



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Monogen we wskazaniach:  
deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt MTP,  
naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego**  
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.18.2023  
(Aneks do opracowania nr: OT.4311.6.2019)

Data ukończenia: 2 listopada 2023 r.

## Wykaz skrótów

<b>AOTM/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>LCHAD</b>	dehydrogenaza 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych
<b>LCT</b>	długołańcuchowe kwasy tłuszczowe
<b>MCT</b>	średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe
<b>MTP</b>	niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>śsspż</b>	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
<b>Technologia</b>	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
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
<b>VLCAD</b>	dehydrogenaza acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu
<b>WHO</b>	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 (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia .....	6
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>12</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	12
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	13
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	14
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	17
3.5. Ograniczenia badań i analizy.....	17
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>18</b>
<b>5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 23</b>	
<b>6. Podsumowanie.....</b>	<b>25</b>
<b>7. Źródła.....</b>	<b>30</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>31</b>
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	31

# 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.6.2019<sup>1</sup> (nr zlecenia w BIP 78/2019) we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyńniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2019<sup>2</sup> oraz rekomendacja Prezesa nr 52/2019<sup>3</sup> wydane na podstawie ww. opracowania było pozytywne dla wskazań: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD<sup>4</sup> oraz negatywne dla wskazania: naczyńniakowatość limfatyczna jelita cienkiego<sup>5</sup>.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do ekspertów klinicznych.

Dodatkowo, oprócz wymienionych powyżej wskazań, MZ zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację Monogen, proszek, puszka 400 g we wskazaniu niewymienionym w poprzednim zleceniu MZ, tj. deficycie MTP.

Poniżej zamieszczono krótki opis ww. problemu zdrowotnego wraz z omówieniem sposobu leczenia.

## **Deficyt MTP (niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego)**

ICD-10: E71. 3 – Zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych

Niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (*ang. mitochondrial trifunctional protein deficiency*) jest zaburzeniem beta-oksydacji kwasów tłuszczowych charakteryzującym się szerokim spektrum klinicznym od ciężkich objawów występujących już w okresie noworodkowym, obejmujących m.in. kardiomiopatię, hipoglikemię, kwasicę metaboliczną, miopatię mięśni szkieletowych, neuropatię, choroby wątroby i zgon, do łagodnego fenotypu z polineuropatią obwodową, epizodami rabdomiolizy i zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki.

W literaturze opisano mniej niż 100 przypadków deficytu MTP. Leczenie obejmuje przestrzeganie diety niskotłuszczowej z ograniczeniem spożywania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i ich zastąpienie średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT).

U niemowląt i małych dzieci deficyt MTP powoduje wystąpienie dekompensacji metabolicznej, objawy choroby mogą obejmować m.in. senność, zmianę zachowania, osłabienie mięśni, słaby apetyt, kwasicę metaboliczną, jeżeli choroba nie jest leczona u pacjenta mogą pojawić się problemy z oddychaniem, drgawki oraz śpiączka, poważne problemy z sercem. Brak leczenia zwykle prowadzi do śmierci z powodu problemów z sercem lub oddychaniem ok. trzeciego roku życia. U niewielkiej liczby osób zgłaszano także przypadki deficytu MTP z łagodnymi objawami. Objawy pojawiają się w czasie od drugiego roku życia do dorosłości i charakteryzują się osłabieniem mięśni, bez objawów dekompensacji metabolicznej.

Dr n. med. Joanna Taybert, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej zaznaczyła, że deficyt MTP jest chorobą przewlekłą o zmiennej manifestacji: od postaci skąpoobjawowych, poprzez postaci z częstymi dekompensacjami metabolicznymi lub z rozwojem ciężkich powikłań narządowych (w tym zaburzeń rytmu serca prowadzących do jego zatrzymania, kardiomiopatii z niewydolnością serca, retinopatii barwnikowej prowadzącej do ślepoty, polineuropatii prowadzącej do utraty możliwości chodzenia).

Źródło: *orpha.net* 2014, Prasun 2023

<sup>1</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/078/RPT/OT.4311.6.2019\\_Monogen\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/078/RPT/OT.4311.6.2019_Monogen_BIP.pdf) (dostęp: 16.10.2023 r.)

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/078/SRP/](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/078/SRP/) (dostęp: 16.10.2023 r.)

<sup>3</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/078/REK/RP\\_52\\_2019\\_Monogen.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/078/REK/RP_52_2019_Monogen.pdf) (dostęp: 16.10.2023 r.)

<sup>4</sup> dot. również wskazań: deficyt CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego

<sup>5</sup> dot. również wskazania choroba Leśniowskiego-Crohna

## 1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.995.2023.1.KB z dnia 19.09.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu Monogen wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 505,93 zł za puszkę 400 g (dane nt. ceny śssp pochodzą z raportu ze ZSMOPL z czerwca 2023 r.).

W okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. wydano łącznie 96 zgód na refundację produktu Monogen dla 35 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 2,24 mln zł (sprowadzono 4 421 opakowań dla 35 pacjentów).

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r.**

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śssp sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Deficyt LCHAD	24	70	2 901	1 467 702,93	MCT Oil, MCT Procal, Lipistart, Liquigen, Fruiti Vits, SOS
Deficyt VLCAD	9	18	1 287	651 131,91	MCT Oil, MCT Procal, Lipistart, Liquigen, SOS, Milupa Basic F, DocOmega, Paediatric Seravit, Complete Amino, Acid Mix
Deficyt MTP	1	5	143	72 347,99	MCT Oil, MCT Procal
Naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego	1	3	90	45 533,70	Liquigen
<b>Łącznie*</b>	<b>35</b>	<b>96</b>	<b>4 421</b>	<b>2 236 716,53</b>	MCT Oil, MCT Procal, Lipistart, Liquigen, SOS, Milupa Basic F, DocOmega, Paediatric Seravit, Complete Amino, Acid Mix, Fruiti Vits

\* Oszacowania własne analityków

Do pisma zlecającego MZ załączono również informację, że w ramach importu docelowego w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. sprowadzono także inne produkty w analizowanych wskazaniach tj. MCT Oil, MCT Procal, Lipistart, Liquigen, SOS, Milupa Basic F, DocOmega, Paediatric Seravit, Complete Amino, Acid Mix, Fruiti Vits. Nie podano jednak informacji o liczbie sprowadzonych opakowań czy też o liczbie pacjentów stosujących ww. środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 13.10.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT dot. śsspż Monogen z roku 2019 (OT.4311.6.2019) dla wskazań: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyńniakowatość limfatyczna jelita cienkiego oraz odnalezienie wytycznych dla nowego wskazania wymienionego w zleceniu MZ tj. deficytu MTP.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką i gastroenterologią:
  - Polskie Towarzystwo Dietetyki (PTD), <https://ptd.org.pl/>
  - Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznej Dzieci (PTDK), <http://www.ptzkd.org/new/>
  - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), <http://www.espghan.org/>
  - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
  - North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (NASPGHAN), <https://naspghan.org/>
- strony towarzystw naukowych związanych z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi:
  - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), <http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>
  - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>
- inne:
  - European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN), <https://metab.ern-net.eu/>
  - Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>
  - Turning Research into Practice (TRIP), <https://www.tripdatabase.com/>
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
  - National Health and Medical Research Council, <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>,
  - National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
  - World Health Organization (WHO),

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: LCHAD deficiency, VLCAD deficiency, mitochondrial trifunctional protein deficiency, intestinal lymphangiectasia.

Poniżej zamieszczono odnalezione wytyczne opublikowane po dacie wyszukiwania w poprzednim opracowaniu dla Monogenu oraz wytyczne odnoszące się do deficytu MTP (bez daty odcięcia).

