MCT, co potwierdzają zalecenia wielu towarzystw międzynarodowych. Produkt MCT Peptide znajdzie zastosowanie u dzieci nietolerujących dostępnych w Polsce preparatów MCT (obecnie najczęściej stosowany jest Babilon Pepti MCT) i białek mleka krowiego, jako alternatywa preparatu MCT Oil.

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
MCT Oil	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację ś.s.s.p.ż. MCT Oil (...) we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; (...); deficyt dehydrogenazy pirogronianu; (...); acyduria malonowa (...).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w omawianych wskazaniach zalecają stosowanie diety niskotłuszczowej, (...). Oceniany ś.s.s.p.ż., dzięki odpowiednim proporcjom makroskładników, może stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety. Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji 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.</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2018 z dnia 26 marca 2018 roku	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, ś.s.s.p.ż. MCT Oil (...), we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, (...), deficyt dehydrogenazy pirogronianu; (...); acyduria malonowa (...) pod warunkiem ograniczenia jego finansowania do populacji dziecięcej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wytyczne kliniczne zalecają, aby w deficycie LCHAD i VLCAD u niemowląt stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT. Natomiast u starszych rekomenduje się dietę z ograniczeniem długołańcuchowych tłuszczów, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej). (...) Wszyscy eksperci wyrazili pozytywne opinie odnośnie do finansowania produktu MCT Oil zwracając uwagę na pozytywny efekt tej terapii (...).</p>
Monogen	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 181/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	<p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na rzadkie występowanie choroby brak jest badań wysokiej jakości potwierdzających skuteczność poszczególnych produktów leczniczych stosowanych w praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu (...). Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z rozpatrywanymi wskazaniami (...) Produkty lecznicze stosowane u chorych z deficytem LCHAD albo deficytem VLCAD, należą do jednej kategorii, ale różnią się od siebie składem jakościowym i ilościowym. Eksperti kliniczni podkreślają, że dobór preparatu powinien być uzależniony od wieku, stanu klinicznego i tolerancji produktu przez pacjenta. Z danych wynika, że import docelowy produktu leczniczego Monogen dotyczy niewielkiej liczby chorych.</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 231/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Monogen (dieta eliminacyjna), we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Jednym z zaleceń zawartych w rekomendacjach klinicznych (...) jest stosowanie dietetycznych ś.s.s.p.ż. z niską zawartością LCT, a zawierających MCT. W rekomendacjach brak jest wskazania konkretnego produktu (...). Produkty lecznicze stosowane u chorych z deficytem LCHAD albo deficytem VLCAD, należą do jednej kategorii, ale różnią się od siebie składem jakościowym i ilościowym. Brak jest przesłanek do wyboru tylko jednego z nich. Eksperti 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 dotyczyłby niewielkiej liczby chorych.</p>
Lipistart	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 131/2013 z dnia 23 września 2013 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację ś.s.s.p.ż. Lipistart (...) we wskazaniach: (...) deficyt LCHAD (...).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji (...) uważa, że brak jest przesłanek do odmowy wydawania zgód na refundację jednego z dietetycznych ś.s.s.p.ż. z niską zawartością LCT, a zawierających MCT. Rekomendacje międzynarodowe zalecają ich stosowanie bez wskazywania konkretnego produktu. Badania kliniczne dotyczące skuteczności preparatu Lipistart (...), 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 (...). Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że import docelowy produktu Lipistart dotyczy małej liczby chorych (...) z deficytem LCHAD, finansowanie przedmiotowego środka spożywczego ze środków publicznych należy uznać za zasadne.</p>

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
	<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 203/2013 z dnia 23 września 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację ś.s.s.p.ż. Lipistart we wskazaniach (...) deficyt LCHAD (...).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na bardzo małą liczbę chorych brak jest badań klinicznych dotyczących skuteczności preparatu Lipistart (...). Wśród rekomendacji klinicznych jednym z zaleceń jest stosowanie dietetycznych ś.s.s.p.ż. z niską zawartością trójglicerydów długołańcuchowych, a zawierających trójglicerydy średnio-łańcuchowe, jednak bez wskazywania konkretnego produktu. Brak jest zatem przesłanek do wyboru lub odrzucenia jednego z nich (...). Z doświadczeń klinicznych opartych na leczeniu ki ku 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.</p>

Ś.s.s.p.ż. – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, LCHAD – deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, VLCAD – deficyt dehydrogenazy Acylo-CoA – bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem Agencja otrzymała opinie dotyczące stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia MCT procal od 2 ekspertów. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Według prof. dr hab. n. med. Janusza Książyka leczenie deficytów: LCHAD i VLCAD oparte jest na regularnym karmieniu/posiłkach. Do 50% pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu jest leczonych tiaminą. W przypadku objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal tylko niewielki odsetek chorych z deficytem LCHAD, VLCAD, dehydrogenazy pirogronianu i transportera glukozy GLUT-1 stosowałoby go w terapii. Natomiast w przypadku pacjentów z acydurią malonową, ekspert wskazał, iż nie posiada informacji dotyczących tej grupy pacjentów. Ekspert stwierdził, że produkty zawierające średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe mogą być stosowane w różnym wieku. MCT procal może być stosowany od 3. roku życia, MCT Oil jest wskazany od 1. roku życia, natomiast Monogen jest mieszanką do żywienia noworodków i niemowląt. MCT Peptide nie jest aktualnie stosowany w praktyce.

Prof. Jolanta Sykut-Cegielska, podkreśliła, iż MCT procal *jest szczególnie przydatny w sytuacjach wymagających dodatkowej podaży energii np. przed wysiłkiem fizycznym, w czasie podróży lub czasowej niechęci do jedzenia.*

MCT procal obok innych preparatów takich jak: Monogen, Lipistart czy olej MCT (właściwych w leczeniu dietetycznym w/w zaburzeń utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), umożliwia prawidłową realizację zaleceń dietetycznych. Wybór preparatu jest związany z indywidualnym przebiegiem terapii oraz akceptacją organoleptyczną i wiekiem pacjenta.

W odniesieniu do możliwości zastosowania preparatu MCT procal w deficycie dehydrogenazy pirogronianu oraz deficycie transportera glukozy GLUT-1, ekspertka wskazała, iż wynika on z konieczności stosowania diety ketogennej, *która jest postępowaniem z wyboru w powyższych jednostkach chorobowych. Stosowanie MCT procal jest więc zasadne, gdy zalecenia dietetyczne opierają się na mniej restrykcyjnej proporcji ketogennej lub na diecie Atkinsa czy też na diecie o niskim indeksie glikemicznym. Wybór rodzaju diety zależy natomiast od indywidualnych wskazań medycznych i efektów terapeutycznych zastosowanego leczenia u danego pacjenta.*

Prof. Jolanta Sykut-Cegielska podkreśliła, że nie ma uzasadnienia dla stosowania terapii MCT procal u pacjentów z acydurią malonową, jeśli nie ma żadnych indywidualnych wskazań, które przemawiałyby za potrzebą włączenia do diety tłuszczów MCT.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Tripdatabase. (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony towarzystw naukowych:
 - <http://www.epilepsy.org.pl/>, <http://epilepsy.org.nz/>,
 - Indian Academy of Pediatrics - Expert Committee on Pediatric Epilepsy,
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych,
 - Royal Collage of Paediatrics and Child Health,
 - International League Against Epilepsy (ILAE),
 - Child Neurology Society,
 - American Academy of Neurology,
 - American Epilepsy Society,
- European Paediatric Neurology Society;
- google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 20 – 21.05.2019 r. Ograniczono się do wytycznych opublikowanych w języku polskim i angielskim. Wyszukiwanych rekomendacji nie ograniczano czasowo ze względu na fakt, iż dotyczą chorób rzadkich. Wyszukiwania nie ograniczono do populacji dziecięcej ze względu na fakt, iż zaburzenia metabolizmu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych dotyczą również populacji dorosłej, pomimo iż ich początek objawia się we wczesnym dzieciństwie.

Wyszukiwanie przeprowadzono dla wskazań: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, acyduria malonowa.

- Deficyt LCHAD i deficyt VLCAD

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych różnych organizacji: SERN i GMDI 2019, BMIDG 2013/2017, EFNS EBN 2011, EGE 2009, AGE 2010, AKGE 2009 dotyczące deficytu VLCAD i deficytu LCHAD. Odnaleziono również polski program wczesnej stymulacji laktacji dla ośrodków neonatologicznych i położniczych III poziomu referencyjnego z 2014 r., w którym wskazano szczególne zalecenia dotyczące żywienia niemowląt z zaburzeniami oksydacji kwasów tłuszczowych.

W wytycznych klinicznych zalecane jest, aby w deficycie LCHAD i VLCAD ograniczyć przyjmowanie tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które częściowo powinny zostać zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe MCT. U niemowląt należy stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT. 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). W wytycznych nie wymieniono możliwości stosowania produktu MCT procal. W wytycznych BIMDG 213/2017 wymieniono produkty Monogen i Lipistart, w wytycznych EGE 2009 jako przykład mieszanek z niską zawartością długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i wysoką zawartością MCT wymieniono Monogen, SHS, Basic-f, Milupę z olejem MCT. W wytycznych AKGE 2009 jako mieszanki maksymalnie wzbogacone o MCT wymieniono Portagen i Monogen. W obu deficytach równie ważne są regularne posiłki i unikanie długich przerw między nimi.

- Deficyt transportera glukozy GLUT-1 i deficyt dehydrogenazy pirogronianu

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne: ASPN 2016, ILAE 2015, PTND 2015 (Polska) i IE 2011 dotyczące deficytu transportera glukozy GLUT-1 i deficytu dehydrogenazy pirogronianu. Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie diety ketogennej. W żadnej z rekomendacji nie odniesiono się do możliwości suplementacji MCT lub zmiany proporcji LCT/MCT.

- Acyduria malonowa

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla acydurii malonowej.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Deficyt LCHAD i Deficyt VLCAD	
<p>PGE 2014 (Polska)</p>	<p>Programu wczesnej stymulacji laktacji dla ośrodków neonatologicznych i położniczych III poziomu referencyjnego.</p> <p>W zaburzeniach oksydacji kwasów tłuszczowych pod nadzorem specjalistycznym możliwe jest częściowe karmienie mlekiem kobiecym, które jest uzupełnione odpowiednio dobranym specjalnym preparatem mlekozastępczym. Wskazany jest preparat uzupełniający niskotłuszczowy, ew. MCT, dobrany indywidualnie do potrzeb.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p>SERN i GMDI 2019 (Stany Zjednoczone i Świat)</p>	<p>VLCAD</p> <p>Terapia niedoboru VLCAD zależy od stopnia niedoboru enzymu i zazwyczaj opiera się na ograniczeniu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie, suplementacji średniołańcuchowych triglicerydów oraz unikaniu zbyt długich przerw w jedzeniu.</p> <p>Wszyscy chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem VLCAD powinni unikać długotrwałych przerw w jedzeniu, bez względu na ciężkość choroby. Sugerowana przerwa pomiędzy posiłkami jest różna w zależności od wieku pacjenta. Noworodki powinny być karmione w odstępach 3-4 godzinnych. Przerwa nocna w żywieniu niemowląt w wieku 9-12 miesięcy powinna mieścić się w zakresie 8-10 godzin. Maksymalna przerwa nocna u dzieci powyżej 12 miesięcy powinna mieścić się w zakresie 10-12 godzin. Dorośli powinni przed snem spożywać przekąskę zawierającą węglowodany złożone. Zalecana jest suplementacja średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT).</p> <p>W przypadku podejrzenia deficytu VLCAD u niemowląt należy zachować środki ostrożności do czasu potwierdzenia diagnozy. Niemowlęta asymptomatyczne mogą być karmione piersią lub mlekiem modyfikowanym bez jednoczesnej suplementacji MCT, jeśli są przestrzegane odpowiednie środki ostrożności.</p> <p>Dzienne spożycie białka u osób z deficytem VLCAD powinno być wyższe niż to zalecane dla wieku.</p> <p>Przy ustalaniu zaleceń żywieniowych dotyczących składu tłuszczu w diecie należy wziąć pod uwagę wiek, ciężkość choroby i historię kliniczną pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przy ustalaniu diety należy dążyć do osiągnięcia odpowiedniego do wieku dziennego spożycia tłuszczów, jednak go nie przekraczać. • U osób z łagodną postacią deficytu VLCAD, nie ma potrzeby zamiany w diecie LCF na MCT, dopóki pacjent pozostaje asymptomatyczny. • U osób z umiarkowaną postacią deficytu VLCAD, spożycie LCF powinno wynosić 15-30% dziennego zapotrzebowania energetycznego w zależności od wieku, stopnia ciężkości choroby oraz historii klinicznej pacjenta. • U osób z ciężką postacią deficytu VLCAD, spożycie LCF powinno być ograniczone do 10-15% dziennego zapotrzebowania energetycznego w zależności od wieku, stopnia ciężkości choroby oraz historii klinicznej pacjenta. • Ograniczenie dziennego spożycia LCF poniżej 10% może nie przynieść dodatkowej korzyści klinicznej, nawet u osób z ciężkim fenotypem. • Po określeniu zapotrzebowania pacjenta na LCF należy dodać do diety suplementację MCT by pokryć całkowite zapotrzebowanie na tłuszcze. <p>Karmienie piersią powinno być podtrzymywane u dzieci z deficytem VLCAD z uwzględnieniem następujących wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U asymptomatycznych dzieci z łagodną postacią deficytu VLCAD dozwolone jest karmienie piersią bez suplementacji MCT, tak długo dopóki mleko kobiece pokrywa zapotrzebowanie energetyczne oraz przybieranie dziecka na masie jest prawidłowe. • Dzieci z umiarkowaną postacią deficytu VLCAD, bez objawów choroby mogą być karmione mlekiem kobiecym. Warto rozważyć suplementację środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego ubogimi w LCF i bogatymi w MCT.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z ostrym deficytem VLCAD, u których nie występują objawy podstawowym źródłem pożywienia powinny być preparaty medyczne ubogie w LCF i bogate w MCT. • U dzieci z objawami deficytu VLCAD w zależności od nasilenia objawów można rozważyć częściowe karmienie mlekiem kobiecym w połączeniu z suplementacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego ubogich w LCF i jednocześnie bogatych w MCT. • Jeśli karmienie piersią zostało przerwane podczas dekomensacji metabolicznej, należy rozważyć ponowne wprowadzenie karmienia piersią po ustabilizowaniu stanu dziecka oraz gdy mleko matki pokrywa zapotrzebowanie energetyczne dziecka. • Należy rozważyć, dostosowane do wieku i stopnia ciężkości choroby, ograniczenie LCF w diecie z jednoczesną suplementacją niezbędnych kwasów tłuszczowych. Należy zwracać uwagę na źródła tłuszczu, aby umożliwić dostarczenie właściwej ilości niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie. <ul style="list-style-type: none"> • Aby unknąć deficytów niezbędnych kwasów tłuszczowych u dzieci ograniczających spożycie LCF i suplementujących MCT wskazane jest przyjmowanie środków spożywczych zawierających kwas arachidonowy (ARA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA). • Dla osób wymagających dodatkowych źródeł niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych w celu normalizacji profili kwasów tłuszczowych, do diety należy dodać źródła pokarmu, w tym oleje o wyższych stężeniach kwasu linolowego (LA) i kwasu α-linolenowego (ALA). • Spożycie kwasu linolowego powinno stanowić 3–6% całkowitego zapotrzebowania energetycznego, a kwasu α-linolenowego 0,5–1,2% całkowitej energii do normalizacji profili niezbędnych kwasów tłuszczowych w osoczu lub czerwonych krwinkach. • Jeśli stężenie DHA w osoczu jest nieprawidłowe mimo modyfikacji diety, należy rozważyć suplementację DHA. • Jeśli suplementacja DHA jest niezbędna, zalecane dawki dla dzieci wynoszą 60 mg/dzień lub 100 mg/dzień w zależności od wieku. <p>Suplementacja niegotowaną skrobią kukurydzianą w nocy nie jest wskazana w leczeniu deficytu VLCAD, ponieważ hipoglikemia nie rozwija się u asymptomatycznych pacjentów, jeśli unika się wysiłku fizycznego i głodówek oraz pokrywane jest dzienne zapotrzebowanie energetyczne. Aby zapobiec długiemu okresowi głodu zalecane są złożone węglowodanowe przekąski. U osób z ciężkim fenotypem choroby, nietolerujących długiego głodzenia w nocy zalecane jest wdrożenie nocnego karmienia dojelitowego, w sytuacji gdy węglowodanowa przekąska nie jest wystarczająca.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p>
BIMDG 2013/2017 (Wielka Brytania)	<p>LCHAD i VLCAD</p> <p>Leczenie niemowląt z historią zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych w rodzinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deficyt LCHAD i ujawniające się w wieku niemowlęcym deficyty VLCAD/CPT II (niedobór palmitylotransferazy karnityny) <p>Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (LCT) powinny być ograniczone. Należy karmić niemowlę mieszankami dla dzieci, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zostały zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT) (tj.: Monogen lub Lipistart).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Późno ujawniający się deficyt VLCAD <p>Niemowlę może otrzymywać mieszankę mleczną dla zdrowych niemowląt lub może być dodatkowo karmione piersią.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
EFNS EBN 2011 (Europa)	<p>LCHAD</p> <p>Leczenie w deficycie LCHAD polega na unikaniu głodzenia i długich przerw między posiłkami, podawaniu wysokowęglowodanowej i niskotłuszczowej diety (klasa dowodów IV: serie przypadków).</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Siła rekomendacji: rekomendacja oparta o serie przypadków.</i></p>
AGE 2010 (USA)	<p>VLCAD i LCHAD</p> <ul style="list-style-type: none"> • W deficycie LCHAD zaleca się stosowanie diety niskotłuszczowej i ograniczenie spożycia LCT oraz unikanie głodzenia. • W deficycie VLCAD zaleca się stosowanie diety niskotłuszczowej i ograniczenie spożycia bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz unikanie głodzenia. <p>W obu deficytach zaleca się również suplementację olejem MCT.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Siła zaleceń: wskazano, iż większość rekomendacji zostało zaproponowanych na podstawie opisów przypadków, stanowiących IV klasę dowodów.</i></p>
<p>EGE 2009 (Europa)</p>	<p>VLCAD i LCHAD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficyt VLCAD <ul style="list-style-type: none"> ○ Objawowy deficyt VLCAD <p>U niemowląt w wieku 0-4 miesiące nie zaleca się karmienia piersią lub stosowania mieszanek mlecznych; dieta powinna składać się w 100% ze specjalnych mieszanek niskotłuszczowych, np.: Monogen, SHS lub Basic-f, Milupa z olejem MCT. Pacjenci powyżej 4 miesiąca życia (po wprowadzeniu pokarmów stałych) zazwyczaj otrzymują dietę z ograniczeniem tłuszczów (ok 30-40% całkowitej energii), zmodyfikowaną o tłuszcze w postaci suplementacji MCT (ok 20% całkowitej energii); 3-4% energii powinno pochodzić z niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych.</p> ○ Bezobjawowy deficyt VLCAD <p>U niemowląt w wieku od 0 do 4 mies. zaleca się stosowanie pół na pół – karmienia piersią i specjalnych mieszanek niskotłuszczowych (Monogen, SHS lub Basic-f, Milupa z olejem MCT). Po 4 miesiącu życia zaleca się niewielką redukcję spożycia tłuszczów (do 30-40% całkowitej energii); 10-15% energii powinno pochodzić z MCT.</p> • Deficyt LCHAD (objawowy i bezobjawowy) <p>U pacjentów zarówno z objawowym, jak i bezobjawowym deficytem LCHAD przyjmowanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT) powinno być tak niskie, jak to możliwe. U niemowląt w wieku 0-4 miesięcy obowiązkowe jest stosowanie mieszanek z niską zawartością LCT i wysoką – MCT (np. Monogen, SHS lub Basic-f, Milupa z olejem MCT), które w pełni pokrywają zapotrzebowanie żywieniowe. Ponadto wskazana jest dodatkowa suplementacja niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych. U pacjentów, którzy mogą przyjmować pożywienie w formie stałej, powyżej 4 miesiąca życia, w diecie należy ograniczyć tłuszcze (do 25-30% całkowitej energii; 20-25% energii z tłuszczów powinno pochodzić z MCT, a 3-4% energii z niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych).</p> <p><i>Konflikt interesów i źródło finansowania: w oparciu o wyniki przedstawione na warsztatach, sponsorowanych przez Milupa Metabolics</i></p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p>
<p>AKGE 2009 (USA-Kanada)</p>	<p>VLCAD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas głodzenia <p>Panel ekspertów zgodził się, że zapobieganie katabolicznemu stresowi wywołanemu głodem jest kluczowym aspektem postępowania dietetycznego. Jakkolwiek nie podjęto decyzji jak długo może trwać przerwa w jedzeniu u niemowląt.</p> • Wybór mieszanki <p>W odniesieniu do wyboru mieszanki do żywienia niemowląt dostępnej na receptę, panel ekspertów wskazał następujące opcje: karmienie piersią, karmienie piersią uzupełnione o MCT, specjalne mieszanki, specjalne mieszanki wzbogacone MCT (ok. 50% tłuszczów jako MCT, np. Pregestamil, Special Care Advance, itp.) i mieszanki wzbogacone maksymalnie MCT (np. Portagen lub Monogen). Aktualnie mieszanki wzbogacone MCT są przeznaczone dla dzieci starszych niż 12 miesięcy i same mogą nie zaspokajać potrzeb na niezbędne, nienasycone kwasy tłuszczowe i inne składki. Istotne jest, aby rozważyć konsekwencje żywieniowe zastosowania tych mieszanek u niemowląt i wprowadzić wsparcie żywieniowe w celu zapewnienia pokrycia potrzeb.</p> • VLCAD-C (ciężki fenotyp niemowlęcy) < 12 miesiąca życia – karmienie piersią <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezobjawowy deficyt VLCAD-C <p>U niemowląt karmionych piersią większość ekspertów (54%) nie zalecała jego zaprzestania, tak długo jak funkcja serca jest prawidłowa, podczas gdy 30% ekspertów zalecało jego przerwanie na rzecz mieszanek wzbogaconych maksymalnie o MCT (pozostałe 16% ekspertów nie wyraziło zdania). U dzieci karmionych sztucznie większość ekspertów zaproponowała stosowanie mieszanek wzbogaconych o maksymalną ilość MCT (w porównaniu do mieszanek zawierających MCT), ale nie osiągnięto konsensusu rekomendacji (64%); pozostali eksperci, którzy zalecali zmianę mieszanki sugerowali tę wzbogaconą o MCT.</p> ○ Objawowy deficyt VLCAD-C <p>U dzieci karmionych piersią lub sztucznie z obecną patologią serca zalecono zmianę sposobu karmienia na mieszanki wzbogacone maksymalnie MCT (85-86%) (pełen konsensus ekspertów).</p> • VLCAD-C (ciężki fenotyp niemowlęcy) > 12 miesiąca życia <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezobjawowy deficyt VLCAD-C <p>W przypadku zaleceń dla dzieci powyżej 12. miesiąca życia osiągnięto jednogłośne stanowisko, że modyfikacja diety powinna obejmować co najmniej pewne ograniczenia LCT</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>i suplementację MCT (nie osiągnięto konsensusu, co do poziomu wartości – 57% ekspertów wskazało 10% redukcję LCT; MCT powinno zapewniać 20% dziennej energii).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Objawowy deficyt VLCAD-C <p>Osiągnięto konsensus, że u osób z objawami patologii serca dieta powinna zawierać ograniczoną ilość LCT. Dodatkowo pacjenci powinni otrzymywać suplementację MCT (osiągnięto konsensus [69% zgód, 11% brak zgody, 20% neutralnych] w zakresie dostarczania 10% kalorii z LCT i co najmniej 20% kalorii z MCT).</p> <ul style="list-style-type: none"> • VLCAD-H i VLCAD-M (łagodne fenotypy) – dzieci <12 miesiąca życia karmione piersią U dzieci karmionych piersią z bezobjawowym VLCAD zaleca się kontynuowanie tego rodzaju karmienia (93%). Wśród ekspertów 36% rozważyło dodanie suplementacji MCT, ale większość była jej przeciwna (42%). W przypadku objawowego VLCAD-H (nietolerancja głodu) osiągnięto marginalny konsensus dotyczący uzupełnienia diety dziecka karmionego piersią o MCT lub stosowanie mieszanek wzbogaconych MCT (71%), chociaż 21% ekspertów preferowało suplementację lub zmianę karmienia piersią na mieszanki wzbogacone maksymalnie MCT. • VLCAD-H i VLCAD-M (łagodne fenotypy) – dzieci <12 miesiąca życia karmione sztucznie Nie osiągnięto konsensusu w zakresie żywienia dzieci z objawami i bez objawów deficytu VLCAD, chociaż większość ekspertów zalecała zmianę mieszanki, aby zwiększyć spożycie MCT. • VLCAD-H i VLCAD-M (łagodne fenotypy) – dzieci >12 miesiąca życia Osiągnięto konsensus, iż pacjentom powinno się zaoferować modyfikację diety. Proponowana dieta powinna być dostosowana do wieku i być wzbogacona o MCT (75%). W przypadku pacjentów z nietolerancją głodu w wywiadzie zaleca się modyfikacje dietetyczne w celu prewencji głodu (silny konsensus – 92%). Najczęściej zalecano dietę dostosowaną do wieku z suplementacją MCT (71%). W przypadku dzieci z deficytem VLCAD-M (miopatia) wskazano, że powinno się wprowadzić modyfikację diety (silny konsensus – 92%). Najczęściej zalecano dietę dostosowaną do wieku z suplementacją MCT (78%). <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła zaleceń: wskazano, iż wszystkie zalecenia są stopnia D – na podstawie serii przypadków i opinii ekspertów</i></p>
Deficyt dehydrogenazy pirogronianu i deficyt transportera glukozy GLUT-1	
<p>ASPN 2016 (Argentyna)</p>	<p>Dieta ketogenna jest wskazana jako leczenie pierwszej linii w zespole niedoboru transportera glukozy GLUT-1 oraz zespole deficytu dehydrogenazy pirogronianu.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p>
<p>ILAE 2015 (Świat)</p>	<p>Dieta ketogenna jest leczeniem z wyboru m.in. w przypadku zespołu niedoboru GLUT-1 i niedoboru dehydrogenazy pirogronianu (opinia ekspertów – dane z klasy 4, poziom dowodów).</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: szczegółowe informacje w publikacji</i> <i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p>
<p>PTND 2015 (Polska)</p>	<p>Dieta ketogenna jest wskazana u osób z wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi na drodze przemian węglowodanów: deficytem transportera glukozy GLUT-1 oraz deficytem dehydrogenazy pirogronianu.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p>
<p>IE 2011 (Włochy)</p>	<p>Dieta ketogenna jest zalecana jako terapia pierwszej linii we wskazaniach: deficyt transportera glukozy GLUT-1 oraz deficyt dehydrogenazy pirogronianu.</p> <p><i>Konflikt interesów: szczegółowe informacje w publikacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p>

PGE – polska grupa ekspertów, BIMDG – British Inherited Metabolic Diseases Group, EFNS EBN – European Federation of Neurological Societies and Europejska Sieć Biobanków, EGE – europejska grupa ekspertów, GMDI – Genetic Metabolic Dietitians International, AGE – amerykańska grupa ekspertów, AKGE – amerykańsko-kanadyjska grupa ekspertów. SERN – Southeast regional genetics network, VLCAD - deficyt dehydrogenazy Acylo-CoA – bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, LCHAD - Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylokoenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, LCT – długołańcuchowe kwasy tłuszczowe.