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów: zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zaburzenia <math>\beta</math>-oksydacji</b>	
<b>Deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt MTP</b>	
<b>BIMDG 2020</b> (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<p><u>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów – zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</u></p> <p>Zaburzenia <math>\beta</math>-oksydacji, m.in.: <b>deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt MTP</b></p> <p>Zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych powodują niezdolność do metabolizowania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Bez uważnego i odpowiedniego leczenia dietetycznego choroba może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia mózgu i śmierci.</p> <p>Leczenie dietetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ograniczenie lipolizy/unikanie długich okresów głodzenia (może być konieczne podawanie surowej skrobi kukurydzianej);</li> <li>• dostarczanie odpowiedniej ilości energii (60% energii pochodzi z węglowodanów);</li> <li>• spożycia długołańcuchowych trójglicerydów – 5-15% kalorii pochodzących z tłuszczu (w zależności od stanu);</li> <li>• suplementacja olejem/emulsjami/proszkiem MCT (średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, ang. medium chain triglycerides) (dostarczają 20-25% kalorii);</li> <li>• suplementacja witamin, minerałów, niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w tym DHA i AA.</li> </ul> <p><b>Produkty MCT w zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</b></p> <p><b>Produkty na bazie MCT są niezbędne do zaspokojenia zapotrzebowania energetycznego podczas stosowania diety o niskiej zawartości LCT, pod warunkiem, że MCT jest tolerowane.</b></p> <p>Dawkowanie: dawkę i rodzaj produktu powinien zawsze ustalić specjalista dietetyk w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta; podanie doustnie lub przez sondę nosowo-żołądkową/gastrostomijną.</p> <p>W czasie ciąży: konieczne postępowanie dietetyczne i regularna kontrola stanu pacjentki.</p> <p>Zalecane produkty, m.in.: <b>Monogen (84% MCT, 16% LCT)</b>, Low Fat Module (4,6% MCT, 89,1% LCT), MCT Oil (100% MCT), Liguigen (96,4% MCT), Lipistart (80% MCT, 20% LCT), MCT procal (99% MCT).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<b>van Calcar 2020</b> (aktualizacja wytycznych SERN/GMDI 2019) (USA) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili konfliktu interesów	<p><u>Wytyczne dot. deficytu VLCAD</u></p> <p>U wszystkich chorych należy stosować strategie zapobiegania stanom, które mogą prowadzić do dekompensacji metabolicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- regularnie spożywać posiłki (unikać okresów głodu), planować aktywność fizyczną zgodnie z możliwościami i zapewnić przed i podczas ćwiczeń zwiększoną podaż energii;</li> <li>- rozważyć założenie zgłębnika u chorych z ciężkim VLCAD, którzy mają problemy ze spożywaniem odpowiedniej ilości kalorii (i z tego powodu są często hospitalizowani);</li> <li>- odradza się stosowanie glukometrów do monitorowania stanu chorego, ponieważ hipoglikemia prawdopodobnie nie będzie głównym objawem;</li> <li>- opiekunowie powinni dysponować pisemną instrukcją postępowania w przypadku potrzeby pilnej pomocy medycznej</li> </ul> <p>(Rekomendacja: konsensus; zastosowanie kliniczne: konieczność).</p> <p>Podczas choroby należy dostosować dietę w zależności od nasilenia występujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u osób, które były bezobjawowe, ale u których pojawiły się komplikacje, należy ograniczyć podaż długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w zależności od nasilenia aktualnych objawów;</li> <li>- u osób z ostrą rabdomiolizą, należy podawać węglowodany (doustnie lub dożylnie) (rekomendacja: rzetelna; zastosowanie kliniczne: konieczność).</li> </ul> <p>Jeśli choroba ma łagodny przebieg (chory nie wymaga hospitalizacji) po konsultacji z zespołem medycznym, należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- często podawać napoje wysokowęglowodanowe (polimery glukozy lub proste/ złożone węglowodany), aby utrzymać normalne spożycie energii, w celu zapobiegania katabolizmowi;</li> <li>- skrócić czas między posiłkami, względem normalnego schematu (rekomendacja: słaba; zastosowanie kliniczne: konieczność).</li> </ul> <p><i>Rekomendacja na podstawie jakości dowodów:</i></p> <p><i>Silna – korzyści wyraźnie przewyższają szkody (lub szkody wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej); jakość potwierdzających dowodów: doskonała/ dobra (stopień I/ II); w niektórych określonych okolicznościach można sformułować silną rekomendację w oparciu o słabsze dowody, jeśli uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest niemożliwe, a spodziewane korzyści zdecydowanie przeważają nad szkodami;</i></p> <p><i>Rzetelna – korzyści przewyższają szkody (lub szkody przewyższają korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej), ale jakość dowodów jest niższa niż powyżej; w niektórych określonych okolicznościach można sformułować rekomendację w oparciu o słabsze dowody, jeśli uzyskanie dowodów wyższej jakości jest niemożliwe, a spodziewane korzyści przeważają nad szkodami;</i></p> <p><i>Słaba – jakość dowodów jest niska lub badania wykazują nieznaczną przewagę jednego podejścia nad drugim;</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Konsensus – opinia ekspertów (konsensus) potwierdza zalecenie, mimo że dostępne dowody nie przedstawiają spójnych wyników lub brakuje badań;</i></p> <p><i>Niedostateczne dowody – brak odpowiednich dowodów (z badań i praktyki klinicznej) i/lub niejasna równowaga między korzyściami a szkodami</i></p> <p><i>Zastosowanie kliniczne:</i></p> <p><i>Konieczność – rekomendacja powszechnie, bezwarunkowo akceptowana w populacji docelowej;</i></p> <p><i>Warunkowe – rekomendacja zawiera informację o ograniczeniu jej zastosowania</i></p>
<p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019</b> (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych</u></p> <p>W zaburzeniach oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych u noworodków może dojść do noworodkowej kwasicy mleczanowej z kardiomiopatią i hepatopatią.</p> <p><u>Leczenie dietetyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta niskotłuszczowa, wysokowęglowodanowa.</li> <li>• Monitorowanie stężenia niezbędnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi.</li> <li>• Unikanie pozostawiania na czczo. W ciągu dnia regularne spożywanie posiłków i ograniczanie głodu w nocy. U niemowląt w wieku &gt; 9–12 miesięcy można podawać przed snem surową skrobię kukurydzianą (1–1,5 g/kg) w celu prewencji nocnej hipoglikemii.</li> <li>• Z wyjątkiem niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych MCADD (w tym zaburzeniu MCT są przeciwwskazane), w pozostałych zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych można stosować trójglicerydy o średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (MCT), co prowadzi do obniżenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. W tych okolicznościach można sięgnąć po mieszanki bogate w MCT – Lipistart (Vitalfo), <b>Monogen (Nutricia)</b>, Portagen (Mead Johnson), Babilon pepti MCT (Nutricia), Humana MCT (Humana), MCT Peptide (SHS International), a także preparaty w postaci płynu będące czystymi MCT, jak np. Liquigen lub MCT Oil (SHS International).</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p><b>SERN i GMDI 2022</b> (Stany Zjednoczone i Świat)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dot. deficytu VLCAD</u></p> <p>Terapia niedoboru VLCAD zależy od stopnia niedoboru enzymu i zazwyczaj opiera się na ograniczeniu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie, suplementacji <b>średniołańcuchowych triglicerydów</b> 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 (<b>MCT</b>).</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 <b>MCT</b>, jeśli są przestrzegane odpowiednie środki ostrożności.</p> <p>Dzienne spożycie białka u osób z deficytem VLCAD powinno być wyższe niż to zalecane dla wieku. 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"> <li>• Przy ustalaniu diety należy dążyć do osiągnięcia odpowiedniego do wieku dziennego spożycia tłuszczów, jednak go nie przekraczać.</li> <li>• U osób z łagodną postacią deficytu VLCAD, nie ma potrzeby zamiany w diecie LCT na MCT, dopóki pacjent pozostaje asymptomatyczny.</li> <li>• U osób z umiarkowaną postacią deficytu VLCAD, spożycie LCT powinno wynosić 15-30% dziennego zapotrzebowania energetycznego w zależności od wieku, stopnia ciężkości choroby oraz historii klinicznej pacjenta.</li> <li>• U osób z ciężką postacią deficytu VLCAD, spożycie LCT powinno być ograniczone do 10-15% dziennego zapotrzebowania energetycznego w zależności od wieku, stopnia ciężkości choroby oraz historii klinicznej pacjenta.</li> <li>• Ograniczenie dziennego spożycia LCT poniżej 10% może nie przynieść dodatkowej korzyści klinicznej, nawet u osób z ciężkim fenotypem.</li> <li>• Po określeniu zapotrzebowania pacjenta na LCT należy dodać do diety suplementację MCT by pokryć całkowite zapotrzebowanie na tłuszcze.</li> </ul> <p>(siła dowodów: umiarkowana)</p> <p>Karmienie piersią powinno być podtrzymywane u dzieci z deficytem VLCAD z uwzględnieniem następujących wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U asymptomatycznych dzieci z łagodną postacią deficytu VLCAD dozwolone jest karmienie piersią bez suplementacji <b>MCT</b>, tak długo dopóki mleko kobiece pokrywa zapotrzebowanie energetyczne oraz przybieranie dziecka na masie jest prawidłowe.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci z umiarkowaną postacią deficytu VLCAD, bez objawów choroby mogą być karmione mlekiem kobiecym. Warto rozważyć suplementację środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego ubogimi w LCT i bogatymi w <b>MCT</b>.<sup>1</sup></li> <li>• U dzieci z ostrym deficytem VLCAD, u których nie występują objawy, podstawowym źródłem pożywienia powinny być preparaty medyczne ubogie w LCT i bogate w <b>MCT</b>.</li> <li>• 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 LCT i jednocześnie bogatych w <b>MCT</b>.</li> <li>• Jeśli karmienie piersią zostało przerwane podczas dekompensacji metabolicznej, należy rozważyć ponowne wprowadzenie karmienia piersią po ustabilizowaniu stanu dziecka oraz gdy mleko matki pokrywa zapotrzebowanie energetyczne dziecka.</li> </ul> <p>(siła zaleceń: konsensus ekspercki)</p> <p>Należy rozważyć, dostosowane do wieku i stopnia ciężkości choroby ograniczenie LCT 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aby uniknąć deficytów niezbędnych kwasów tłuszczowych u dzieci ograniczających spożycie LCT i suplementujących MCT wskazane jest przyjmowanie środków spożywczych zawierających kwas arachidonowy (ARA) i kwas dokozahexaenowy (DHA).</li> <li>• 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 <math>\alpha</math>-linolenowego (ALA).</li> <li>• Spożycie kwasu linolowego powinno stanowić 3–6% całkowitego zapotrzebowania energetycznego, a kwasu <math>\alpha</math>-linolenowego 0,5–1,2% całkowitej energii dla normalizacji profili niezbędnych kwasów tłuszczowych w osoczu lub czerwonych krwinkach.</li> <li>• Jeśli stężenie DHA w osoczu jest nieprawidłowe mimo modyfikacji diety, należy rozważyć suplementację DHA.</li> <li>• Jeśli suplementacja DHA jest niezbędna, zalecane dawki dla dzieci wynoszą 60 mg/dzień lub 100 mg/dzień w zależności od wieku.</li> </ul> <p>(siła zaleceń: umiarkowana)</p> <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>(siła zaleceń: konsensus ekspercki)</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Umiarkowana – grupa ekspertów jest przekonana, że korzyści przewyższają ryzyko (lub że ryzyko wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej), ale jakość dowodów nie jest tak silna (stopień II lub III)</i></p> <p><i>Konsensus ekspercki – opinie ekspertów (stopień IV) potwierdzają zalecenia zawarte w wytycznych, mimo że dostępne dowody naukowe nie dostarczają spójnych wyników lub brak jest badań kontrolowanych.</i></p>
<p><b>Spiekerkoetter 2009 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Milupa Metabolics</p>	<p><u>Zalecenia dietetyczne u pacjentów z deficytem MTP</u></p> <p>W przypadku pacjentów z deficytem MTP spożycie długołańcuchowych tłuszczów powinno być możliwie najniższe, zarówno u pacjentów bezobjawowych, jak i objawowych, aby zapobiec długotrwałym objawom neuropatycznym.</p> <p>U noworodków obowiązkowe wydaje się podawanie specjalnego preparatu dla niemowląt o niskiej zawartości LCT (długołańcuchowe trójglicerydy) i wysokiej zawartości MCT (mieszanka zawierająca MCT). Specjalna formuła zawierająca MCT (<b>Monogen</b> lub Basic-f Milupa + olej MCT) pokrywa wszystkie wymagania dietetyczne.</p> <p>Ze względu na dużą śmiertelność w pierwszych dniach i tygodniach życia, leczenie dietetyczne po wykryciu zaburzeń w badaniach przesiewowych u noworodków należy zasadniczo rozpocząć natychmiast po uzyskaniu wyników, nawet przed potwierdzeniem rozpoznania za pomocą analiz enzymatycznych lub molekularnych.</p> <p>Sugeruje się, że wraz z rozpoczęciem stosowania pokarmów stałych u pacjentów, zawartość długołańcuchowych tłuszczów w diecie powinna wynosić 25–30% całkowitej energii, z czego 20–25% stanowi MCT i 5–10% LCT.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>