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMM – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT-CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 11.06.2019 r. nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT procal, MCT Pepdite, Monogen, Lipistart). Odnaleziono informację, że środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MCT procal, Monogen DHA & ARA oraz Lipistart

znajdują się na liście leków stosowanych w programie Dziedzicznych Chorób Metabolicznych, prowadzonego przez Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada.

8. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu MCT procal we wskazaniach: deficyt VLCAD, deficyt LCHAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1 i acyduria malonowa.

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz Obwieszczenia MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 roku (DZ. Urz. Min. Zdr. 2019.38).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu deficytów VLCAD i LCHAD stosowana jest dieta z ograniczeniem tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Wytyczne dotyczące deficytu transportera glukozy GLUT-1 i deficytu dehydrogenazy pirogronianu wskazują jedynie na możliwość stosowania diety ketogennej. Natomiast, zgodnie z dostępną literaturą (brak wytycznych klinicznych) w przypadku acydurii malonowej stosuje się dietę ubogą w tłuszcze i bogatą w węglowodany.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r. aktualnie ze środków publicznych refundowane są 2 śsspz wzbogacone w MCT: Humana MCT i Bebilon Pepti MCT we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe. Wskazania refundacyjne powyższych produktów mogą obejmować wskazania deficyt LCHAD i deficyt VLCAD. Zgodnie z opinią eksperta – prof. Jolanty Wierzby (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej), przekazaną w ramach prac nad MCT Pepdite, większość pacjentów z rozpoznaniami deficyt VLCAD i LCHAD otrzymuje obecnie Bebilon Pepti MCT. Produkt ten jest jednak przeznaczony dla niemowląt od urodzenia, natomiast MCT procal może być stosowany u dzieci od 3 r.ż. i dorosłych. Jedynie produkt Humana MCT jest pod tym względem zbliżony do ocenianego, ze względu na fakt, iż może być stosowany u niemowląt, dzieci i dorosłych. Niemniej należy zaznaczyć, iż powyższe produkty znacznie różnią się od MCT procal zawartością długo- i średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (produkty Humana MCT i Bebilon MCT zawierają znacznie niższy stosunek MCT/LCT), więc mogą nie stanowić odpowiedniego komparatora dla analizowanej interwencji.

Należy jednocześnie zauważyć, iż we wskazaniach deficyt LCHAD i VLCAD w ramach importu docelowego dostępne są inne mieszanki o zmodyfikowanej zawartości kwasów tłuszczowych: Lipistart, Monogen i MCT Pepdite. Wszystkie te produkty uzyskały pozytywne rekomendacje Prezesa, w związku z tym stanowią odpowiedni komparator dla analizowanej interwencji w tych wskazaniach. Podkreślenia jednak wymaga fakt, iż zgodnie z danymi MZ produkty te nie były sprowadzane dla osób dorosłych. Jedynie MCT Oil, zawierający w swoim składzie tylko średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe jest sprowadzany również dla osób dorosłych w tych wskazaniach. Należy zauważyć, iż zasadność wydawania zgód na refundację MCT Oil w deficycie LCHAD i VLCAD została pozytywnie oceniona przez Agencję w 2018 r.

MCT Oil jest również sprowadzany dla pacjentów z acydurią malonową. Produkt ten otrzymał również pozytywną rekomendację w ramach importu docelowego w tym wskazaniu. Pomimo, iż nie stanowi on produktu złożonego został uznany za komparator dla MCT procal w tym wskazaniu.

W przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1 dla pacjentów spośród produktów zawierających MCT sprowadzana jest jedynie emulsja średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – Liquigen oraz produkty stosowane w ketodietach (Keyo, KetoCal, CarbZero).

Żaden z ww. produktów zawierających kwasy tłuszczowe MCT nie był sprowadzany dla pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu, aczkolwiek MCT Oil uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji w tym zakresie. Dla pacjentów w tym wskazaniu sprowadzano jedynie produkt Keyo i KetoCal.

Odnosząc się do możliwości przyjęcia produktów stosowanych w ramach ketodiet jako komparatorów dla analizowanej interwencji we wskazaniu deficyt transportera glukozy GLUT-1 oraz deficyt dehydrogenazy pirogronianu należy wziąć pod uwagę opinię eksperta prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, która wskazała, iż stosowanie produktu MCT procal u pacjentów z ww. rozpoznaniami jest uzasadnione jedynie w przypadku stosowania diety mniej restrykcyjnej. Produkty sprowadzane dla pacjentów w ramach importu docelowego stanowią element diety ściśle ketogenicznej. W związku z powyższym zasadnym wydaje się przyjęcie jako komparatora w powyższych wskazaniach możliwości stosowania jedynie produktów zawierających kwasy tłuszczowe MCT, tj. MCT Oil.

Szczegółowe zestawienie składu produktów zawierających kwasy tłuszczowe MCT przedstawiono w załączniku 14.3.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MCT procal w analizowanych wskazaniach w dniu 17 maja 2019 roku przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline, Embase i Cochrane Library.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 14.1. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji (środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające MCT) i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Ponadto w celu odnalezienia obecnie trwających badań przeszukano stronę clinicaltrials.gov. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych doniesień o trwających lub zakończonych badaniach prowadzonych nad stosowaniem środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego wzbogaconych o MCT w populacjach pacjentów z ocenianymi wskazaniami.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> • deficyt VLCAD • deficyt LCHAD • deficyt dehydrogenazy pirogronianu • deficyt transportera glukozy GLUT-1 • acyduria malonowa w wieku powyżej 3 lat. W przypadku braku odnalezienia doniesień dotyczących populacji pacjentów pow. 3. r.ż. zdecydowano o włączeniu badań dotyczących populacji młodszych dzieci.	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal.	Nie zdefiniowano.
Komparator	<u>Deficyt VLCAD i LCHAD</u> Inne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego w postaci produktów złożonych dostępne dla pacjentów w Polsce: <ul style="list-style-type: none"> • refundowane w ramach importu docelowego (zgodnie z danymi MZ): Lipistart, MCT Pepdite, Monogen, • dodatkowo: znajdujące się na obwieszczeniu MZ (Humana MCT). <u>Deficyt dehydrogenazy pirogronianu, Deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa</u> <ul style="list-style-type: none"> • refundowany w ramach importu docelowego MCT Oil i w przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1 Liquigen. 	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, • randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacji poglądowe i przeglądy niesystematyczne, • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, • publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, • doniesienia konferencyjne,

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • serie przypadków i opisy przypadków. 	<ul style="list-style-type: none"> • listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opis przypadku pacjentki stosującej MCT procal w jednym z analizowanych wskazań – LCHAD. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analizowanej terapii w innych wskazaniach, a także badań z wyższego poziomu dowodów naukowych w przypadku rozpoznania LCHAD.

Odnaleziono natomiast dowody naukowe dla innych preparatów w postaci proszku, zawierających kompletny zestaw składników odżywczych, ze zmodyfikowaną zawartością MCT i LCT (z których większość stanowi wybrane komparatory we wskazaniu VLCAD i LCHAD) stosowanych u pacjentów ze wskazaniami: deficyt LCHAD, VLCAD i acyduria malonowa.

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie kliniczne I fazy oraz 7 opisów przypadków pacjentów z rozpoznaniem deficyt VLCAD lub LCHAD. Jedynie w dwóch opisach przypadków pacjenci spełniali kryteria wiekowe włączenia do niniejszej analizy (≥ 3 lat).

Nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia dotyczące wieku pacjentów dla mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z acydurią malonową. W związku z powyższym do analizy włączono 3 opisy przypadków pacjentów z acydurią malonową, w których pacjenci leczeni mieli mniej niż 3 lata.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu i deficytem transportera glukozy GLUT-1.

Charakterystykę włączonych badań przedstawiają poniższe tabele.

Deficyt VLCAD i LCHAD

Badanie kliniczne

W badaniu MacDonald 2018 u 5 dzieci z diagnozą zaburzeń β -oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w tym u 2 dzieci z deficytem VLCAD i jednego dziecka z deficytem LCHAD zastosowano naprzemiennie preparat Monogen i preparat Lipistart, u 5 dzieci z diagnozą zaburzeń β -oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w tym u 2 dzieci z deficytem VLCAD i jednego dziecka z deficytem LCHAD, preparat Monogen i preparat Lipistart. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka badania klinicznego przeprowadzonego w analizowanej populacji pacjentów

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MacDonald 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Vitaflo International, Nutricia, Merck Sero <u>Konflikt interesów:</u> Wskazano brak konfliktów interesów.	<u>Typ badania:</u> jednośrodkowe, badanie kliniczne I fazy przeprowadzone metodą otwartą. <u>Interwencja:</u> preparat Lipistart (firma Vitaflo) zapewniający 30% energii z MCT, 7,5% z LCT i 3% z kw. linolowego (zawierający tłuszcze w proporcjach: 78,3% MCT, 20,3% LCT). <u>Komparator:</u> preparat Monogen (firma Nutricia) zapewniający 17% energii z MCT, 3% z LCT i 1,1% z kw. linolowego (zawierający tłuszcze w proporcjach: 80% MCT, 20% LCT). Pacjenci przyjmowali Monogen przez 7 dni, następnie Lipistart przez 7 dni i ponownie Monogen przez 7 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 21 dni.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona diagnoza zaburzeń β-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT); • wiek ≥ 5 lat; • regularne spożywanie ≥ 500 ml/dzień formuły MCT; • brak chorób współistniejących oraz brak konieczności podania pożywienia w stanach nagłych w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> (brak inf.) <u>Liczba pacjentów:</u> 6, w tym po dwoje dzieci z każdym z zaburzeń (deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT). Ostatecznie do analizy	<ul style="list-style-type: none"> • w ramach badania lekarskiego i pomiaru parametrów życiowych oceniano m.in.: ciśnienie krwi, tętno, temperaturę ciała oraz przeprowadzono EKG; • parametry krwi (m.in.: poziom glukozy, elektrolitów, całkowita liczba lipidów) oceniono z próbek krwi kapilarnej; • ilość spożytego pokarmu zapisywany przez opiekunów; • objawy choroby zapisywane przez opiekunów w dzienniku objawów.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		włączono 5 pacjentów (3 z analizowanymi wskazaniami). Wiek pacjentów: 7-13 lat.	

LCHAD – dehydrogenaza 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. Long Chain L-3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase); VLCAD – dehydrogenaza acylo-koenzymu A bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase), CACT – translokaza karnitynoacylokarnitynowa (ang. carnitine-acylcarnitine translocase); EKG – elektrokardiogram

Wyniki dotyczące skuteczności

Dzienna objętość spożywanego produktu u pacjentów z deficytem VLCAD wynosiła 500 ml, a u pacjenta z deficytem LCHAD 1800 ml. Procent całkowitego dziennego spożycia energii z analizowanych produktów był bardzo zbliżony i wynosił u pacjentów z deficytem VLCAD 16-18%, a u pacjenta z deficytem LCHAD ok. 94,5%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki dotyczące spożycia dziennego dwóch różnych produktów zawierających MCT (Lipistart i Monogen) w badaniu MacDonald 2018

Pacjent	Choroba	Wiek w momencie badania	BMI w momencie badania (kg/m ²)	Dzienna objętość spożywanego produktu (ml/dzień)		% całkowitego dziennego spożycia energii z produktu	
				Lipistart	Monogen	Lipistart	Monogen
1	Deficyt VLCAD	13 lat	28,3	500	500	17%	18%
2	Deficyt VLCAD	7 lat	21,2	500	500	16%	17%
3	Deficyt LCHAD	9 lat	26,5	1800	1800	95%	94%

Wszystkie dzieci wymagały karmienia nocnego (większość była karmiona przez gastrostomię, a jedno dziecko piło w nocy przygotowane produkty). Ponadto wszystkie były dodatkowo na diecie doustnej i otrzymywały suplementację olejem orzechowym w celu uzupełnienia niezbędnych kwasów tłuszczowych.

U pacjentów w trakcie badania nie odnotowano żadnych nieprawidłowości w zapisie EEG. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy dwoma produktami 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). Poziom trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych był wysoki u wszystkich dzieci w trakcie przyjmowania obu produktów.

Analiza bezpieczeństwa

Wszystkie dzieci tolerowały podawane produkty. W trakcie badania jedna dziewczynka z deficytem VLCAD skarżyła się na luźne stolce podczas przyjmowania produktu Lipistart. Dziewczynka otrzymała dodatkową porcję produktu, zawierającą 1 g/dzień LCT i 4,8 g/dzień MCT.

Tabela 10. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania dwóch różnych produktów zawierających MCT (Lipistart i Monogen) w badaniu MacDonald 2018

Zdarzenie niepożądane	N	N	%
Przerwanie udziału w badaniu*	1	4*	25,0
Ból mięśni	0	3	0,0
Rozwój rhabdomyolizy	0	3	0,0
Luźne stolce podczas przyjmowania produktu Lipistart	1	3	33,3

*1 pacjentka przerwała badanie w dniu jego rozpoczęcia, gdyż nie akceptowała pobierania próbek krwi za pomocą kapilar

Serie przypadków i opisy przypadków

Odnalezione badania opisowe dotyczyły łącznie dwóch osób dorosłych oraz pięciorga dzieci z analizowanymi zaburzeniami procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Wśród osób dorosłych jedna osoba przyjmowała MCT

procal, a druga proszek zawierający MCT (nie podano nazwy handlowej produktu). U dzieci zastosowano mieszankę MCT (nie podano nazwy handlowej produktu), Protagen, Monogen oraz Lipasorb. Wyniki uzyskane po wprowadzeniu do żywienia analizowanych produktów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka badań opisowych oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa – deficyt VLCAD i LCHAD

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Deficyt LCHAD i VLCAD			
Populacja ≥ 3 r.ż.			
Van Eerd 2017 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak inf.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano konflikt interesów.</i>	Typ badania: opis przypadku. Populacja: 34-letnia kobieta z deficytem LCHAD będąca w ciąży. Interwencja: MCT procal (Vitaflo) jako dodatek do normalnej diety 3 razy dziennie po 10 g; w czasie ciąży spożycie MCT było stopniowo zwiększane. Okres obserwacji: okres ciąży i połogu.	<ul style="list-style-type: none"> podczas pierwszych 31 tyg. ciąży pacjentka nie zgłaszała żadnych specyficznych dolegliwości lub objawów, a parametry biochemiczne pozostały stabilne; rozwój płodu, biometryczne wymiary płodu oraz wyniki USG były w normie; w 32. tyg. ciąży pacjentka zaczęła skarżyć się na kołatanie serca i zmniejszoną tolerancję wysiłku; tętno spoczynkowe wyniosło 120 uderzeń na minutę; nie było oznak dekompensacji serca; podanie dawki beta-blokera przez 1 tydz. nie wpłynęło na dolegliwości; dzień po zwiększeniu suplementacji MCT z 40 na 60 g/dobę (podzielone na 6 dawek) tętno obniżyło się do ok. 100 uderzeń na minutę, kołatanie serca zmniejszyło się, a poziom kinazy kreatynowej uległ normalizacji; poprawa trwała 12 dni po czym nastąpił ponowny wzrost tętna; lekarze i pacjentka podjęli decyzję o porodzie metodą cięcia cesarskiego w 34+1 tygodniu ciąży; pacjentka opuściła szpital 4 dni po porodzie w dobrym stanie klinicznym; 14 tygodni po porodzie pacjentka była w dobrym stanie klinicznym: brak kołatania serca i innych dolegliwości, spoczynkowe tętno wynosiło ~ 82 uderzeń na minutę przy zastosowaniu 25 mg metoprololu. 	-
Zweers 2012 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak inf.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Brak konfliktu interesów.</i>	Typ badania: opis przypadku Populacja: 39-letni mężczyzna z deficytem VLCAD Interwencja: proszek MCT w ilości 2-3 saszetki dziennie (10 g) jako dodatek do diety, w zależności od aktywności Okres obserwacji: 2 lata	W trakcie 2 lat suplementacji proszkiem MCT pacjent: <ul style="list-style-type: none"> schudł ok. 40 kg do wagi 87,6 kg (BMI 25,1); poziom kinazy kreatynowej obniżył się ze 174 do 87 U/l; objawy mięśniowe zmniejszyły się od momentu wprowadzenia surowej skrobi kukurydzianej w nocy i MCT przed wysiłkiem fizycznym; nastąpił znaczny spadek poziomu insuliny, trójglicerydów i aminotransferazy alaninowej we krwi po obniżeniu masy ciała. 	
Populacja < 3 r.ż.			
Kim 2018 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak inf.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Brak konfliktu interesów.</i>	Typ badania: opis przypadku Populacja: 5-miesięczna dziewczynka z deficytem VLCAD Interwencja: dekstroza, ryboflawina, mieszanka MCT, przez 2 miesiące stosowano wyłącznie MCT Okres obserwacji: brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> po 2 miesiącach stosowania wyłącznie MCT wykazano normalizację pracy serca (frakcja wyrzutowa 78% - poprawa z 48%), łagodny LVH bez wysięku osierdziowego; ostatni echokardiogram wykazał prawidłową pracę serca i normalizację masy lewej komory; u pacjentki wystąpiły zapalenie płuc, żołądka i jelit, jednak wynające z nich zaburzenia metaboliczne zostały rozwiązane za pomocą terapii płynami oraz suplementacją MCT. 	-
Sharef 2013 <u>Źródło finansowania:</u>	Typ badania: opis przypadku. Populacja: 7-tygodniowe dziecko z deficytem VLCAD.	<ul style="list-style-type: none"> 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, 	-

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p><i>Brak zewnętrznego finansowania</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p><i>Brak konfliktu interesów</i></p>	<p>Interwencja: Monogen (Nutricia) stosowany nieprzerwanie;</p> <p>produkt Monogen stosowano wraz z innymi produktami żywieniowymi (m.in. olejem orzechowym zawierającym kwas linolowy).</p> <p>Okres obserwacji: 4 lata.</p>	<p>zwiększenie frakcji wyrzutowej do 73% z utrzymującym się przerostem lewej komory i drobną niedomykalnością zastawki mitralnej;</p> <ul style="list-style-type: none"> leki przeciwwzrostowe 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. 	
<p>Ruiz-Sanz 2001</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>Brak inf.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p><i>Brak inf.</i></p>	<p>Typ badania: opis dwóch przypadków</p> <p>Populacja: 3-tygodniowa dziewczynka z deficytem VLCAD i 3-dniowa dziewczynka z deficytem VLCAD</p> <p>Interwencja: Monogen SHS; pacjentki żywione wyłącznie produktem Monogen przez odpowiednio 3 i 5 miesięcy; w kolejnych miesiącach wprowadzano dodatkowe produkty żywieniowe.</p> <p>Okres obserwacji: odpowiednio 12 miesięcy i 10 miesięcy.</p>	<p>Pacjent 1: 3 miesiące po rozpoczęciu żywienia preparatem Monogen badanie profilu kwasów tłuszczowych wykazało niedobór kw. linolowego, arachidonowego i dokozaheksaenowego (DHA). Do diety pacjentki wprowadzono odpowiednią ilość oleju sojowego, w celu zapewnienia w diecie większej ilości kw. linolowego. Analiza przeprowadzona 9 mies. później wskazała na poprawę poziomu wszystkich wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Odnotowano poprawę w zakresie wzrostu i masy ciała.</p> <p>Pacjent 2: w 10 dobie życia (7 dni od wprowadzenia żywienia preparatem Monogen) odnotowano gwałtowną poprawę obrazu klinicznego; badanie biochemiczne przeprowadzone w 5 mies. 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 mies. wskazała poprawę ilości kw. linolowego i arachidonowego w surowicy krwi.</p>	<p>Pacjent 1: w trakcie okresu obserwacji nie odnotowano epizodów hipoglikemii oraz objawów kardiomiopatii lub problemów neurologicznych.</p> <p>Pacjent 2: Dziecko zmarło w 10. miesiącu życia podczas kryzysu metabolicznego.</p>
<p>Cox 1998</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>Brak inf.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p><i>Brak inf.</i></p>	<p>Typ badania: opis przypadku</p> <p>Populacja: dziewczynka z deficytem VLCAD, rozpoczęcie terapii od 5 mies. życia</p> <p>Interwencja: Lipasorb Formula (Mead-Johnson) (wysoka zawartość MCT, białko), Vivonex formula (Sandoz Nutrition) (mieszanka wysokowęglowodanowa)</p> <p>Okres obserwacji: 5 lat</p>	<ul style="list-style-type: none"> w wieku 5 miesięcy dziewczynka miała biegunkę, nieregularne wymioty, stała się drażliwa i słabo reagowała na bodźce; badania wykazały znacznie powiększoną wątrobę, hipotonię, kardiomegalię bez przekrwienia płuc; elektrokardiogram ujawnił niskie napięcie QRS w standardowych przewodach, łagodny blok lewej odnogi pęczka Hisa i ST; dwuwymiarowy elektrokardiogram ujawnił ciężki koncentryczny przerost dwukomorowy, zwiększoną echogeniczność. Frakcja wyrzutowa lewej komory była zmniejszona (29%; norma 30-50%); po wprowadzeniu leczenia pacjentka w dobrym stanie klinicznym została wypisana do domu po 3 tygodniach; kardiomiopatia została wyleczona w ciągu 4 lat stosowania diety. Grubość ściany lewej komory zmniejszyła się najbardziej podczas pierwszego miesiąca terapii. Do 4. r.ż. napięcie QRS wróciło do normy, jednak odcinek ST pozostał izoelektryczny, załamek T pozostał odwrócony co pozostaje subtelną anomalią repolaryzacji, która nie ma wyraźnego znaczenia klinicznego; od 3 r.ż. dziewczynka doświadcza epizodów zmęczenia fizycznego, które łatwo mija po odpoczynku, węglowodanowym posiłku i/lub ibuprofenie; w wieku 7 i 13 mies. rozwój pacjentki mierzony Skalą Bayley'a był prawidłowy. W wieku 31 i 48 mies. testy w skali McCarthy'ego zaklasyfikowały zdolności dziewczynki jako normlane lub nadzwyczajne. W testach rozwoju intelektualnego pacjentka uzyskała wyniki 116 i 122 (średnia 100, SD 16). Rozwój emocjonalny i 	-

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		społeczny był adekwatny do wieku. Nie stwierdzono problemów behawioralnych.	
Brown-Harrison 1996 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Courtwright-Summers Metabolic Disease Fund</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Brak inf.</i>	Typ badania: opis przypadku Populacja: 4-miesięczna dziewczynka z deficytem VLCAD. Interwencja: Protagen (Mead-Johnson). Okres obserwacji: terapię Protagen stosowano do momentu, gdy dziecko przeszło na pełne żywienie doustne.	<ul style="list-style-type: none"> 48 godzin po wprowadzeniu produktu Protagen dziecko stało się czujne, uśmiechnięte i prawidłowo zaczęło przyjmować pokarm; 48 godzin po wprowadzeniu produktu poziom kinazy kreatynowej uległ obniżeniu z 2255 U/l (przed leczeniem) do 1810 U/l; 24 h później poziom obniżył się do 1670 U/l; 72 h po rozpoczęciu żywienia produktem Protagen płynoterapia nie była potrzebna a stężenie glukozy we krwi wynosiło 80 mg/dl (4,4 mmol/l); echokardiogram wykazał, że wysięk osierdziowy został zmniejszony; nastąpiło zmniejszenie pogrubienia komór i zmniejszona echogeniczność endokardium, nasierdza i zastawek serca. 	-

LVH – przerost lewej komory (ang. *Left ventricular hypertrophy*)

Deficyt dehydrogenazy pirogronianu i deficyt transportera glukozy GLUT-1

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy dla deficytu dehydrogenazy pirogronianu i deficytu transportera glukozy GLUT-1.

Acyduria malonowa

Odnaleziono 3 opisy przypadków – żaden z nich nie spełniał kryterium wieku pacjentów (≥ 3 lata). W 2/3 przypadków u pacjentów zaobserwowano poprawę frakcji wyrzutowej serca.

Tabela 12. Charakterystyka badań opisowych oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa – acyduria malonowa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Acyduria malonowa			
Celato 2013 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak inf.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Brak konfliktu interesów.</i>	Typ badania: opis przypadku Populacja: nowonarodzony chłopiec z acydurią malonową Interwencja: Monogen (SHS), Basic f (Milupa), MCT Oil Okres obserwacji: do ukończenia 2 lat przez chłopca	<ul style="list-style-type: none"> acyduria malonowa została rozpoznana u chłopca podczas skriningowego programu noworodków; od 8 dnia życia chłopiec przyjmował Monogen (produkt bogaty w MCT i ubogi w LCT); po 8 dniach leczenia 1/3 Monogenu została zastąpiona formułą Basic f (produkt niskotłuszczowy); od 5 mies. życia do diety chłopca wprowadzono stopniowo pokarmy stałe i olej kukurydziany; w wieku 2 lat dieta chłopca składała się w: 65% z węglowodanów, 20% z tłuszczów (50% stanowiły MCT) oraz 15% białek. Pacjent suplementował również kwas dokosaheksanowy (200 mg/dzień) oraz karnitynę; w wieku 2 lat pacjent wykazywał łagodne opóźnienie w rozwoju mowy i psychomotoryki; rezonans magnetyczny mózgu nie wykazał nieprawidłowości. <p>Uwagi analityka Agencji: w opisie przypadku nie wskazano, czy u pacjenta utrzymano stosowanie produktu Monogen.</p>	-
Prada 2012 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Środki własne</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Brak konfliktu interesów.</i>	Typ badania: opis przypadku. Populacja: 1-miesięczna dziewczynka z acydurią malonową Interwencja: Lipistart (Vitafo), MCT Oil (SHS), Liquigen Okres obserwacji: do ukończenia 13 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> u 1-miesięcznej dziewczynki zdiagnozowano acydurię malonową; wdrożono leczenie levokarnityną (200 mg/2x dzień), ograniczono spożycie LCT do 50% z jednoczesną suplementacją MCT w postaci Lipistart; w wieku 2 mies. echokardiogram i USG nerek – prawidłowe; po kolejnych 3 mies. echokardiogram wykazał kardiomiopatię rozstrzeniową z niescaleniem lewej komory; poziom LCT w diecie obniżono z 50% do 30%; 	-