Skróty: LCT – długołańcuchowe trójglicerydy (ang. *long chain triglyceride*); LCHAD – deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. *long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency*), MCT – średniołańcuchowe trójglicerydy (ang. *medium chain triglycerides*); MTP – VLCAD – deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Źródło: OT.4211.13.2021 MCT Oil, OT.4211.35.2021 Dojolvi (*triheptanoin*), OT.4211.5.2023 Lipistar

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumenty wytycznych. Rekomendacje brytyjskie BIMDG 2020, amerykańskie van Calcar 2020, SERN i GMDI 2019, polskie Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 i europejskie Spiekerkoetter 2009 zalecają w terapii zaburzeń oksydacji długołańcuchowych kwasów

tłuszczowych (deficyt LCHAD, deficyt VLCAD oraz deficyt MTP) ograniczenie podaży długołańcuchowych kwasów tłuszczów oraz stosowanie suplementacji MCT (średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe). Wśród specjalnych mieszanek zawierających MCT większość odnalezionych wytycznych (BIMDG 2020, Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, Spiekerkoetter 2009) wymienia m.in. preparat Monogen, do stosowania u pacjentów w ww. wskazaniach. W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego śsspż o zmodyfikowanej zawartości tłuszczów we wskazaniu naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Informacje te są zbieżne z zaleceniami przedstawionymi w poprzednim raporcie Agencji ws. śsspż Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD. W wytycznych klinicznych odnalezionych w 2019 roku również zalecono, aby ograniczyć przyjmowanie tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które częściowo powinny zostać zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe MCT. Natomiast u niemowląt należy stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT. Produkt Monogen wymieniono w wytycznych BIMDG 2013/2017, AKGE 2009 oraz EGE 2010. W ramach prac nad wcześniejszym raportem również nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego śsspż o zmodyfikowanej zawartości tłuszczów we wskazaniu naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 10 października 2023 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library:

- aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 15.06.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.6.2019. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu. Przedstawiono również dowody naukowe na podstawie raportu Agencji dla innego śsspz.

**Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>deficyt LCHAD,</li> <li>deficyt VLCAD,</li> <li>naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.</li> </ul>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen. W przypadku braku odnalezienia doniesień dotyczących produktu Monogen w ramach przeglądu z 2019 r. (OT.4311.6.2019 Monogen) oraz aktualnego, zdecydowano o włączaniu badań dotyczących innych mieszanek o zbliżonym składzie.	Nie zdefiniowano.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	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.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>serie przypadków i opisy przypadków.</li> </ul> Dopuszczano włączenie abstraktów konferencyjnych, jeśli w danym wskazaniu nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje poglądowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania,</li> <li>doniesienia konferencyjne,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

- przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen we wskazaniu deficyt MTP. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy.

**Tabela 4. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (nowe wskazanie)**

	<b>Kryterium włączenia badań</b>	<b>Kryterium wyłączenia badań</b>
<b>Populacja</b>	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>deficyt MTP.</li> </ul>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen. W przypadku braku odnalezienia doniesień dotyczących produktu Monogen zdecydowano o włączaniu badań dotyczących innych mieszanek o zbliżonym składzie.	Nie zdefiniowano.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	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.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>serie przypadków i opisy przypadków.</li> </ul> Dopuszczano włączenie abstraktów konferencyjnych, jeśli w danym wskazaniu nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacji poglądowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania,</li> <li>doniesienia konferencyjne,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonych wyszukiwań (tj. wyszukiwanie aktualizacyjne oraz wyszukiwanie dla nowego wskazania) odnaleziono:

- dla wskazania naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego:
  - opis przypadku, gdzie zastosowano preparat Monogen (Hasosa 2019);
  - opisy 2 przypadków pacjentów, u których zastosowano suplementację preparatami zawierającymi MCT (Prajapati 2022 oraz Khayat 2021), nie wskazano jakie preparaty MCT stosowali pacjenci;
  - badanie retrospektywne Niu 2021 dot. 9 pacjentów stosujących suplementację MCT, nie wskazano jakie preparaty MCT stosowali pacjenci;
  - badanie retrospektywne Prasad 2019 dot. 28 pacjentów stosujących suplementację MCT, nie wskazano jakie preparaty MCT stosowali pacjenci.
- dla wskazania deficyt MTP (nowe wskazanie):
  - opis przypadku pacjenta stosującego suplementację preparatem Monogen oraz Liquigen (Sivasubramaniam 2021 abst. konferencyjny);
  - badanie retrospektywne Spiekerkoetter 2009, w którym opisano 75 pacjentów z różnymi zaburzeniami przemiany kwasów tłuszczowych (23/38 pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnego trójfunkcyjnego kompleksu białkowego, w tej grupie uwzględniono pacjentów z deficytem MTP, LCHAD<sup>6</sup>, w tym 5 pacjentów stosowało suplementację MCT). Nie przedstawiono oddzielnie wyników dla pacjentów z deficytem MTP stosujących MCT, nie

<sup>6</sup>W publikacji wskazano, iż niedobór LCHAD jest klinicznie nierozróżnialny od ciężkiej postaci deficytu MTP, dlatego wyniki przedstawiono ogólnie.

wskazano również jakie produkty MCT stosowano w poszczególnych przypadkach, wśród wymienianych preparatów w badaniu znalazły się: Monogen oraz Milupa Basic-f.

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych badań dot. stosowania sśspz Monogen w pozostałych wskazaniach, tj. deficyt VLCAD i deficyt LCHAD.