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p>z powodu zmniejszenia frakcji wyrzutowej serca do 43% rozpoczęto leczenie enalaprilem (0,4 mg/ 2 x dzień);</p> <ul style="list-style-type: none"> w wieku 10 mies. dziewczynka miała 75,6 cm wzrostu (97. centyl), ważyła 9,84 kg (90. centyl), obwód głowy 46 cm (50. centyl), ciśnienie krwi 77/42, puls 124; nie zauważono deformacji; płuca były czyste, nie zauważono szmerów serca, nie stwierdzono powiększenia wątroby, zmian zabarwienia skóry, nieprawidłowego napięcia mięśniowego ani zmian neurologicznych. w wieku 13 mies. dziewczynka była w dobrym stanie zdrowia, prawidłowo się rozwijała, potrafiła chodzić, machać ręką, reagowała na swoje imię; jej wzrost i waga mieściły się w 90. centylu; pacjentka dobrze tolerowała leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny; frakcja wyrzutowa serca wzrosła do 60%; dziewczynka kontynuowała dietę bogatą w MCT (70%) z minimalną ilością LCT (30%) oraz z jednoczesną suplementacją levokarnityny. 	
<p>Footitt 2010 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak inf.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Brak inf.</i></p>	<p>Typ badania: opis przypadku. Populacja: 5-dniowa dziewczynka z acydurią malonową Interwencja: Monogen (SHS), MCT Oil Okres obserwacji: 45 miesięcy</p>	<ul style="list-style-type: none"> u 5-dniowej dziewczynki zdiagnozowano acydurię malonową; wdrożono karmienie mieszanką Infatrini Nutricia; w wieku 2 tyg. wykryto upośledzenie funkcji lewej komory, które nie wymagało leczenia; zalecono suplementację karnityną (100 mg/kg/dzień); w wieku 1 miesiąca ze względu na poważne choroby układu oddechowego dziewczynka była karmiona przez sondę; ze względu na utrzymującą się dysfunkcję lewej komory ograniczono spożycie LCT do 28%, z jednoczesnym podwyższeniem spożycia węglowodanów do 58%; w wieku 3 miesięcy echokardiografia wykazała pogłębienie niewydolności lewej komory; w wieku 5 miesięcy wdrożono żywienie mieszanką Monogen oraz leczenie Caproprilem 0,5 mg /kg /3 x dz.; po 18 miesiącach funkcja lewej komory stopniowo ulegała poprawie; w wieku 2 lat ze względu na preferencję pokarmów stałych przez dziewczynkę ilość spożywanych MCT uległa zmniejszeniu (spożycie LCT wciąż było minimalne <5 g/dzień), co po 5 miesiącach spowodowało pogorszenie czynności serca (frakcja wyrzutowa 13%); do 35 mies. życia na skutek włączenia do diety MCT Oil i Liquigen (SHS) nastąpiła poprawa funkcji serca (frakcja wyrzutowa 23%); w 55 mies. – dobry stan kliniczny; łagodne/umiarkowane opóźnienie w rozwoju ruchowym, zdolności językowe i społeczne zachowane; waga – 0,4 centyla, a wzrost – 0,4 – 2 centyla; stabilna czynność serca; dieta z minimalną ilością spożywanych LCT, z jednoczesną suplementacją MCT Oil i Liquigenu (23 g MCT/dzień) oraz olejem orzechowym jako źródło niezbędnych kwasów tłuszczowych była kontynuowana. 	-

9.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MCT procal, MCT Peptide, Lipistart, Monogen, w analizowanych wskazaniach przedstawiono w rozdziale dotyczącym skuteczności klinicznej 9.2.

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opracowaną na podstawie danych odnalezionych na stronach internetowych URPL, EMA, FDA i WHO.

URPL

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianych interwencji na stronie internetowej URPL.

WHO

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 19.06.2019 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Monogen. Do rejestru zgłoszono 29 podejrzanych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania tego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Tabela 13. Podejrzewane działania niepożądane śsspż Monogen wg WHO Uppsala Monitoring Centre (aktualne na dzień 19.06.2019).

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3
Zakażenia i zarażenia	3
Zaburzenia układu nerwowego	2
Zaburzenia serca	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1
Zaburzenia naczyniowe	0
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	0
Choroby nerek i układu moczowego	0
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0
Choroby oczu	0
Zaburzenia psychiatryczne	0
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Problemy z produktem	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	0

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (5), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (3), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (3) oraz zakażeń i zarażeń (3).

Baza ADRR

W dniu 19.06.2019 r. analitycy Agencji dokonali wyszukiwania w bazie ADRR. Nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących złożonych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, których skład jest zbliżony do wnioskowanego produktu tj.: MCT procal, Lipistart, Monogen, MCT Peptide.

EMA

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

FDA

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania analizowanych śsspż na stronie internetowej FDA.

9.4. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania MCT procal. Odnalezione dowody dotyczące innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowią dowody niskiej jakości. Należy zauważyć, iż wskazania oceniane w niniejszym opracowaniu stanowią przede wszystkim wskazania dotyczące małych dzieci, co w znacznym stopniu uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów. Co więcej wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w związku z powyższym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych. Należy również zauważyć, iż w badaniach środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego z modyfikacją składu kwasów tłuszczowych były stosowane jako wyłączone źródło pożywienia jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów. Najczęściej produkty te były wykorzystywane w diecie przez krótki okres lub stanowiły uzupełnienie diety. Ponadto nie odnaleziono żadnych dowodów dotyczących stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu i deficytem transportera glukozy GLUT-1. Dowody dotyczące stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji z acydurią malonową zostały przeprowadzone w populacji niemowląt, natomiast MCT procal dopuszczony jest do stosowania w populacji dzieci od 3 r.ż.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W załączeniu do zlecenia Ministerstwa Zdrowia, znak PLD.46434.1579.2019.1.SK otrzymano m.in.: dane dotyczące importu docelowego oraz liczby rozpatrzonych wniosków o refundację produktów leczniczych MCT procal w analizowanych wskazaniach w latach (lipiec) 2016 – 2019 (marzec). Z otrzymanych danych wynika, że w latach (lipiec) 2016 – (marzec) 2019 sprowadzono łącznie 1173 opakowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal za łączną kwotę 404 426,25 zł. Łączna liczba pacjentów, którzy uzyskali refundację produktów leczniczych MCT procal w powyższym okresie wyniosła 41 pacjentów.

W toku postępowania analitycznego Agencja wystąpiła również do Ministerstwa Zdrowia o dane dotyczące liczby pacjentów, którzy uzyskali zgodę na import docelowy oraz na refundację innych produktów sprowadzanych w leczeniu analizowanych wskazań w latach 2016-2019. W odpowiedzi wskazano, iż dla pacjentów oprócz MCT procal sprowadzono inne produkty zawierające MCT m.in. MCT Pepdite, Monogen, Lipistart, MCT Oil i Liquigen.

Ze względu na fakt, iż dane przekazane przez MZ dotyczyły niepełnych lat 2016 i 2019 w niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie dane dla lat 2017-2018.

W 2018 r. zarówno liczba pacjentów, jak i liczba sprowadzonych opakowań produktu MCT procal nieznacznie wzrosła (1 pacjent i 23 opakowania leku).

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli poniżej można wnioskować, iż analizowany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego posiada nieduży udział w rynku środków spożywczych sprowadzanych z zagranicy w analizowanych wskazaniach. Liczba sprowadzonych opakowań produktu MCT procal stanowi ok. 8% wszystkich opakowań produktów zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe sprowadzonych dla pacjentów w Polsce w 2018 r. Należy przy tym jednak zaznaczyć, iż MCT procal jest jedynym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzonym we wszystkich analizowanych wskazaniach.

Szczegóły dotyczące wielkości refundacji poszczególnych produktów przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 14 Wielkość refundacji śsspz będących źródłem MCT sprowadzanych w ramach importu docelowego

Śsspz	Wskazanie	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach		Liczba sprowadzonych opakowań		Łączna kwota zgód na refundację [zł]	
		2017	2018	2017	2018	2017	2018
Lipistart	deficyt LCHAD	10	10	785	563	159 747,50	114 570,50
	deficyt VLCAD						
MCT Oil	deficyt LCHAD	78	85	1 244	1 519	71 517,56	87 327,31
	deficyt VLCAD						
	acyduria malonowa						
Liquigen	deficyt transportera GLUT-1	1	2	6	64	3 000,00**	32 000,00
MCT Pepdite	deficyt LCHAD	4	3	243	144	55 384,56	32 820,48
	deficyt VLCAD						
MCT procal	deficyt LCHAD	28	29	321	354	115 396,30	127 259,50
	deficyt VLCAD						
	deficyt transportera GLUT-1						
	acyduria malonowa						
Monogen	deficyt LCHAD	14	20	1 289	1 828	423 526,70	600 626,00
	deficyt VLCAD						

*w 2018 r. produkt MCT procal nie był sprowadzany dla pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu
**obliczenia własne Agencji

11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktu MCT procal udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano koszt opakowania, przy założeniu, że jest on sprowadzany za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej. Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Przy oszacowywaniu cen założono obliczanie marży hurtowej i detalicznej na podstawie ustawy refundacyjnej.

Tabela 15. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji

Produkt leczniczy	CZN [zł]*	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WDS [zł]	Cena dla płatnika [zł]
MCT procal	359,49	377,46	415,21	438,09	3,20	434,89

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

*jako cenę zbytu netto leku przyjęto cenę wynikającą bezpośrednio z danych przekazanych przez MZ

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowania średniej liczby opakowań produktu PCT procal przypadającą na pacjenta na podstawie danych za rok 2018 udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia. Dodatkowo przedstawiono wariant maksymalny, w którym przyjęto, iż produkt MCT procal przejmie udział w rynku wszystkich produktów dostępnych w ramach importu docelowego.

Tabela 16. Średnia liczba opakowań produktu przypadająca na pacjenta w 2018 roku na podstawie danych udostępnionych przez MZ

Produkt leczniczy	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta
Wariant prawdopodobny			
MCT procal	29	354	12,20
Wariant maksymalny			
MCT procal	149	1 818	12,20

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o wydawaniu zgód na refundację ssspż MCT procal roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą ok. 154 tys. zł. W oszacowaniach uwzględniono stosowanie produktu MCT procal u 29 osób rocznie z wykorzystaniem przeciętnie 12,2 opakowań na pacjenta. Przy przyjęciu wariantu maksymalnego, w którym produkt byłby sprowadzony dla 149 pacjentów roczny koszt dla płatnika publicznego jest wyższy i wyniesie ok. 791 tys. zł.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji

Produkt leczniczy	Koszt z perspektywy NFZ [zł]
Wariant prawdopodobny	
MCT procal	153 951,10
Wariant maksymalny	
MCT procal	790 630,00

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.) oraz 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. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.) Minister Zdrowia pismem z dnia 25.04.2019 r., znak PLD.46434.1579.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT: 26.04.2019 r.), zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- MCT procal, proszek, saszetka á 16 g

we wskazaniach:

- deficyt VLCAD;
- deficyt LCHAD;
- deficyt dehydrogenazy pirogronianu;
- deficyt transportera glukozy GLUT-1;
- acyduria malonowa.

Produkt MCT procal nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Produkt sprowadzany jest zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2017 r. poz. 149, z późn. zm.) na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem.

Produkt MCT procal podlegał ocenie Agencji w 2017 r. w dwóch obecnie ocenianych wskazaniach: deficyt LCHAD i deficyt VLCAD i uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji, m.in. ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Pomimo istnienia powyższej rekomendacji Ministerstwo Zdrowia wskazało konieczność ponownej oceny produktu w tych samych wskazaniach na podstawie art. 39 ust. 3g 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), zgodnie z którym w przypadku gdy do Ministra Zdrowia wpłynie więcej niż 10 wniosków o wyrażenie zgody na refundację leku zawierającego określoną substancję czynną lub środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego o określonym składzie w danym wskazaniu uzyskanie rekomendacji jest obowiązkowe.

Problem zdrowotny

- Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD)

LCHAD należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Deficyt LCHAD dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. Choroba ujawnia się zwykle w okresie niemowlęcym lub wczesnym dzieciństwie. Na obraz kliniczny niedoboru LCHAD składają się m.in.: niechęć do jedzenia, wymioty, hipoglikemia, hipotonia mięśniowa, niewydolność wątroby. Wg danych dostępnych na stronie orpha.net częstość występowania deficytu LCHAD wynosi 1/120 000 urodzeń w Polsce i 1/20 000 urodzeń na Pomorzu. Zgodnie z przeprowadzonym badaniem pilotażowym i dostępną prezentacją prof. Wierzby częstość występowania LCHAD na Kaszubach wynosi 1:17 000 urodzeń. W latach 1997 – 2011 rozpoznano LCHAD u 16 dzieci, spośród których 5 zmarło

- Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (VLCAD)

VLCAD jest klinicznie podobny do deficytu LCHAD. Deficyt VLCAD dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. Objawy mogą pojawiać się w okresie niemowlęcym lub dzieciństwie i mają charakter zbliżony do obserwowanych w deficycie LCHAD. Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok. 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń. Na stronie internetowej orpha.net zamieszczono informację, iż na świecie zostało zareportowanych 400 przypadków deficytu VLCAD (nie podano okresu, w jakim zbierano powyższe dane). Częstość występowania deficytu w Niemczech wynosi 1/50 000.

- Deficyt dehydrogenazy pirogronianu

Jest to rzadkie, genetyczne zaburzenie metabolizmu węglowodanów. Zwykle w niemowlęctwie pojawiają się objawy neurologiczne, takie jak: opóźnienie motoryczne, słabe napięcie mięśniowe, drgawki, brak koordynacji,

nieprawidłowe ruchy gałek ocznych, które postępują, ale mogą być zauważone już po urodzeniu. Chorobie mogą towarzyszyć różnorodne stopnie deficytów neurologicznych i opóźnień umysłowych. Częstość występowania PDCD nie jest znana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby.

- Deficyt transportera glukozy GLUT-1

Jest to rzadkie, genetyczne zaburzenie metabolizmu, charakteryzujące się niedoborem proteiny, dzięki której glukoza przekracza barierę krew-mózg. Zespół niedoboru GLUT-1 klasyfikuje się jako encefalopatię padaczkową, czyli grupę chorób, w których napad padaczkowy związany jest z progresywną dysfunkcją psychomotoryczną. Częstość zespołu niedoboru GLUT-1 jest nieznana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby.

- Acyduria malonowa

Jest to bardzo rzadka, dziedziczona autosomalnie recesywnie, choroba metaboliczna spowodowana niedoborem dekarboksylazy malonylo-CoA. Objawy są niecharakterystyczne, jednak najczęściej obejmują: opóźnienie rozwoju we wczesnym dzieciństwie, drgawki, hipotonię, biegunkę, wymioty, kwasicę metaboliczną, hipoglikemię i kardiomiopatię przerostową. Opisano mniej niż 20 przypadków acydurii, a jej chorobowość ocenia się na <1/1 mln.