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 5. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Wyniki
<b>Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego (aktualizacja)</b>		
<p><b>Hasosah 2019</b>  <u>Źródło</u>  <u>finansowania:</u>            Brak informacji  <u>Konflikt interesów:</u>            Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku  <b>Populacja:</b> 5-miesięczny chłopiec z wrodzoną naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego  <b>Interwencja:</b> suplementacja preparatem MCT Monogen, dieta niskotłuszczowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dziecko przyjęte do szpitala w maju 2016 r., od 1 miesiąca życia występująca przewlekła biegunka i poważny brak prawidłowego rozwoju (masa ciała oraz wzrost poniżej normy). Wyniki badań laboratoryjnych wykazały obniżony poziom hemoglobiny oraz albumin we krwi. Ezofagoscopia wykazała obrzęk błony śluzowej dwunastnicy oraz białe plamy, a badanie histopatologiczne dwunastnicy poszerzone naczynia limfatyczne w obrębie blaszki właściwej błony śluzowej. W stolcu ujawniono podwyższony poziom alfa-1-antytrypsyny. Rozpoznano wrodzoną naczyniakowatość limfatyczną jelita cienkiego.</li> <li>U dziecka rozpoczęto dietę opartą na MCT (<b>podawano preparat Monogen</b>) i ograniczono spożycie tłuszczu. Zaznaczono konieczność stosowania ww. diety trwale ze względu na to, iż objawy kliniczne i biochemiczne choroby pojawiają się ponownie po odstawieniu diety niskotłuszczowej. U dziecka po 3 miesiącach od zastosowanej terapii dietetycznej stwierdzono wzrost masy ciała, ustąpienie biegunki, wyniki badań laboratoryjnych (albumina w surowicy i alfa-1-antytrypsyna w kale) uległy normalizacji.</li> </ul>
<p><b>Prajapati 2022</b>  <u>Źródło</u>  <u>finansowania:</u>            Brak informacji  <u>Konflikt interesów:</u>            Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku  <b>Populacja:</b> 3-letnia dziewczynka z wrodzoną limfangiektazją jelitową (inaczej choroba Waldmanna, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego).  <b>Interwencja:</b> suplementacja preparatem MCT, wlew albumin, furosemid, witaminy, żelazo doustne, suplementacja wapnia, dieta niskotłuszczowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dziecko zostało przyjęte na oddział pediatrii z powodu wzdęć brzucha od 1 miesiąca oraz obrzęku obustronnego kończyn od 3 dni. Na podstawie wywiadu i badań klinicznych (m.in. anemia, niski poziom żelaza i witaminy D, umiarkowane wodobrzusze, klasycznie wyglądające białe plamy w dwunastnicy oraz poszerzone naczynia limfatyczne w błonie śluzowej ściany przewodu pokarmowego) postawiono rozpoznanie wrodzonej naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego.</li> <li>Dziecku podawano wlew albuminy ludzkiej jako uzupełnienie białka (w dawce 1 g/kg, 75 ml przez 3 godziny raz dziennie przez 3 dni) z furosemidem, multiwitaminami, w tym witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach, żelazem doustnym (syrop żelazofoliowy 4 mg/kg/dzień), suplementacją wapnia (syrop calvit w dawce 40 mg/kg/dzień) oraz <b>suplementacją MCT</b> (trójglicerydy o średniej długości łańcucha).</li> <li>Pacjentka zareagowała na leczenie, stopniowo stabilizując się i poprawiając stan kliniczny.</li> <li>Została wypisana ze szpitala do domu w trzecim tygodniu od przyjęcia z zaleceniem stosowania diety bogatej w białko, diety niskotłuszczowej oraz suplementacji MCT (przez całe życie).</li> </ul>
<p><b>Khayat 2021</b>  <u>Źródło</u>  <u>finansowania:</u>            Brak zewnętrznego źródła  <u>Konflikt interesów:</u>            Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku  <b>Populacja:</b> 4-letni chłopiec z wrodzoną naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego  <b>Interwencja:</b> suplementacja preparatem MCT, dieta niskotłuszczowa z dużą podażą białka</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dziecko zostało przyjęte do poradni ambulatoryjnej z powodu obrzęku lewej stopy i biegunki. Obrzęk stopy wystąpił pierwszy raz w wieku 4-miesięcy, objawy pojawiały się i znikwały. U dziecka przed przyjęciem do poradni pojawiła się biegunka, która nasilała się po spożyciu diety zawierającej tłuszcz.</li> <li>Odnotowano niską zawartość tkanki tłuszczowej podskórnej w okolicach twarzy i ramion oraz łagodne wodobrzusze. Na podstawie wywiadu i badań klinicznych, biochemicznych, endoskopowych i histologicznych (niski poziom albumin, białka w moczu, IgA, IgM, endoscopia górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego wykazała klasycznie wyglądające białe plamy w dwunastnicy, a badanie histopatologiczne poszerzone naczynia limfatyczne w podśluzowej ścianie przewodu pokarmowego) postawiono rozpoznanie wrodzonej naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego.</li> <li>U pacjenta rozpoczęto stosowanie diety wysokobiałkowej o minimalnej zawartości tłuszczu wraz z <b>suplementacją preparatem o wysokiej zawartości MCT</b>.</li> <li>Stan kliniczny dziecka poprawił się, ustąpiła biegunka, zwiększyła się ilość podskórnej tkanki tłuszczowej, ustąpiło wodobrzusze oraz zmniejszył się obrzęk stopy.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p><b>Niu 2021</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego źródła <u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p><b>Typ badania:</b> analiza retrospektywna na podstawie dokumentacji medycznej <b>Populacja:</b> 10 pacjentów z wrodzoną naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego przyjętych do szpitala w Chinach w okresie od czerwca 2006 r. do września 2017 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni wiek pacjentów podczas diagnozy: 5,5 roku (66 miesięcy (przedział: 14-144 mies.)).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U 8 pacjentów występowały objawy tj. obrzęki, biegunka. Natomiast u 9 pacjentów wystąpiły objawy wzdętego brzucha. Masa ciała była poniżej normy u 6 pacjentów. U 90% pacjentów stwierdzono hipogammaglobulinemię oraz hypoalbuminemię, u 50% limfopenię, a u 45% (4/9) niedobór wapnia. U wszystkich pacjentów stwierdzono zmiany w badaniu endoskopowym przewodu pokarmowego.</li> <li>• U 8 pacjentów zastosowano dietę z <b>suplementacją MCT</b> oraz dodatkowo wlewy albumin u 50%. Stan kliniczny dzieci uległ poprawie, w tym odnotowano poprawę stanu odżywienia. U jednego pacjenta możliwe było zastosowanie zwykłej diety, ze względu na brak objawów żołądkowo-jelitowych.</li> </ul> <p>W publikacji podkreślono, że po zdiagnozowaniu naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego należy u pacjenta zastosować dietę z <b>suplementacją MCT</b>.</p>
<p><b>Prasad 2019</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego źródła <u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p><b>Typ badania:</b> analiza retrospektywna na podstawie dokumentacji medycznej <b>Populacja:</b> 28 pacjentów (16 chłopców) z wrodzoną naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego zdiagnozowanych w latach 2007-2017 na oddziale pediatrycznym gastroenterologii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni wiek pacjentów podczas diagnozy: 8 lat (przedział: 1-18 lat.). Średni wiek pojawienia się objawów 12 miesięcy (przedział: 1-192 mies.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Najczęściej występującymi objawami choroby u pacjentów były obrzęk kończyn dolnych (93%), przewlekła biegunka (u 22/28 (79%), duże, uogólnione obrzęki ciała (64%), wodobrzusze (64%), anemia (25%). U 82% pacjentów stwierdzono hipoproteinemię i hypoalbuminemię. Rozpoznanie wrodzonej naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego potwierdzono badaniami endoskopowymi.</li> <li>• U wszystkich pacjentów zastosowano terapię dietetyczną: dieta wysokobiałkowa (1,5–3,0 g/kg/dzień) i niskotłuszczowa (~15–20% całkowitej podaży energetycznej, z czego około 60% pochodziło z trójglicerydów średniołańcuchowych (MCT)) i reszta z długołańcuchowych trójglicerydów, które dostarczały niezbędnych kwasów tłuszczowych). Stosowano specjalne <b>formuły i olej MCT</b> w ramach suplementacji. Wszyscy pacjenci przyjmowali również wapń i witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Ponadto u 13/18 ze stwierdzonym wodobrzuszem przeprowadzono paracentezę (nakłucie jamy otrzewnej) i u 11/18 podano wlew albumin.</li> <li>• U 6/28 pacjentów nie uzyskano poprawy po terapii dietetycznej i zaczęto stosować oktreatyd. U 24 pacjentów odnotowano poprawę podczas średnio 39 mies. (przedział: 6-120 mies.) obserwacji, 4 pacjentów utracono podczas obserwacji, a jeden zmarł. U 8 pacjentów nastąpił nawrót i wymagali ponownej hospitalizacji, wśród przyczyn podano nieprzestęganie zaleceń dietetycznych (6 pacjentów) oraz powikłania (2 pacjentów).</li> </ul>
<b>Deficyt MTP (nowe wskazanie)</b>		
<p><b>Sivasubramaniam 2021</b> (abst. konf) <u>Źródło finansowania:</u> Brak inf. <u>Konflikt interesów:</u> Brak inf.</p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku <b>Populacja:</b> 3 miesięczny chłopiec z deficytem MTP</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dziecko przyjęte do szpitala na oddział intensywnej terapii ze względu na zasłabnięcie, wykazano kwasicę metaboliczną (pH 6,6, poziom mleczanów 9,1) i ciężką kardiomiopatię rozstrzeniową (frakcja wyrzutowa 15%). Dziecko zostało zaintubowane i wentylowane, podano trzy wlewy leku działającego inotropowo.</li> <li>• Odnotowane zwiększone stężenie kwasu dikarboksylogowego w moczu i występowanie przedporodowego zespołu HELLP w wywiadzie sugerowały zaburzenie utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, dlatego przed potwierdzeniem diagnozy na podstawie badań genetycznych wprowadzono dojelitowe karmienie preparatami <b>MCT Monogen</b> i Liquigen.</li> <li>• Po 69-dniowym leczeniu na OIOM-ie, pacjent rozwijał się prawidłowo w domu, odnotowano jedynie łagodne zaburzenia czynności serca. Autorzy publikacji wskazali, że u pacjentów z deficytem MTP konieczne jest ograniczenie spożycia egzogennych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, aby zapobiec gromadzeniu się toksycznych produktów β-oksydacji.</li> </ul>
<p><b>Spiekerkoetter 2009</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak inf. <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p><b>Typ badania:</b> badanie retrospektywne <b>Populacja:</b> 6 pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnego trójfunkcyjnego kompleksu białkowego (TFP), w tej grupie uwzględniono pacjentów z deficytem MTP, LCHAD oraz LKAT, 5/6 stosujących suplementację MCT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U 3/5 pacjentów ograniczono spożycie tłuszczów długołańcuchowych, u 5/6 pacjentów zastosowano uzupełnienie diety preparatem MCT. Wszyscy pacjenci otrzymywali dodatkową dawkę węglowodanów (dieta hiperkaloryczna), u 2/4 pacjentów zastosowano ciągłe karmienie nocne przez sondę nosowo-żołądkową.</li> <li>• Utrzymującą się lub tymczasową miopatię zaobserwowano u 11/17 (65%) pacjentów z zaburzeniami TFP, stosujących się do zaleceń terapeutycznych. U 3/14 (21%) pacjentów z zaburzeniami TFP (w tym LCHAD) rozwinęła się neuropatia obwodowa, a u 6/14 (43%) retinopatia. U 11/17 pacjentów z zaburzeniami TFP, miopatia związana była z gorączką i u 9 pacjentów z wysiłkiem fizycznym.</li> </ul>

Skróty: MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe

## Poprzednia ocena Agencji

### Monogen we wskazaniach: deficyt VLCAD, deficyt LCHAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

W poprzednim raporcie Agencji nr OT.4311.6.2019 Monogen<sup>7</sup> dla wskazań: deficyt VLCAD i LCHAD odnaleziono badanie MacDonald 2018 (otwarte badanie I fazy), w którym u 5 dzieci (2 z deficytem VLCAD, 1 z LCHAD oraz 2 z deficytem CACT) zastosowano preparaty: Monogen (przez 7 dni), następnie Lipistart (przez 7 dni) i ponownie Monogen (przez 7 dni). W badaniu nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy dwoma produktami w zakresie jakichkolwiek pomiarów biochemicznych, nie odnotowano również nieprawidłowości w zapisie EEG u żadnego z pacjentów.

W ramach raportu nie odnaleziono natomiast badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Monogen we wskazaniu naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

## Inne oceny Agencji

### Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

Stosowanie preparatów zawierających MCT w przebiegu naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego było przedmiotem oceny Agencji również w ramach raportu nr OT.4311.1.2020 Liquigen<sup>8</sup>. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2020<sup>9</sup> oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 26/2020<sup>10</sup> w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

W raporcie odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (Desai 2009 i Alshikho 2016), opisujące stosowanie MCT w omawianym wskazaniu.

#### Desai 2009

W wyniku przeglądu literatury odnaleziono opisy 55 przypadków, z czego 27 dotyczyło pacjentów leczonych MCT (grupa A), a 28 – pacjentów, u których nie stosowano MCT (grupa B). U pacjentów w grupie A u 63% (17/27) chorych osiągnięto całkowite ustąpienie objawów choroby w porównaniu z 36% (10/28) pacjentów w grupie B. Śmiertelność wyniosła 4% (1/27) w grupie A oraz 18% (5/28) w grupie B. Autorzy nie wskazali, jakie produkty MCT stosowano w poszczególnych przypadkach, ani jaki był czas ich stosowania oraz przyjęte dawkowanie.

#### Alshikho 2016

W ramach badania odnaleziono opisy 188 przypadków pacjentów z naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego. Na podstawie ich analizy autorzy publikacji wskazują, że dieta niskotłuszczowa, lekkie ćwiczenia fizyczne, masaże oraz MCT (takie jak oleje kokosowy i palmowy), mogą pomóc w zapobieganiu pogłębianiu się obrzęków u pacjentów z naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego. Wskazano, że MCT zapobiegają utracie białka z organizmu, a także pomagają wzmocnić układ odpornościowy. Autorzy przeglądu nie wskazują, jaki był czas stosowania MCT oraz jego dawkowanie w odnalezionych opisach przypadków.

Źródło: OT.4311.1.2020 Liquigen

<sup>7</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6015-78-2019-zlc>

<sup>8</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6510-2-2020-zlc>

<sup>9</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz)

<sup>10</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/002/REK/RP\\_26\\_2020\\_Liquigen.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/002/REK/RP_26_2020_Liquigen.pdf)



### 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie ulotki Monogen

Produkt należy stosować pod nadzorem lekarza.