Rekomendacje kliniczne

- Deficyt LCHAD i deficyt VLCAD

W wytycznych klinicznych zalecane jest, aby w deficycie LCHAD i VLCAD ograniczyć przyjmowanie tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które częściowo powinny zostać zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe MCT. U niemowląt należy stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT. 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). W wytycznych nie wymieniono z nazwy możliwości stosowania produktu MCT procal.

- Deficyt transportera glukozy GLUT-1 i deficyt dehydrogenazy pirogronianu

Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie diety ketogennej. W żadnej z rekomendacji nie odniesiono się do możliwości suplementacji MCT lub zmiany proporcji LCT/MCT.

- Acyduria malonowa

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla acydurii malonowej.

Technologie alternatywne

- Deficyt LCHAD i VLCAD

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniach deficyt LCHAD i VLCAD za komparatory przyjęto inne mieszanki o zmodyfikowanej zawartości kwasów tłuszczowych: Lipistart, Monogen i MCT Pepdite oraz produkt zawierający jedynie tłuszcze MCT Oil. Wszystkie te produkty sprowadzane są w ramach importu docelowego.

Ponadto za komparator dodatkowy uznano produkt Humana MCT, który refundowany jest w Polsce w ramach refundacji aptecznej m.in. we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych. Należy jednak mieć na uwadze, iż produkt ten charakteryzuje się innym stosunkiem kwasów tłuszczowych MCT/LCT niż MCT procal.

- Deficyt transportera glukozy GLUT-1 i deficyt dehydrogenazy pirogronianu

Wytyczne dotyczące deficytu transportera glukozy GLUT-1 i deficytu dehydrogenazy pirogronianu wskazują jedynie na możliwość stosowania diety ketogennej. Dla pacjentów z powyższymi wskazaniem w ramach importu docelowego sprowadzane były przede wszystkim produkty stosowane w diecie ketogennej. U kilku pacjentów z deficytem transportera glukozy GLUT-1 sprowadzana jest jedynie emulsja MCT – Liquigen.

Żaden z produktów zawierających kwasy tłuszczowe MCT nie był sprowadzany dla pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu, aczkolwiek MCT Oil uzyskał pozytywną rekomendacją Prezesa Agencji w tym wskazaniu. Odnosząc się do możliwości przyjęcia produktów stosowanych w ramach ketodiet jako komparatorów dla analizowanej interwencji we wskazaniu deficyt transportera glukozy GLUT-1 oraz deficyt dehydrogenazy pirogronianu należy wziąć pod uwagę opinię eksperta prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, która wskazała,

Używanie produktu MCT procal u pacjentów z ww. rozpoznaniem jest uzasadnione jedynie w przypadku stosowania diety mniej restrykcyjnej. Produkty sprowadzane dla pacjentów w ramach importu docelowego stanowią element diety ściśle ketogenicznej. W związku z powyższym zasadnym wydaje się przyjęcie jako komparatora w powyższych wskazaniach możliwości stosowania jedynie produktów zawierających kwasy tłuszczowe MCT, tj. MCT Oil.

- Acyduria malonowa

Dla pacjentów z acydurią malonową sprowadzany jest MCT Oil, który uzyskał pozytywną rekomendację w ramach importu docelowego w tym wskazaniu. Pomimo, iż nie stanowi on produktu złożonego został uznany za komparator dla MCT procal w tym wskazaniu.

Analiza skuteczności

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opis przypadku pacjentki stosującej MCT procal w jednym z analizowanych wskazań – LCHAD. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analizowanej terapii w innych wskazaniach, a także badań z wyższego poziomu dowodów naukowych w przypadku rozpoznania LCHAD.

- Deficyt LCHAD i VLCAD

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie kliniczne I fazy (MacDonald 2018), w którym 3 pacjentów z analizowanymi wskazaniami leczono naprzemiennie produktami Lipistart i Monogen łącznie przez 21 dni oraz 7 opisów przypadków, w których pacjenci stosowali MCT procal, MCT Peptide, Lipistart, Monogen (badania: Van Eerd 2017, Sharef 2013, Kim 2018, Zweers 2012, Ruiz-Sanz 2001, Cox 1998, Brown-Harrison 1996). Jedynie w dwóch opisach przypadków pacjenci spełniali kryteria wiekowe włączenia do niniejszej analizy (≥ 3 lat).

Wszystkie dzieci w badaniu MacDonald 2018 wymagały karmienia nocnego, były dodatkowo na diecie doustnej i otrzymywały suplementację olejem orzechowym w celu uzupełnienia niezbędnych kw. tłuszczowych. U pacjentów w trakcie badania nie odnotowano żadnych nieprawidłowości w zapisie EEG. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy dwoma produktami w zakresie jakichkolwiek pomiarów biochemicznych. 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. Wszystkie dzieci tolerowały podawane produkty.

W dwóch badaniach, w których produkty MCT przyjmowały osoby dorosłe (MCT procal, proszek MCT) stwierdzono poprawę w zakresie objawów choroby. W badaniu Ruiz-Sanz 2001 u dwójki dzieci leczonych preparatem Monogen odnotowano poprawę obrazu klinicznego, ale w ok. 4.–5. miesiącu życia dzieci stwierdzono niedobory niezbędnych, nienasyconych kw. tłuszczowych w surowicy krwi. Po wprowadzeniu oleju sojowego profil lipidowy krwi uległ poprawie. Natomiast w badaniu Sharef 2013 u dziecka leczonego również preparatem Monogen uzyskano odwrócenie ciężkich objawów klinicznych i istotną poprawę stanu serca. Również w badaniu Kim 2018 i Cox 1998 doszło do poprawy stanu serca pacjentów. Żywnienie tym produktem wg. autorów publikacji zapewniło również prawidłowy rozwój, również neurologiczny. Podobnie w badaniu Brown-Harrison 1996 u dziecka leczonego produktem Protagen w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia żywienia odnotowano bardzo szybką poprawę samopoczucia, obniżenie poziomu kinazy kreatynowej oraz poprawę stanu serca.

- Deficyt transportera glukozy GLUT-1 i deficyt dehydrogenazy pirogronianu

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy dla deficytu dehydrogenazy pirogronianu i deficytu transportera glukozy GLUT-1.

- Acyduria malonowa

Odnaleziono 3 opisy przypadków – żaden z nich nie spełniał kryterium wieku pacjentów (≥ 3 lata). W 2/3 przypadków u pacjentów zaobserwowano poprawę frakcji wyrzutowej serca.

Analiza bezpieczeństwa

Na stronie WHO Uppsala Monitoring Centre odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu Monogen. Do rejestru zgłoszono 29 podejrzanych działań niepożądanych. Najczęściej u pacjentów zgłaszano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (5 zgłoszeń).

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT procal, MCT Pepdite, Monogen, Lipistart).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem przeprowadzono oszacowanie wydatków płatnika publicznego związane z refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal stosowanego w ramach analizowanych wskazań. Na podstawie danych dotyczących refundacji w ramach importu docelowego produktu MCT procal w 2018 r. przyjęto, iż rocznie powyższym produktem leczonych będzie 29 pacjentów z analizowanymi wskazaniami. Terapia 29 pacjentów wymaga refundacji 354 opakowań produktu. Uwzględniając powyższe roczny koszt refundacji ś.s.s.p.ż. oszacowano na ok. 154 tys. zł. W przypadku przejścia przez MCT procal rynku wszystkich produktów zawierających MCT w analizowanych wskazaniach liczba pacjentów leczonych MCT procal wyniesie 149, a koszt ich leczenia dla płatnika publicznego wyniesie ok. 791 tys. zł.

Opinie ekspertów

W toku prac uzyskano opinie dwóch ekspertów klinicznych. Prof. Janusz Książyk wskazał, iż w przypadku objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal tylko niewielki odsetek chorych z deficytem LCHAD, VLCAD, dehydrogenazy pirogronianu i transportera glukozy GLUT-1 stosowałoby go w terapii. Natomiast w przypadku pacjentów z acydurią malonową, ekspert wskazał, iż nie posiada informacji dotyczących tej grupy pacjentów.

Prof. Jolanta Sykut-Cegielska podkreśliła, iż MCT procal *jest szczególnie przydatny w sytuacjach wymagających dodatkowej podaży energii np. przed wysiłkiem fizycznym, w czasie podróży lub czasowej niechęci do jedzenia.*

W odniesieniu do możliwości zastosowania preparatu MCT procal w deficycie dehydrogenazy pirogronianu oraz deficycie transportera glukozy GLUT-1, ekspertka wskazała, iż wynika on z konieczności stosowania diety ketogennej, która jest postępowaniem z wyboru w powyższych jednostkach chorobowych. Stosowanie MCT procal jest więc zasadne, gdy zalecenia dietetyczne opierają się na mniej restrykcyjnej proporcji ketogennej lub na diecie Atkinsa czy też na diecie o niskim indeksie glikemicznym.

Prof. Jolanta Sykut-Cegielska podkreśliła, że nie ma uzasadnienia dla stosowania terapii MCT procal u pacjentów z acydurią malonową, jeśli nie ma żadnych indywidualnych wskazań, które przemawiałyby za potrzebą włączenia do diety tłuszczów MCT.

13. Źródła

Problem zdrowotny	
OT.4311.14.2019_ MCT_Pepdite	MCT Pepdite we wskazaniach: deficyt VLCAD, LCHAD Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację
Orpha.net	http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=26793 (data dostępu: 18.04.2018 r.)
Omim.org	https://www.omim.org/entry/248360?search=malonyl-coa%20decarboxylase%20deficiency&highlight=%22malonyl%20coa%20decarboxylase%20deficiency%22%20%22malonyl%20coa%22%20%22malonylcoa%20decarboxylase%20deficiency%22%20decarboxylase%20deficiency%20malonylcoa (dostęp: 30.05.2019).
Badania pierwotne i wtórne	
MacDonald 2018	MacDonald A, Evans S. The safety of Lipistart, a medium-chain triglyceride based formula, in the dietary treatment of long-chain fatty acid disorders: A phase I study. <i>Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism</i> . 2018;09
Brown-Harrison 1996	Brown-Harrison MC: Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Successful treatment of acute cardiomyopathy. <i>Biochemical and Molecular Medicine</i> 1996; 58(1):59-65.
Ruiz-Sanz 2001	Ruiz-Sanz JI: Polyunsaturated fatty acid deficiency during dietary treatment of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Rescue with soybean oil. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> 2001; 24(4):493-503.
Sharef 2013	Sharef SW: Successful treatment of cardiomyopathy due to very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: First case report from Oman with literature review. <i>Oman Medical Journal</i> 2013; 28(5):354-356.
Van Eerd 2017	van E, Brusse IA, Adriaens VF, Mankowski RT, Praet SF, Michels M, Langeveld M: Management of an LCHADD Patient During Pregnancy and High Intensity Exercise. <i>JIMD Rep</i> 2017; 32:95-100.
Zweers 2012	Zweers H, Timmer C, Rasmussen E, den HM, de VH: Successful weight loss in two adult patients diagnosed with late-onset long-chain Fatty Acid oxidation defect. <i>JIMD Rep</i> 2012; 6:127-129.
Kim 2018	Kim YM, Kim G, Ko H, et. al, Treatable massive pericardial effusion and hypertrophic cardiomyopathy in an infant with a novel homozygous ACADVL mutation, <i>Medicine</i> 2018, 1-4
Celato 2013	Celato A, Mitola C, Tolve M, et. al, A new case of malonic aciduria with a presymptomatic diagnosis and an early treatment, <i>Brain & Development</i> 35 (2013) 675–680
Prada 2012	Prada CE, Jefferies JL, Grenier MA, et. al, Malonyl Coenzyme A Decarboxylase Deficiency: Early Dietary Restriction and Time Course of Cardiomyopathy, <i>PEDIATRICS</i> , 2012, Vol. 130, Nr 2
Footitt 2010	Footitt EJ, Stafford J, Dixon M., et. al, Use of a long-chain triglyceride-restricted/medium-chain triglyceride-supplemented diet in a case of malonyl-CoA decarboxylase deficiency with cardiomyopathy, <i>J Inherit Metab Dis</i> (2010) 33 (Suppl 3):S253–S256
Rekomendacje kliniczne	
AGE 2010	Yang Y (edit) <i>Nutritional Interventions for Children with Special Health Care Needs</i> , Washington State Department of Health, Third Edition, 2010
AKAGE 2009	Arnold GL., et al., A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. <i>Mol Genet Metab</i> . 2009 March ; 96(3): 85–90. doi:10.1016/j.ymgme.2008.09.008
ASPN 2016	Alberti M, Agostinho A, Argumedo L, et al. (2016) Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. <i>Arch Argent Pediatr</i> 114 (1): 56 – 63.
BIMDG 2013	British Inherited Metabolic Disease Group, Management of Newborn babies with a family history of a fatty acid oxidation disorder (even if only suspected), May 2013
EGE 2009	Spiekerkoetter U., et al., Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defect: consensus from a workshop. <i>J. Inherit Metab Dis</i> (2009) 32: 498-505
EFNS EBN 2011	Angelini C., et al. Fatty acid mitochondrial disorders. <i>European Handbook of Neurological Management: Volume 1</i> , 2nd edition, 2011
PGE 2014	Bernatowicz-Łojko U., et al., Zał. 11 Uzasadnione medyczne przeciwwskazania do karmienia piersią. pokarmem kobiecym oraz wskazania do stosowania substytutów mleka kobiecego. Helwich E. (red.) Program wczesnej stymulacji laktacji dla ośrodków neonatologicznych i położniczych III poziomu referencyjnego. Zał. 11 uzasadnione medyczne przeciwwskazania od karmienia piersią. pokarmem kobiecym oraz wskazania do stosowania substytutów mleka kobiecego, <i>Standardy Medyczne/Pediatrics</i> 2014, T. 11, 9-16
SERN i GMDI 2019	https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/106/nr/0/0/VLCAD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.0/%3Cspan%20class=%22bold%22%3ENutrition%20Recommendations%3C/span%3E
ILAE 2015	Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et. al, Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics, <i>Epilepsia</i> 2015, 56(8):1185–1197
PTND 2015	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologów DziecięcychK

Pozostałe publikacje	
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.38)
Informacje o MCT procal	https://www.nestlehealthscience.com/vitaflo/conditions/fat-metabolism/mct-procal (data dostępu: 19.06.2019 r.)