Produkt jest odpowiedni dla dzieci od 1. roku życia, jako uzupełnienie diety. Może być stosowany doustnie lub przez sondę. Nie należy podawać preparatu pozajelitowo.

### 3.5. Ograniczenia badań i analizy

W ramach aktualizacji przeglądu odnaleziono jedynie jeden opis przypadku pacjenta stosującego preparat Monogen z rozpoznaniem naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego (Hasosa 2019). W pozostałych odnalezionych publikacjach (Prajapati 2022 oraz Khayat 2021, Niu 2021, Prasad 2019) nie wskazano, jakie preparaty MCT stosowali pacjenci. Ponadto nie odnaleziono w ramach aktualizacji wyszukiwania badań odnoszących się do pozostałych wskazań, tj. deficytu VLCAD i deficytu LCHAD.

Dla wskazania niewymienionego w poprzednim zleceniu MZ, t.j. deficytu MTP, odnaleziono opis przypadku pacjenta stosującego suplementację preparatem Monogen oraz Liquigen (Sivasubramaniam 2021 abst. konferencyjny). W odnalezionym dodatkowo badaniu retrospektywnym Spiekerkoetter 2009 włączono pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnego trójfunkcyjnego kompleksu białkowego, w tej grupie uwzględniono pacjentów z deficytem MTP, LCHAD, w tym jedynie 5 pacjentów stosowało suplementację MCT. Nie przedstawiono jednak oddzielnie wyników dla pacjentów z deficytem MTP stosujących MCT, nie wskazano również jakie produkty MCT stosowano w poszczególnych przypadkach.

Odnalezione dowody naukowe są niskiej jakości. Warto zauważyć, iż produkt Monogen jest przede wszystkim stosowany w chorobach rzadkich, co w znacznym stopniu utrudnia przeprowadzenie badań klinicznych dot. stosowania tego typu produktu. Ponadto wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w związku z powyższym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano 3 opinie od ekspertów klinicznych: dr n. med. Joanny Taybert, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultant Krajowej w dz. pediatrii metabolicznej oraz prof. dr hab. n. med. Anny Szaflarskiej-Popławskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dz. gastroenterologii dziecięcej, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 6. Liczebność populacji według stanowisk ekspertów klinicznych**

Pytanie	Wskazanie	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowej w dz. pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Anna Szaflarska-Popławska Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii dziecięcej
<b>Obecna liczba chorych w Polsce</b>	<i>Deficyt LCHAD</i>	<i>Ok. 50</i>	<i>?</i>	<i>nd</i>
	<i>Deficyt VLCAD</i>	<i>Ok. 50</i>	<i>?</i>	
	<i>Deficyt MTP</i>	<i>3-5</i>	<i>?</i>	
	<i>Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego*</i>	<i>-</i>	<i>Nie dotyczy, bo to nie jest wrodzona wada metabolizmu</i>	<i>Nieznana (choroba z grupy rzadkich, w literaturze dostępnych jest kilkadziesiąt opisów przypadków pediatrycznych i 49 przypadków dorosłych na świecie)</i>
<b>Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce</b>	<i>Deficyt LCHAD</i>	<i>Ok. 5-7</i>	<i>Średnio 3-5</i>	<i>nd</i>
	<i>Deficyt VLCAD</i>	<i>Ok. 5-7</i>	<i>Średnio 5-7</i>	
	<i>Deficyt MTP</i>	<i>0-2</i>	<i>Średnio 1-2</i>	
	<i>Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego*</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>Nieznana</i>
<b>Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego</b>	<i>Deficyt LCHAD</i>	<i>80-100%</i>	<i>Do 100% noworozpoznanych</i>	<i>nd</i>
	<i>Deficyt VLCAD</i>	<i>30-50%</i>	<i>Do 100% noworozpoznanych</i>	
	<i>Deficyt MTP</i>	<i>80-100%</i>	<i>Do 100% noworozpoznanych</i>	
	<i>Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego*</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>Nieznana</i>
<b>Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi</b>		<i>Szacunki własne</i>	<i>Szacunki własne</i>	<i>Brak danych</i>

\* Uwaga dr. n. med. Joanny Taybert: wymienione choroby nie stanowią jednorodnej grupy stanów chorobowych (...) z tej grupy do wrodzonych zaburzeń metabolizmu spalania tłuszczów należą: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD i deficyt MTP – pacjenci z tymi chorobami pozostają pod opieką lekarzy pediatrii metabolicznej. Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego należy do problemów gastroenterologii i pod opieką tych specjalistów pozostają pacjenci. (...) moje odpowiedzi dot. zaburzeń z grupy: deficyt LCHAD, VLCAD, MTP.

Dr. n. med. Joanna Taybert w opinii dotyczącej Monogenu wskazała, że *liczba pacjentów leczonych z użyciem tego preparatu zmienia się ze względu na zmienną liczbę urodzeń i rozpoznaj w każdym roku oraz wiek pacjentów. Preparat ten stosowany jest i noworodków, niemowląt i dzieci młodszych, u dzieci starszych wg potrzeb tj. indywidualnego sposobu zbilansowania diety lub sposobu karmienia (np. przez gastrostomię). Preparat Monogen dotychczas był dostępny w Polsce jedynie w ramach importu docelowego, a refundowany również w ramach tej procedury po indywidualnym wnioskowaniu pacjenta/opiekuna. Aktualna liczba pacjentów z całego kraju z rozpoznaniem jw. zakwalifikowanych przez lekarzy prowadzących do terapii Monogenem jest znana Ministrowi Zdrowia.*

**Tabela 7. Stanowiska ekspertów klinicznych**

Pytanie	Wskazanie	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Anna Szaflarska-Popławska Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii dziecięcej
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne, we wskazaniu:</b>	Deficyt LCHAD Deficyt VLCAD Deficyt MTP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Monogen – terapia z wyboru (100%) w deficycie LCHAD i MTP zwłaszcza noworodki i małe niemowlęta</i></li> <li>• <i>Bebilon Pepti MCT z podażą oleju MCT – starsze niemowlęta i dzieci z dodatkowo rozpoznaną alergią na białko mleka krowiego (10-15%), zagraża zbyt dużą podażą tłuszczów długołańcuchowych)</i></li> <li>• <i>Lipistart – część (ok. 50%) pacjentów z deficytem VLCAD, rzadziej z def. LCHAD zawiera większą niż Monogen podaż kamityny;</i></li> <li>• <i>Humana MCT z podażą oleju MCT – starsze niemowlęta i dzieci, zagraża zbyt dużą podażą tłuszczów długołańcuchowych (20%);</i></li> <li>• <i>Dieta oparta o produkty beztłuszczowe (w tym preparat Basic-I) i skrajnie niskotłuszczowe z podażą tłuszczów MCT (np. olej MCT, MCT procal) – dzieci starsze, młodzież, dorośli (100%)</i></li> <li>• <i>Brak aktywnego leczenia z użyciem preparatów MCT – część pacjentów bezobjawowych z deficytem VLCAD rozpoznanych w starszym wieku np. podczas diagnostyki członków rodziny chorego dziecka (15%).</i></li> </ul>	<p><i>Lipistar – do 100% roworozpoznanych.</i></p> <p><i>Lipistart to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, do stosowania w zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zaburzeniach wchłaniania tłuszczów oraz w przejściowych zaburzeniach wymagających włączenia wysokiego udziału MCT i niskiego LCT do diety, u niemowląt i dzieci do 10 roku życia.</i></p> <p><i>Lipistart jest zbilansowanym preparatem, kompletnym w żywieniu niemowląt a u dzieci starszych spełniającym rolę uzupełniającą dietę oraz umożliwiającym realizację właściwej podaży w ciągu nocy lub w czasie infekcji czy stanów dekompensacji metabolicznej. Różni się od preparatu Monogen m.in. zawartością kamityny. Może być stosowany wymiennie, wybór podyktowany tolerancją przez pacjenta.</i></p>	Nd

Pytanie	Wskazanie	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Anna Szaflarska-Popławska Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii dziecięcej
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b>		<i>Przedłużające się procedury uzyskania zgody w ramach importu docelowego i zgody na refundację, a następnie przedłużające się procedury apteczne do wydania preparatu pacjentowi, co zagraża brakiem ciągłości.</i>	<i>Uciążliwość procedury sprowadzania preparatu na wniosek o import docelowy. Ryzyko przerwy w utrzymaniu ciągłości zalecanego leczenia dietetycznego.</i>	<i>Wrodzona naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego jest schorzeniem bardzo rzadkim i poza pojedynczymi przypadkami polskich pacjentów opisanymi w piśmiennictwie brak danych na temat aktualnie dostępnych i stosowanych metod ich leczenia.</i>
<b>Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?</b>		<i>Przedłużające się procedury uzyskania zgody w ramach importu docelowego i zgody na refundację, a następnie przedłużające się procedury apteczne do wydania preparatu pacjentowi, co zagraża brakiem ciągłości.</i>	<i>Uciążliwość procedury sprowadzania preparatu na wniosek o import docelowy. Ryzyko przerwy w utrzymaniu ciągłości zalecanego leczenia dietetycznego. Rozwiązaniem tego problemu byłaby rejestracja preparatu.</i>	<i>Monogen jest preparatem żywieniowym, którego podstawową modyfikacją jest prawie całkowite zastąpienie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LCT kwasami tłuszczowymi średniołańcuchowymi MCT, które wchłaniają się bezpośrednio do układu żyły wrotnej z ominięciem jelitowego układu limfatycznego, co prowadzi do zmniejszenia ciśnienia w układzie limfatycznym i zmniejszenia jelitowej utraty białka, a w konsekwencji ustąpienia podstawowych objawów wrodzonej naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego, a więc obrzęków i przesieków do jam ciała.</i>  <i>Długotrwałe stosowanie preparatów żywieniowych jest niezbędne do utrzymania efektów leczenia i jak wskazują dane z piśmiennictwa angielskiego (Journal of Paediatrics and Child Health 2020, 56, 1719-23<sup>11</sup>) postępowanie takie jest nie tylko skuteczne, ale i bezpieczne, a więc pozbawione działań ubocznych. Postępowanie dietetyczne powinno być stosowane przez całe życie.</i>
<b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?</b>		<i>Nie przewiduję, o ile pacjenci będą pozostawali pod opieką wyspecjalizowanych zespołów terapeutycznych ośrodków medycyny metabolicznej – tam do leczenia będą kwalifikowani i tam leczenie będzie monitorowane.</i>	<i>Nie widzę takowych.</i>	<i>Pewne rozpoznanie wrodzonej naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego wymaga wykonania endoskopowej biopsji jelita cienkiego i stwierdzenia uogólnionego poszerzenia jelitowych naczyń limfatycznych.</i>

<sup>11</sup> Lopez et al., Primary intestinal lymphangiectasia in children: A review. Journal of Paediatrics and Child Health, 2020, doi:10.1111/jpc.14837

Pytanie	Wskazanie	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Anna Szaflarska-Popławska Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii dziecięcej
				Zastosowanie preparatu powinno być ograniczone tylko do pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem choroby.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		<p>Deficyt LCHAD, deficyt VLCAD (u części pacjentów) i deficyt MTP są wrodzonymi rzadkimi wadami metabolizmu spalania tłuszczów o długich lub bardzo długich łańcuchach. Takie tłuszcze są typowymi tłuszczami diety europejskiej, jak również podstawowym tłuszczem pokarmu kobiecego i odpowiadających mu typowych/powszechnych preparatów mlekozastępczych. Postawienie rozpoznania (a nawet podejrzenie takiego zaburzenia) stanowi wskazanie do odstawienia podaży tych tłuszczów i włączenia maksymalnej możliwej do uzyskania podaży tłuszczów średniołańcuchowych.</p> <p>Choroby te stanowią unikalną sytuację, gdy pokarm matki jest dla dziecka z chorobą jw. źródłem szkodliwych substancji.</p> <p>Monogen ze względu na znaczną zawartość tłuszczów MCT i zbilansowany skład stanowi optymalny preparat dla tych chorych, zwłaszcza dla noworodków i niemowląt karmionych dietą płynną bez możliwości podaży pokarmów beztłuszczowych z uzupełnieniem podaży MCT w postaci oleju MCT. Dla dzieci nieco starszych stanowi bezpieczne źródło kalorii (w tym tłuszczów) w stanach zagrożenia lub wystąpienia dekompensacji metabolicznej. Preparat ten jest wzbogacony o witaminy i minerały niezbędne dla prawidłowego rozwoju dziecka, przez co stanowi preparat stosowany w monoterapii u młodszych pacjentów. Tak więc Monogen w leczeniu pacjentów z tymi chorobami stanowi technologię umożliwiającą uzyskanie wyrównania metabolicznego, co prowadzi do poprawy ich jakości życia i rokowania na przyszłość. Na rynku polskim brak jest preparatu odpowiadającego (podobnego lub lepszego) swoim składem preparatowi Monogen.</p>	Nie widzę takowych.	Biorąc pod uwagę patomechanizm wrodzonej naczyniakowości limfatycznej jelita cienkiego korzyść terapeutyczna z zastosowaniem preparatu, w którym kwasy tłuszczowe LCT są zastąpione przez MCT (tak jak w preparacie Monogen) powinna dotyczyć w podobnym stopniu wszystkich pacjentów.

Pytanie	Wskazanie	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Anna Szaflarska-Popławska Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii dziecięcej
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci z rozpoznaniem deficytu LCHAD, deficytu VLCAD, deficytu MTP z nietolerancją preparatu wnioskowanego np. wynikającą ze współistniejącej nietolerancji białek mleka krowiego u danego indywidualnego pacjenta.</i>	<i>Pacjenci z ww. chorobami oraz jednocześnie z alergią na białka mleka krowiego (jako chorobą towarzyszącą).</i>		

W swoim stanowisku dr n. med. Joanna Taybert wskazała również, że wymienione choroby (deficyty: LCHAD, VLCAD, MTP) są wrodzonymi wadami metabolizmu, w stanach katabolizmu zagrażają wystąpieniem dekompensacji metabolicznej przebiegającej m.in. z encefalopatią, hepatopatią z możliwością pozostawienia wtórnych powikłań jw. Wystąpienie dekompensacji metabolicznej lub stanu zagrażającego jej wystąpieniem wymaga intensywnego leczenia (w tym leki podawane dożylnie) w warunkach hospitalizacji. Postępowanie profilaktyczne dekompensacji i monitorowanie metaboliczne obejmuje wszystkich pacjentów z deficytem LCHAD, VLCAD, MTP. W szczególności deficyt LCHAD i deficyt MTP są chorobami przewlekłymi o zmiennej manifestacji: od postaci skąpoobjawowych, poprzez postacie z częstymi dekompensacjami metabolicznymi lub z rozwojem ciężkich powikłań narządowych (w tym zaburzeń rytmu serca prowadzących do jego zatrzymania, kardiomiopatii z niewydolnością serca, retinopatii barwnikowej prowadzącej do ślepoty, polineuropatii prowadzącej do utraty możliwości chodzenia). Przewlekłe postępowanie dietetyczne w przypadku deficytu VLCAD obejmuje przede wszystkim pacjentów objawowych.

Prof. dr hab. n. med. Anna Szaflarska-Popławska, Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii dziecięcej w odniesieniu do wskazania naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego podkreśliła również, że w literaturze dostępnej konsultantowi opisano jedynie 1 przypadek dziecka<sup>12</sup> i 1 przypadek osoby dorosłej<sup>13</sup> z wrodzoną naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego leczonych w Polsce. Przedstawione w piśmiennictwie dziecko leczone było żywieniowo z zastosowaniem mieszanki Monogen w ramach importu docelowego, pacjent dorosły leczony był w programie domowego żywienia parenteralnego. Dane z piśmiennictwa anglojęzycznego wskazują na zasadność leczenia pacjenta z wrodzoną naczyniakowatością limfatyczną przy użyciu diety z zastąpieniem tłuszczów długocząsteczkowych (LCT) tłuszczami średniocząsteczkowymi (MCT), dodatkowo zastosowanie suplementacji białka i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Leczenie to jest uważane za postępowanie z wyboru, jakie powinno być zastosowane w wymienionym schorzeniu<sup>14</sup>.

Pani profesor wskazała także, że w Polsce dostępne są preparaty żywieniowe ze zwiększoną zawartością MCT np. Babilon Pepti MCT, jednak zawartość MCT w tych preparatach wynosi maksymalnie 50% ogółu kwasów tłuszczowych. W preparacie Monogen zawartość MCT w ogólnej ilości kwasów tłuszczowych wynosi prawie 84%, a więc jest optymalniejsza i najpewniej skuteczniejsza w zmniejszeniu jelitowej utraty białka, co z kolei odpowiada za objawy kliniczne w tym schorzeniu. (...) terapia żywieniowa z zastosowaniem preparatów specjalnego przeznaczenia, w których kwasy tłuszczowe LCT zamieniono na MCT u dzieci z wrodzoną naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego wydaje się skuteczna (poprawa w zakresie objawów klinicznych, uzyskanie prawidłowych parametrów rozwojowych) oraz bezpieczna (pozbawiona działań ubocznych), a łamanie zaleceń dietetycznych prowadzi do nawrotu objawów klinicznych i nieprawidłowości laboratoryjnych.

<sup>12</sup> Rybak A, I in. Wrodzony zespół naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego – opis przypadku. Standardy medyczne/Pediatrics 2009, 6:28691 <https://www.standardy.pl/artykuly/id/433>

<sup>13</sup> Mańkowska-Wierzbicka D. et al., Home parenteral nutrition a life-saving therapy in a primary intestinal lymphangiectasia patient affecting the entire GI tract – 3 year follow-up case report, Ann Med Surg, 2021, doi: 10.1016/j.amsu.2021.102483, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8209671/>

<sup>14</sup> Lopez et al., Primary intestinal lymphangiectasia in children: A review. Journal of Paediatrics and Child Health, 2020, doi:10.1111/jpc.14837

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.995.2023.1.KB z dnia 19.09.2023 r.) w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. wydano łącznie 91 zgód na refundację produktu Monogen dla 34 pacjentów ze wskazaniami deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 2,16 mln zł (sprowadzono 4 278 opak.). Wśród innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego ww. wskazaniach wymieniono MCT Oil, MCT Procal, Lipistart, Liquigen, SOS, Milupa Basic F, DocOmega, Paediatric Seravit, Complete Amino, Acid Mix. Produkt Monogen w nowo ocenianym wskazaniu tj. deficyt MTP sprowadzono w ramach importu docelowego dla jednego pacjenta – zrefundowano 143 opakowania na kwotę 72 347,99 zł. Wśród innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego we wskazaniu deficyt MTP wymieniono MCT Oil oraz MCT Procal (szczegóły: rozdz. 1.1).

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 505,93 zł za puszkę 400 g. Wg danych przekazanych wraz ze zleceniem MZ w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. wydano zgody na refundację produktu Monogen dla 35 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 2,24 mln zł.

Ze względu na to, że oceniany śsspż stosowany jest jako uzupełnienie diety u dzieci w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego, przy czym brak jest ww. danych w polskiej populacji pacjentów, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii. Ekspertka dr. Joanna Taybert również podkreśliła, że *zapotrzebowanie na preparat zależne jest od wieku, masy ciała, indywidualnego przebiegu choroby (stan wyrównania metabolicznego, w tym konieczności intensyfikacji leczenia wobec wystąpienia lub zagrożenia wystąpieniem dekompensacji metabolicznej) oraz od indywidualnej tolerancji preparatu*, co przekłada się na obarczenie błędem ewentualnych oszacowań kosztów terapii. Z tego względu na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ poglądowo oszacowano średnią liczbę opakowań produktu Monogen przypadającą na jednego pacjenta rocznie oraz średni roczny koszt stosowania produktu Monogenu u jednego pacjenta w danym wskazaniu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Średni koszt stosowania produktu Monogen oraz liczba opakowań przypadająca na jednego pacjenta na podstawie danych udostępnionych przez MZ**

Produkt	Wskazanie	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach*	Liczba sprowadzonych opakowań*	Liczba opakowań przypadająca na pacjenta*	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta rocznie	Średni koszt roczny terapii jednego pacjenta[zł]
Monogen, proszek, puszka 400 g	Deficyt LCHAD	24	2 901	121	73	36 692,57
	Deficyt VLCAD	9	1 287	143	86	43 408,79
	Deficyt MTP	1	143	143	86	43 408,79
	Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego	1	90	90	54	27 320,22
	<b>Razem</b>	35	4 421	126	-	-