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych zawierających tłuszcze MCT w bazie Medline (data wyszukiwania: 17.05.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (((((LCHAD[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR LCHADD[Title/Abstract]))))	270
2	Search (((("Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy" [Supplementary Concept])) OR Trifunctional Protein Deficiency[Title/Abstract] OR LCHAD Deficiency[Title/Abstract] OR TFP Deficiency[Title/Abstract]))	185
3	Search ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract]))	665
4	Search (((((((LCHAD[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR LCHADD[Title/Abstract])))) OR (((("Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy" [Supplementary Concept])) OR Trifunctional Protein Deficiency[Title/Abstract] OR LCHAD Deficiency[Title/Abstract] OR TFP Deficiency[Title/Abstract])))) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract]))	759
5	Search (((((((very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR VLCAD[Title/Abstract]))))	404
6	Search (((((((Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction))) OR vlcad deficiency) OR "VLCAD deficiency" [Supplementary Concept]) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract]))	173
7	Search (((((((very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR VLCAD[Title/Abstract])))) OR (((((((Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction))) OR vlcad deficiency) OR "VLCAD deficiency" [Supplementary Concept]) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract]))	501
8	Search (("Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease"[Mesh]) OR (((PDHC[Title/Abstract] OR Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR PDH[Title/Abstract])) AND Deficien*[Title/Abstract]))	674
9	Search (PDH Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, PDH[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Abnormal Pyruvate Metabolism[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Pyruvate Dehydrogenase,[Title/Abstract] OR Decarboxylase, Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Dehydrogenase[Title/Abstract] OR Intermittent Ataxia with Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, PDHC[Title/Abstract] OR Pyruvate Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Neonatal[Title/Abstract] OR Neonatal Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Type I Ataxia with Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Lactic Acidosis with Ataxia, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis I[Title/Abstract] OR Juvenile Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Juvenile[Title/Abstract])	2192
10	Search (((("Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease"[Mesh]) OR (((PDHC[Title/Abstract] OR Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR PDH[Title/Abstract])) AND Deficien*[Title/Abstract])))) OR ((PDH Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, PDH[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Abnormal Pyruvate Metabolism[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Pyruvate Dehydrogenase,[Title/Abstract] OR Decarboxylase, Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Dehydrogenase[Title/Abstract] OR Intermittent Ataxia with Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, PDHC[Title/Abstract] OR Pyruvate Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Decarboxylase, Juvenile[Title/Abstract]))	2338

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	PDHC[Title/Abstract] OR Pyruvate Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Neonatal[Title/Abstract] OR Neonatal Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Type I Ataxia with Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Lactic Acidosis with Ataxia, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis I[Title/Abstract] OR Juvenile Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Juvenile[Title/Abstract])	
11	Search ((Deficien*[Title/Abstract]) AND (((((((Glucose Transporter Protein[Title/Abstract]) OR SLC2A1[Title/Abstract]) OR GLUT-1[Title/Abstract]) OR Glucose transporter type 1[Title/Abstract]) OR GLUT1[Title/Abstract]) OR Glucose transporter type-1[Title/Abstract]) OR Glucose transporter type1[Title/Abstract]))	554
12	Search (De Vivo disease[Title/Abstract] OR Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract] OR Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract] OR Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract])	127
13	Search (((((Deficien*[Title/Abstract]) AND (((((((Glucose Transporter Protein[Title/Abstract]) OR SLC2A1[Title/Abstract]) OR GLUT-1[Title/Abstract]) OR Glucose transporter type 1[Title/Abstract]) OR GLUT1[Title/Abstract]) OR Glucose transporter type-1[Title/Abstract]) OR Glucose transporter type1[Title/Abstract]))) OR Glut1 Deficiency Syndrome[Supplementary Concept]) OR ((De Vivo disease[Title/Abstract] OR Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract] OR Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract] OR Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract]))	575
14	Search (("malonic aciduria"[Title/Abstract]) OR "Malonic aciduria" [Supplementary Concept])	36
15	Search (((Malonyl-CoA decarboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Malonyl-Coenzyme A Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Malonicaciduria[Title/Abstract])) OR ((malonic[Title/Abstract]) AND aciduria[Title/Abstract])	58
16	Search (((("malonic aciduria"[Title/Abstract]) OR "Malonic aciduria" [Supplementary Concept])) OR (((Malonyl-CoA decarboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Malonyl-Coenzyme A Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Malonicaciduria[Title/Abstract])) OR ((malonic[Title/Abstract]) AND aciduria[Title/Abstract]))	59
17	Search (((((((("medium-chain fatty acid") OR mct) OR "medium chain triglycerides") OR "medium chain triglyceride") OR "medium-chain fatty acids") OR "medium-chain triglycerides") OR "medium-chain triglyceride"))	13474
18	Search (((((((("medium-chain fatty acid") OR mct) OR "medium chain triglycerides") OR "medium chain triglyceride") OR "medium-chain fatty acids") OR "medium-chain triglycerides") OR "medium-chain triglyceride")) OR ((MCT*) OR MCFA*)	35172
19	Search (((((((((((LCHAD[Title/Abstract]) OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR LCHADD[Title/Abstract])) OR (((("Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy" [Supplementary Concept]) OR Trifunctional Protein Deficiency[Title/Abstract]) OR LCHAD Deficiency[Title/Abstract] OR TFP Deficiency[Title/Abstract])) OR (((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])) OR (((((((((((very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract]) OR VLCAD[Title/Abstract])) OR (((((((((((Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction)) OR vlcad deficiency) OR "VLCAD deficiency" [Supplementary Concept]) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract]) OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract])) OR (((("Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease"[Mesh]) OR (((PDHC[Title/Abstract]) OR Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR PDH[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract])) OR ((PDH Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, PDH[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Abnormal Pyruvate Metabolism[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Pyruvate Dehydrogenase.[Title/Abstract] OR Decarboxylase, Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Dehydrogenase[Title/Abstract] OR Intermittent Ataxia with Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, PDHC[Title/Abstract] OR Pyruvate Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Neonatal[Title/Abstract] OR Neonatal Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Type I Ataxia with Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Lactic Acidosis with Ataxia, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis I[Title/Abstract] OR Juvenile Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency	3836

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Juvenile[Title/Abstract]) OR ((((((Deficien*[Title/Abstract]) AND ((((((Glucose Transporter Protein[Title/Abstract] OR SLC2A1[Title/Abstract] OR GLUT-1[Title/Abstract] OR Glucose transporter type 1[Title/Abstract] OR GLUT1[Title/Abstract] OR Glucose transporter type-1[Title/Abstract] OR Glucose transporter type1[Title/Abstract])))) OR Glut1 Deficiency Syndrome[Supplementary Concept]) OR ((De Vivo disease[Title/Abstract] OR Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract] OR Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract] OR Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract])) OR (((("malonic aciduria"[Title/Abstract] OR "Malonic aciduria" [Supplementary Concept])) OR (((Malonyl-CoA decarboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Malonyl-Coenzyme A Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Malonicaciduria[Title/Abstract])) OR ((malonic[Title/Abstract] AND aciduria[Title/Abstract]))	
20	Search (((((((((((LCHAD[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR LCHADD[Title/Abstract])) OR (((("Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy" [Supplementary Concept]) OR Trifunctional Protein Deficiency[Title/Abstract] OR LCHAD Deficiency[Title/Abstract] OR TFP Deficiency[Title/Abstract])) OR (((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])) OR (((((((((((very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR VLCAD[Title/Abstract])) OR (((((((((((Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction)) OR vicad deficiency) OR ""VLCAD deficiency" [Supplementary Concept]) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])) OR (Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract])) OR (((("Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease"[Mesh]) OR (((PDHC[Title/Abstract] OR Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR PDH[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract])) OR ((PDH Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, PDH[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Abnormal Pyruvate Metabolism[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Pyruvate Dehydrogenase,[Title/Abstract] OR Decarboxylase, Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Dehydrogenase[Title/Abstract] OR Intermittent Ataxia with Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, PDHC[Title/Abstract] OR Pyruvate Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Neonatal[Title/Abstract] OR Neonatal Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Type I Ataxia with Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Lactic Acidosis with Ataxia, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis I[Title/Abstract] OR Juvenile Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Juvenile[Title/Abstract])) OR ((((((Deficien*[Title/Abstract] AND ((((((Glucose Transporter Protein[Title/Abstract] OR SLC2A1[Title/Abstract] OR GLUT-1[Title/Abstract] OR Glucose transporter type 1[Title/Abstract] OR GLUT1[Title/Abstract] OR Glucose transporter type-1[Title/Abstract] OR Glucose transporter type1[Title/Abstract])) OR Glut1 Deficiency Syndrome[Supplementary Concept]) OR ((De Vivo disease[Title/Abstract] OR Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract] OR Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract] OR Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract])) OR (((("malonic aciduria"[Title/Abstract] OR "Malonic aciduria" [Supplementary Concept])) OR (((Malonyl-CoA decarboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Malonyl-Coenzyme A Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Malonicaciduria[Title/Abstract])) OR ((malonic[Title/Abstract] AND aciduria[Title/Abstract])) AND (((((((((((("medium-chain fatty acid" OR mct) OR "medium chain triglycerides") OR "medium chain triglyceride") OR "medium-chain fatty acids") OR "medium-chain triglycerides") OR "medium-chain triglyceride")))) OR ((MCT*) OR MCFA*))	107

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych zawierających tłuszcze MCT w bazie Embase (data wyszukiwania: 17.05.2019 r)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp very long chain fatty acid/ or exp very low birth weight/ or exp very low calorie diet/	15976
2	vlcad deficiency.ab,kw,ti.	242
3	Long-Chain.ab,kw,ti.	31421
4	dehydrogenase.ab,kw,ti.	164455
5	deficiency.ab,kw,ti.	360730
6	3 and 4 and 5	891
7	"Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome".ab,kw,ti.	52

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
8	Acadl.ab,kw,ti.	149
9	Vlcad-C.ab,kw,ti.	1
10	Vlcad-H.ab,kw,ti.	0
11	1 or 2 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	16998
12	(Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy and Neuropathy).ab,kw,ti.	0
13	trifunctional.ab,kw,ti.	1498
14	protein.ab,kw,ti.	2822271
15	deficiency.ab,kw,ti.	360730
16	with.ab,kw,ti.	20113940
17	myopathy.ab,kw,ti.	27649
18	neuropathy.ab,kw,ti.	99212
19	13 and 14 and 15 and 16 and 17 and 18	7
20	13 and 14 and 15	211
21	LCHAD.ab,kw,ti.	294
22	15 and 21	228
23	TFP.ab,kw,ti.	1485
24	15 and 23	64
25	19 or 20 or 22 or 24	359
26	11 or 25	17130
27	Pyruvate.ab,kw,ti.	43278
28	Dehydrogenase.ab,kw,ti.	164455
29	Complex.ab,kw,ti.	1329429
30	Disease.ab,kw,ti.	4036927
31	15 and 27 and 28 and 29 and 30	158
32	PDH.ab,kw,ti.	2925
33	Decarboxylase.ab,kw,ti.	31142
34	27 and 33	1342
35	PDHC.ab,kw,ti.	418
36	32 or 35	3284
37	32 or 34 or 35	4576
38	"Deficien*".ab,kw,ti.	608711
39	37 and 38	594
40	31 or 39	690
41	Glut1.ab,kw,ti.	5509
42	GLUT-1.ab,kw,ti.	3151
43	Syndrome.ab,kw,ti.	1137712
44	41 or 42	8360
45	38 and 43 and 44	414
46	15 and 43 and 44	402
47	Glucose.ab,kw,ti.	574406
48	transporter.ab,kw,ti.	117003
49	type1.ab,kw,ti.	2088
50	type-1.ab,kw,ti.	218181

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
51	49 or 50	219416
52	47 and 48 and 51	916
53	SLC2A1.ab,kw,ti.	748
54	14 and 47 and 48	8316
55	45 or 46 or 52 or 53 or 54	9634
56	Malonic.ab,kw,ti.	2530
57	aciduria.ab,kw,ti.	4202
58	56 and 57	84
59	26 or 40 or 55 or 58	27513
60	medium.ab,kw,ti.	501940
61	chain.ab,kw,ti.	642155
62	"triglyceride*".ab,kw,ti.	323
63	60 and 61 and 62	2
64	"MCT*".ab,kw,ti.	13957
65	fatty.ab,kw,ti.	299624
66	acid.ab,kw,ti.	1725945
67	60 and 61 and 65 and 66	4923
68	"MCFA*".ab,kw,ti.	1625
69	63 or 64 or 67 or 68	19777
70	59 and 69	513