\* dotyczy danych z okresu od stycznia 2022 – sierpnia 2023

Dodatkowo przeprowadzono oszacowania średnich rocznych kosztów stosowania produktu Monogen z uwzględnieniem liczebności populacji we wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ (przy przyjęciu średniego rocznego kosztu stosowania produktu na pacjenta, na podstawie danych MZ) w ramach trzech wariantów:

- na podstawie danych MZ dotyczących liczby pacjentów, dla których wydana została zgodna na refundację śsspz Monogen w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. (liczbę pacjentów przyjęto jak dla 20 mies. refundacji wskazanej przez MZ).
- na podstawie opinii eksperckiej dr n. med. Joanny Taybert (szczegóły dot. liczebności znajdują się w Tabeli 6). Ze względu na to, że ankietowani eksperci nie wskazali liczebności pacjentów ze wskazaniem naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego, na potrzeby obliczeń przyjęto na podstawie raportu AOTMiT dot. produktu Liqigen nr OT.4211.17.2023 (data ukończenia 18.10.2023 r.), że liczba osób w Polsce z powyższym wskazaniem wynosi około 50 osób (na podstawie opinii eksperckiej prof. dr. hab. n. med. Janusza Książyka). Należy podkreślić, że jest to wariant maksymalny oszacowań, gdyż zarówno dane otrzymane wraz ze zleceniem tj. dane dotyczące liczby wniosków, a także opinie eksperckie wskazują, że Monogen będzie prawdopodobnie stosowany u mniejszej liczby pacjentów. Wg dr n. med. Joanny Taybert Monogen, w zależności od wskazania, byłby on stosowany u około 30% - 100% pacjentów.
- z uwzględnieniem danych NFZ za 2022 r. dot. liczby pacjentów (w wieku  $\leq 18$  r.ż.) z rozpoznaniem głównym lub współistniejących w podziale na kody ICD-10: E71.3 oraz I89.0. Należy zaznaczyć, że wariant ten cechuje się dużym ograniczeniem, ze względu na fakt, iż brak jest oddzielnych kodów ICD-10 dla wskazań deficyt LCHAD, deficyt VLCAD oraz deficyt MTP. Wszystkie te jednostki chorobowe klasyfikowane są wg ICD-10 jako kod E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych, ponadto w ramach kodu uwzględnione są również inne jednostki chorobowe<sup>15</sup>. Biorąc pod uwagę liczebności wskazaną przez ekspertów oraz liczebność pacjentów, która obecnie stosuje wnioskowany produkt, wariant na podstawie danych NFZ wydaje się znacznie przeszacowany.

Należy zaznaczyć, że w ramach wskazań: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego niniejsze opracowanie stanowi aktualizację oceny z 2019 r. Biorąc powyższe pod uwagę można przypuszczać, że liczba pacjentów wskazana w zleceniu MZ (dla których wydana została już zgodna na refundację w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r.) nie ulegnie znacznej zmianie, ze względu na fakt, iż stosowanie produktu Monogen będzie kontynuowane w tej samej grupie pacjentów.

Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>15</sup> w ramach kodu uwzględnione są również inne jednostki chorobowe m.in. adrenoleukodystrofia, niedobór mięśniowej palmitylotransferazy karnityny, Deficyt translokazy karnityny (ang. carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, CACT), deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (ang. carnitine palmitoyl transferase type 2 deficiency, CPT2), deficyt dehydrogenazy acylo-coa średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. medium chain acylCoA dehydrogenase, MCADD), pierwotny deficyt karnityny, uogólniony deficyt odwodorowania tj. deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych,



Tabela 9. Średnie koszty stosowania śsspż Monogen dla płatnika publicznego z uwzględnieniem liczebności populacji oszacowanej na podstawie 3 wariantów

Produkt	Wskazanie	Wariant oszacowań					
		Dane ze zlecenia MZ		Opinie ekspertów		Dane NFZ	
	Liczba pacjentów <sup>^</sup>	Średni koszt roczny stosowania śsspż Monogen w przeliczeniu na liczbę pacjentów wskazaną w zleceniu MZ [zł]	Obecna liczba pacjentów	Średni koszt roczny stosowania śsspż Monogen w przeliczeniu na liczbę pacjentów wskazaną przez ekspertów [zł]	Liczba dzieci ze wskazaniem wg kodu ICD-10: E71.3 <sup>**</sup> ; I89.0 <sup>^^</sup>	Średni koszt roczny stosowania śsspż Monogen w przeliczeniu na liczbę pacjentów wg danych NFZ [zł] <sup>^</sup>	
Monogen, proszek, puszka 400 g	Deficyt LCHAD	24	880 621	50	1 834 629	252 <sup>**</sup>	10 374 853
	Deficyt VLCAD	9	390 679	50	2 170 440		
	Deficyt MTP	1	43 408	3-5	130 226 – 217 044		
	Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego	1	27 320	50 <sup>*</sup>	1 366 011	99 <sup>^^</sup>	2 704 702
<b>Razem</b>		35	1 342 029	153-155	5 501 305 – 5 588 123	351	13 079 555

<sup>^</sup> Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach, na które została wydana zgoda na refundację śsspż Monogen, na podstawie danych z okresu od stycznia 2022 – sierpnia 2023

<sup>\*</sup> dane na podstawie opinii prof. dr hab. n. med. Janusza Książyka, Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” z raportu Agencji nr OT.4211.17.2023 Liquigen. Pan prof. zaznaczył, że śsspż Liquigen stosowany byłby u 50-100% pacjentów.

<sup>\*\*</sup> E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych (dot. m.in. deficytu LCHAD, VLCAD, MTP, w ramach kodu uwzględnione są również inne jednostki chorobowe)

<sup>^^</sup> I89.0 Obrzęk limfatyczny niesklasyfikowany gdzie indziej (Limfangiektazja)

<sup>^</sup> uwzględniono średni roczny koszt stosowania śsspż Monogen we 3 wskazaniach (deficyt LCHAD, VLCAD, MTP) opierając się danych kosztowych ze zlecenia MZ

## 6. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.6.2019<sup>16</sup> (nr zlecenia w BIP 78/2019) we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2019<sup>17</sup> oraz rekomendacja Prezesa nr 52/2019<sup>18</sup> na podstawie ww. opracowania było pozytywne dla wskazań: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD<sup>19</sup> oraz negatywne dla wskazań: naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego<sup>20</sup>.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do ekspertów klinicznych.

Dodatkowo, oprócz wymienionych powyżej wskazań, MZ zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację Monogen, proszek, puszka 400 g we wskazaniu we wskazaniu niewymienionym w poprzednim zleceniu MZ, tj. deficycie MTP.

### Rekomendacje kliniczne

W dniu 13.10.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT dot. Monogen z roku 2019 (OT.4311.6.2019) dla wskazań: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego oraz odnalezienie wytycznych dla nowego wskazania wymienionego w zleceniu MZ tj. deficyt MTP.

Odnalezione rekomendacje brytyjskie BIMDG 2020, amerykańskie van Calcar 2020, SERN i GMDI 2019, polskie Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, europejskie Spiekerkoetter 2009, zalecają w terapii zaburzeń oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt LCHAD, deficyt VLCAD oraz deficyt MTP) ograniczenie podaży długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz stosowanie suplementacji MCT (średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe). Wśród specjalnych mieszanek zawierających MCT większość odnalezionych wytycznych (BIMDG 2020, Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, Spiekerkoetter 2009) wymieniają m.in. preparat Monogen, do stosowania u pacjentów we ww. wskazaniach. W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego śsspż o zmodyfikowanej zawartości tłuszczów we wskazaniu naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Informacje te są zbieżne z zaleceniami odnalezionymi w poprzednim raporcie Agencji ws. śsspż Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD. Ponadto w poprzednim raporcie również nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego śsspż o zmodyfikowanej zawartości tłuszczów we wskazaniu naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

### Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono dla wskazania naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego opis przypadku z zastosowaniem preparatu Monogen (Hasosa 2019). Ponadto odnaleziono opisy 2 przypadków pacjentów z naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego, u których zastosowano suplementację preparatami zawierającymi MCT (Prajapati 2022 oraz Khayat 2021) oraz 2 badania retrospektywne: Niu 2021 dot. 9 pacjentów stosujących suplementację MCT oraz Prasad 2019 dot. 28 pacjentów.

<sup>16</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/078/RPT/OT.4311.6.2019\\_Monogen\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/078/RPT/OT.4311.6.2019_Monogen_BIP.pdf) (dostęp: 16.10.2023 r.)

<sup>17</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/078/SRP/](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/078/SRP/) (dostęp: 16.10.2023 r.)

<sup>18</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/078/REK/RP\\_52\\_2019\\_Monogen.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/078/REK/RP_52_2019_Monogen.pdf) (dostęp: 16.10.2023 r.)

<sup>19</sup> dot. również wskazań: deficyt CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiologicznych), mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego

<sup>20</sup> dot. również wskazania choroba Leśniowskiego-Crohna

W publikacjach tych nie wskazano jakie preparaty MCT stosowali pacjenci. W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono natomiast dodatkowych badań dla pozostałych wskazań, tj. deficyt VLCAD, deficyt LCHAD.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla nowego wskazania tj. deficyt MTP odnaleziono opis przypadku pacjenta stosującego suplementację preparatem Monogen oraz Liquigen (Sivasubramaniam 2021 abst. konferencyjny).

#### Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego (aktualizacja)

W publikacji Hasosah 2019 opisano przypadek 5 miesięcznego chłopca z wrodzoną naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego. U dziecka rozpoczęto stosowanie preparatu Monogen i ograniczono spożycie tłuszczu. Po 3 miesiącach od zastosowanej terapii dietetycznej stwierdzono wzrost masy ciała, ustąpienie biegunki, wyniki badań laboratoryjnych uległy normalizacji. Zaznaczono konieczność stosowania ww. diety trwale ze względu na fakt, iż objawy kliniczne i biochemiczne choroby pojawiają się ponownie po odstawieniu diety niskotłuszczowej.

W dwóch pozostałych odnalezionych opisach przypadków (Prajapati 2022, Khayat 2021) u 3-letniej dziewczynki oraz 4-letniego chłopca po postawieniu diagnozy wrodzonej naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego, zastosowano dietę niskotłuszczową oraz suplementację MCT. U dzieci odnotowano poprawę stanu klinicznego.