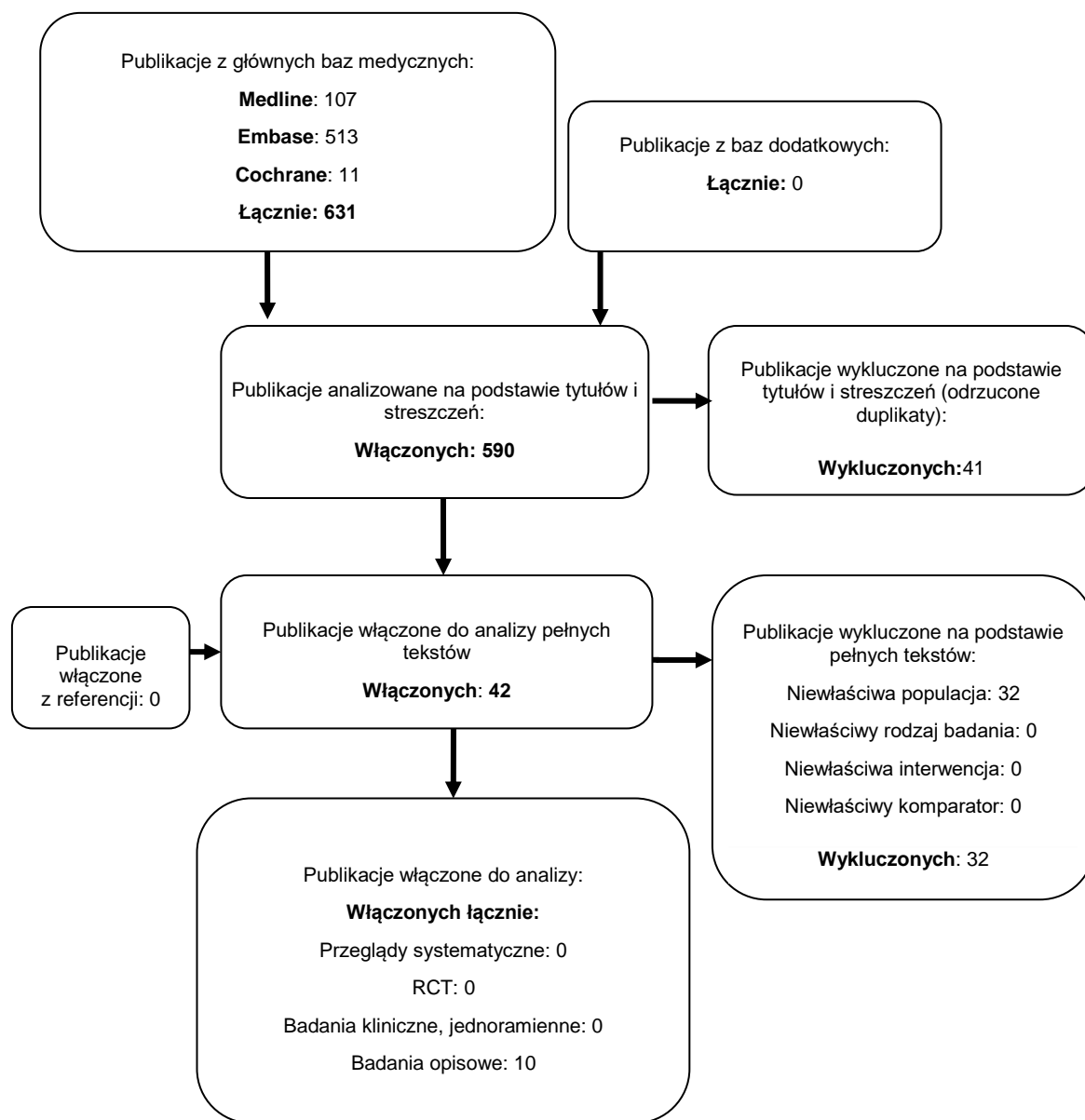
Tabela 20.Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 17.05.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain] explode all trees	3
2	(vlcad):ti,ab,kw	19
3	(deficiency):ti,ab,kw	19043
4	(deficienc*):ti,ab,kw	20567
5	#3 or #4	20567
6	#2 and #5	14
7	(Long-Chain):ti,ab,kw	1875
8	(dehydrogenase):ti,ab,kw	3365
9	#3 and #7 and #8	16
10	(Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome):ti,ab,kw	1
11	(Acadvl):ti,ab,kw	4
12	(Vlcad-C):ti,ab,kw	0
13	(Vlcad-H):ti,ab,kw	0
14	#1 and #5	3
15	#14 or #6 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	25
16	(Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy):ti,ab,kw	0
17	(Trifunctional):ti,ab,kw	38
18	(Protein):ti,ab,kw	67169
19	(With):ti,ab,kw	1167914
20	(Myopathy):ti,ab,kw	806

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
21	(Neuropathy):ti,ab,kw	9288
22	#17 and #18 and #19 and #20 and #21	0
23	(LCHAD deficiency):ti,ab,kw	6
24	(LCHAD):ti,ab,kw	10
25	#24 and #3	6
26	#24 and #5	7
27	(TFP):ti,ab,kw	67
28	#27 and #5	7
29	#16 or #22 or #23 or #25 or #26 or #28	10
30	(Pyruvate):ti,ab,kw	646
31	(Dehydrogenase):ti,ab,kw	3373
32	(Complex):ti,ab,kw	25822
33	(Disease):ti,ab,kw	334211
34	#30 and #31 and #32 and #33 and #3	8
35	PDH	61
36	(Decarboxylase):ti,ab,kw	536
37	#30 AND #36	1
38	(pdhc):ti,ab,kw	2
39	#35 or #37 or #38	64
40	#39 and #4	4
41	(#35 or #37 or #38) and #4	4
42	#34 or #37 or #35 or #38 or #40	72
43	(Glut1):ti,ab,kw	32
44	(GLUT-1):ti,ab,kw	41
45	GLUT 1	78
46	#43 OR #44 OR #45	109
47	(SYNDROME):ti,ab,kw	76976
48	#46 AND #3 AND #47	6
49	(Glucose):ti,ab,kw	56421
50	(transporter):ti,ab,kw	2815
51	(type1):ti,ab,kw	84
52	(TYPE 1):ti,ab,kw	92102
53	TYPE-1	15423
54	#51 OR #52 OR #53	92560
55	#49 AND #50 AND #54	474
56	(SLC2A1):ti,ab,kw	5
57	(PROTEIN):ti,ab,kw	67169
58	#49 AND #50 AND #57	159
59	#55 OR #56 OR #58 OR #48	557
60	#59 AND #4	14
61	(Malonic):ti,ab,kw	42
62	(aciduria):ti,ab,kw	28
63	#61 AND #62	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
64	#15 OR #42 OR #63 OR #29	100
65	(medium):ti,ab,kw	14353
66	(chain):ti,ab,kw	14986
67	(medium-chain triglyceride):ti,ab,kw	246
68	(medium-chain triglyceride*):ti,ab,kw	545
69	(TRIGLYCERIDE*):ti,ab,kw	20070
70	#65 AND #66 AND #69	609
71	(mct*):ti,ab,kw	1090
72	(medium-chain):ti,ab,kw	712
73	(fatty):ti,ab,kw	19480
74	(acid):ti,ab,kw	86747
75	#65 and #66	992
76	#73 and #74	11574
77	#72 or #75	992
78	#76 and #77	258
79	(MCFA*):ti,ab,kw	63
80	#79 OR #71 OR #78 OR #70	1454
81	#79 OR #71 OR #78 OR #70 OR #67 OR #68	1454
82	#81 AND #64	11

14.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania MCT procal w analizowanych wskazaniach



14.3. Skład ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i dostępnych alternatyw sprowadzanych w ramach importu docelowego

Tabela 21. Skład produktów na podstawie ulotki odnalezionej na norweskiej stronie producenta produktu MCT procal oraz na podstawie raportu nr AOTMiT OT.4311.14.2018 (MCT Peptide, MCT Peptide 1+, Lipistart, Monogen, MCT Oil).

Składnik	Jednostka	MCTPeptide /100g	MCTPeptide 1+ /100g	MCT procal /100 g	Lipistart /100 g	Monogen /100g	MCT Oil 100 ml	Liquigen 100 ml
Wartość energetyczna	kJ	1 903	1 903	2 907	1 935	1 871	3 515	1 850
	kcal	453	453	703	461	444	855	450

Składnik	Jednostka	MCTPepd ite /100g	MCTPepdite 1+ /100g	MCT procal /100 g	Lipistart /100 g	Monoge n /100g	MCT Oil 100 ml	Liquigen 100 ml
Tłuszcze łącznie	g	18	18	63,5	20,6	12,9	95	15
• w tym tłuszcze nasycone	g	13,2	13,9	61,2	17	11,2	95	15
○ w tym MCT	g	13,2	13,5	60,7	16,50			98,4%
• monomer	g	0,8	0,87	bd	bd	bd	bd	
• wielonienasycone	g	2,6	2,7	bd	3,80	bd	bd	
○ kwasy linolowe	g	2,34	2,34	-	1 728	0,9**	-	
○ α-linolenowe	g	0,40	0,40	-	242	0,17***	-	
MCT	%	75	75	-	-	84	100	
LCT	%	25	25	-	-	16	-	
Węglowodany w tym cukry	g	59 8,1	59 8,1	20,6 3,3	55,3 4,8	69,1 13,4	0	-
Białko	g	13,8	13,8	12,2	13,7	12,9	0	-
Sól	g	0,58	0,53	0,55	0,65	-	-	
Minerały, pierwiastki śladowe i witaminy								
Sód	mg	230	210	220	258	213	-	7
	mmol	10	9,1	9,5	11,1	9,3		3,3
Chlor	mg	250	170	Bd	299	315	-	0,1
	mmol	7,1	4,8		8,4	8,9		0,003
Potas	mg	385	515	610	503	413	-	
	mmol	9,9	13,2	15,3	12,6	10,5		
Wapń	mg	300	245	360	491	357	-	
	mmol	(7,5)	(6,1)	9,0	12,3	8,9		
Fosfor	mg	232	210	500	359	214	-	
	mmol	(7,5)	(6,8)	16	11,5	6,9		
Magnez	mg	34,0	71,2	-	57	44	-	
	mmol	(1,4)	(2,9)		2,3	1,8		
Żelazo	mg	8,0	4,8	-	5	6,7	-	
Cynk	mg	5,7	4,8	-	4,7	4,5	-	
Miedź	mg	0,43	0,48	-	0,45	0,36	-	
Jod	µg	82,3	38,7	-	92	80,3	-	
Selen	µg	13,7	15	-	16	11,5	-	
Mangan	mg	0,42	0,72	-	0,40	0,36	-	
Chrom	µg	13,7	15	-	13	10,6	-	
Molibden	µg	11,9	38	-	25	20,9	-	
Witamina A	µg	389	378	-	466	325	-	
Witamina D3	µg	8,6	2,6	-	9,2	11,9	-	
Witamina E	mg	4,6	6,5	-	11	4,9	-	
Witamina K	µg	36,9	25	-	31	17,9	-	
Witamina C	mg	48,5	33	-	135	35	-	
Tiamina	mg	0,5	0,67	-	0,60	0,36	-	
Ryboflawina	mg	0,5	0,67	-	0,80	0,49	-	
Witamina B6	mg	0,5	0,87	-	0,70	0,44	-	
Niacyna	mg	2,2	10,6	-	6,0	3,0	-	

Składnik	Jednostka	MCTPepdite /100g	MCTPepdite 1+ /100g	MCT procal /100 g	Lipistart /100 g	Monogen /100g	MCT Oil 100 ml	Liquigen 100 ml
Kwas foliowy	µg	54,5	100	-	100	67,8	-	
Witamina B12	µg	1,2	2	-	1,5	0,67	-	
Kwas pantotenowy	mg	2,8	2,3	-	2,9	2,2	-	
Biotyna	µg	18	20	-	19	14,2	-	
Inne								
Cholina	mg	90,0	106	-	67	101	-	
Inozytol	mg	97,0	9,2	-	60	88,7	-	
DHA	mg	-	-	-	101	60	-	
AA	mg	-	-	-	202	60	-	
L-karnityna	mg	10,0	10,0	-	141	-	-	
Tauryna	mg	30,0	30,0	-	54	-	-	

Tabela 21 Zawartość białek mleka krowiego w produktach sprowadzanych dla pacjentów z rozpoznaniem VLCAD i LCHAD w ramach importu docelowego i dostępnych na receptę zgodnie z Obwieszczeniem MZ

ŚSSPŻ	Zawartość białek mleka krowiego	Źródło białek w produkcie	Producent	Dostępność dla pacjentów w Polsce
Lipistart	+	Białko serwatkowe	Vitaflo	Import docelowy
MCT Oil/ MCT Oil Module	-	Produkt nie zawiera białek	Nutricia	Import docelowy
MCT Pepdite	-	Hydrolizat białek sojowych i wieprzowych		Import docelowy
MCT Pepdite 1+	-	Hydrolizat białek sojowych i wieprzowych		Import docelowy
MCT procal	+	Białka mleka krowiego (kazeinian sodu)	Vitaflo	Import docelowy
Monogen	+	Białko serwatkowe	Nutricia	Import docelowy
Bebilon Pepti MCT	+	Koncentrat białka serwatkowego z mleka o znacznym stopniu hydrolizy		Środki spożywcze znajdujące się na wykazie leków refundowanych we wskazaniu: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe za odpłatnością 30%.
Humana MCT	+	Białko z mleka	Humana	

Preparaty dostępne na rynku różnią się między sobą składem. MCT procal jest najbardziej kalorycznym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Zawiera on największą ilość średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Zawiera białko oraz sód, wapń, potas, i fosfor. W porównaniu z innymi śsspż nie zawiera witamin, minerałów oraz innych substancji: choliny, inozytolu, DHA, AA, L-karnityny i tauryny. Inne preparaty, MCT Pepdite i MCT Pepdite 1+ zawierają wszystkie niezbędne składniki odżywcze, minerały i witaminy. Dodatkowo nie zawierają one białek mleka krowiego, co sprawia, że są odpowiednie dla osób z alergią na białka mleka krowiego. Mieszanki Lipistart i Monogen są przeznaczone do żywienia niemowląt i dzieci do 3 r.ż. Zawierają wszystkie niezbędne składniki odżywcze, minerały i witaminy. MCT Oil to preparat zawierający wyłącznie tłuszcze MCT.