W badaniu retrospektywnym Niu 2021 przeanalizowano dokumentację medyczną 10 pacjentów (średni wiek pacjentów podczas diagnozy: 5,5 roku) z wrodzoną naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego. U 8 pacjentów występowały objawy tj. obrzęki, biegunka, natomiast u 9 objawy wzdętego brzucha. Masa ciała była poniżej normy u 6 pacjentów. U wszystkich pacjentów stwierdzono zmiany w badaniu endoskopowym przewodu pokarmowego. U 8 pacjentów zastosowano dietę z suplementacją MCT oraz dodatkowo wlewy albumin u 50%. Stan kliniczny dzieci uległ poprawie, w tym odnotowano poprawę odżywienia. U jednego pacjenta możliwe było zastosowanie zwykłej diety, ze względu na brak objawów żołądkowo-jelitowych.

Do badania retrospektywnego Prasad 2019 włączono 28 pacjentów (średni wiek pacjentów podczas diagnozy: 8 lat, średni wiek pojawienia się objawów: 1 r.ż.) z wrodzoną naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego. U wszystkich pacjentów zastosowano dietę wysokobiałkową i niskotłuszczową (z czego około 60% kalorii pochodziło z MCT). Stosowano specjalne formuły i olej MCT w ramach suplementacji. Wszyscy pacjenci przyjmowali również wapń i witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Ponadto u 13/18 ze stwierdzonym wodobrzuszem przeprowadzono paracentezę (nakłucie jamy otrzewnej) i u 11/18 podano wlew albumin. U 6/28 pacjentów nie uzyskano poprawy po terapii dietetycznej i zaczęto stosować oktreotyd. U 24 pacjentów odnotowano poprawę podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 39 mies., 4 pacjentów utracono podczas obserwacji, a jeden zmarł. U 8 pacjentów nastąpił nawrót i wymagali ponownej hospitalizacji, wśród przyczyn podano nieprzestęgię zaleceń dietetycznych (6 pacjentów) oraz powikłania (2 pacjentów).

#### Deficyt MTP (nowe wskazanie)

W abst. konf. Sivasubramaniam 2021 opisano przypadek 3-miesięcznego chłopca z deficytem MTP. Dziecko przyjęte do szpitala na oddział intensywnej terapii ze względu na zasłabnięcie. Wykazano kwasicę metaboliczną (pH 6,6, poziom mleczanów 9,1) i ciężką kardiomiopatię rozstrzeniową (frakcja wyrzutowa 15%). Dziecko zostało zaintubowane i wentylowane, podano trzy wlewy leku działającego inotropowo. Zwiększone stężenie kwasu dikarboksylogowego w moczu i występowanie przedporodowego zespołu HELLP w wywiadzie sugerowały zaburzenie utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, dlatego przed potwierdzeniem diagnozy na podstawie badań genetycznych wprowadzono dojelitowe karmienie preparatami MCT Monogen i Liquigen. Po 69-dniowym leczeniu na OIOM-ie, dziecko rozwijało się prawidłowo w domu, odnotowano jedynie łagodne zaburzenia czynności serca. Autorzy publikacji wskazali, że u pacjentów z deficytem MTP konieczne jest ograniczenie spożycia egzogennych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, aby zapobiec gromadzeniu się toksycznych produktów  $\beta$ -oksydacji.

Ograniczeniem analizy jest fakt, że ramach przeglądu odnaleziono jedynie jeden opis przypadku pacjenta stosującego preparat Monogen z rozpoznaniem naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego (Hasosa 2019). W pozostałych odnalezionych publikacjach (Prajapati 2022 oraz Khayat 2021, Niu 2021) nie wskazano, jakie preparaty MCT stosowali pacjenci. Ponadto w ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono badań odnoszących się do pozostałych wskazań, tj. deficytu VLCAD i deficytu LCHAD. Dla wskazania niewymiennego w poprzednim zleceniu MZ, tj. deficytu MTP, odnaleziono opis przypadku pacjenta stosującego suplementację preparatem Monogen oraz Liquigen (Sivasubramaniam 2021 abst. konferencyjny). Odnalezione dowody naukowe są niskiej jakości. Warto zauważyć, iż produkt Monogen jest przede wszystkim stosowany w chorobach rzadkich, co w znacznym stopniu utrudnia przeprowadzenie badań klinicznych dot. stosowania tego typu produktu. Ponadto wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywnościowego, w związku z powyższym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

## Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac uzyskano 2 opinie eksperckie od dr n. med. Joanny Taybert, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultant Krajowej w dz. pediatrii metabolicznej, które dotyczyły stosowania preparatu Monogen u pacjentów z deficytem LCHAD, VLCAD, MTP. Otrzymano również opinię od prof. dr hab. n. med. Anny Szaflarskiej-Popławskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dz. gastroenterologii dziecięcej, która odniosła się do wskazania naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

W swoim stanowisku dr n. med. Joanny Taybert zaznaczyła, że preparat Monogen *stanowi terapię z wyboru u 100% pacjentów z deficytem LCHAD i MTP zwłaszcza u noworodków i małych niemowląt. Deficyt LCHAD i deficyt MTP są chorobami przewlekłymi o zmiennej manifestacji: od postaci skąpoobjawowych, poprzez postacie z częstymi dekompensacjami metabolicznymi lub z rozwojem ciężkich powikłań narządowych (w tym zaburzeń rytmu serca prowadzących do jego zatrzymania, kardiomiopatii z niewydolnością serca, retinopatii barwnikowej prowadzącej do ślepoty, polineuropatii prowadzącej do utraty możliwości chodzenia). Przewlekłe postępowanie dietetyczne w przypadku deficytu VLCAD obejmuje przede wszystkim pacjentów objawowych. Preparat ten stanowi technologię umożliwiającą uzyskanie wyrównania metabolicznego, co prowadzi do poprawy ich jakości życia i rokowania na przyszłość. Na rynku polskim brak jest preparatu odpowiadającego (podobnego lub lepszego) swoim składem preparatowi Monogen.* Dr n. med. Joanna Taybert oraz dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska podkreśliły, że aktualnym problemem jest uciążliwość oraz przedłużająca się procedura sprowadzania preparatu na wniosek o import docelowy.

Dr hab. n. med. Anna Szaflarska-Popławska wskazała, że długotrwałe stosowanie preparatów żywieniowych tj. Monogen jest niezbędne do utrzymania efektów leczenia i postępowanie takie jest nie tylko skuteczne (poprawa w zakresie objawów klinicznych, uzyskanie prawidłowych parametrów rozwojowych), ale i bezpieczne, a łamanie zaleceń dietetycznych prowadzi do nawrotu objawów klinicznych i nieprawidłowości laboratoryjnych. Postępowanie dietetyczne powinno być stosowane przez całe życie u pacjentów z wrodzoną naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego. Ekspertka wskazała, że *wrodzona naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego jest schorzeniem bardzo rzadkim i poza pojedynczymi przypadkami polskich pacjentów opisanych w piśmiennictwie brak danych na temat aktualnie dostępnych i stosowanych metod ich leczenia.*

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. wydano łącznie 91 zgód na refundację produktu Monogen dla 34 pacjentów ze wskazaniami deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Produkt Monogen w nowo ocenianym wskazaniu tj. deficyt MTP sprowadzono w ramach importu docelowego dla jednego pacjenta. Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 505,93 zł za puszkę 400 g (dane nt. ceny śssp pochodzą z raportu z ZSMOPL z czerwca 2023 r.).

Ze względu na to, że oceniany śssp stosowany jest jako uzupełnienie diety u dzieci w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego, przy czym brak jest ww. danych w polskiej populacji pacjentów, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii. Ekspertka dr. Joanna Taybert również podkreśliła, że *zapotrzebowanie na preparat zależne jest od wieku, masy ciała, indywidualnego przebiegu choroby (stan wyrównania metabolicznego, w tym konieczności intensyfikacji leczenia wobec wystąpienia lub zagrożenia wystąpieniem dekompensacji metabolicznej) oraz od indywidualnej tolerancji preparatu, co przekłada się na obciążenie błędem ewentualnych oszacowań kosztów terapii.*

Z tego względu na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ oszacowano średnią liczbę opakowań produktu Monogen przypadającą na jednego pacjenta rocznie oraz średni roczny koszt stosowania produktu Monogenu u jednego pacjenta w danym wskazaniu, który wyniósł odpowiednio 36,69 tys. zł dla deficytu LCHAD, 43,41 tys. zł dla deficytu VLCAD, 43,41 tys. zł. przy deficycie MTP oraz 27,32 tys. zł dla naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego.

Dodatkowo oszacowano średni koszt stosowania produktu Monogen dla płatnika publicznego w trzech wariantach z uwzględnieniem: liczebności populacji wskazanej w zleceniu MZ, oszacowanej przez ekspertów oraz na podstawie danych NFZ.

Biorąc pod uwagę dane dot. liczby pacjentów wskazanej w zleceniu MZ (pacjenci, dla których wydana została już zgodna na refundację w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. tj. łącznie 35 pacjentów) średni roczny koszt stosowania śssp Monogen w tej populacji wynosi ok. 1,34 mln zł.

Uwzględniając dane dot. maksymalnej obecnej liczebności pacjentów we wnioskowanych wskazaniach na podstawie opinii ekspertów średni roczny koszt stosowania śssp Monogen wyniesie: 5,50 – 5,59 mln zł (153–

155 pacjentów). Należy podkreślić, że jest to wariant maksymalny oszacowań, gdyż zarówno dane otrzymane wraz ze zleceniem tj. dane dotyczące liczby wniosków, a także opinie eksperckie wskazują, że Monogen będzie prawdopodobnie stosowany u mniejszej liczby pacjentów. Wg dr n. med. Joanny Taybert Monogen, w zależności od wskazania, byłby stosowany u około 30% - 100% pacjentów.

Natomiast wg danych NFZ w 2022 r. było 351 pacjentów (w wieku  $\leq 18$  r.ż.) z rozpoznaniem głównym lub współistniejących wg kodów ICD-10: E71.3, I89.0, a średni roczny koszt stosowania śsspż Monogen w tej populacji wyniósłby ok. 13,08 mln zł. Należy zaznaczyć, że wariant ten cechuje się dużym ograniczeniem i należy go uznać za nieprawdopodobny, ze względu na fakt, iż brak jest oddzielnych kodów ICD-10 dla wskazań deficyt LCHAD, deficyt VLCAD oraz deficyt MTP. Wszystkie te jednostki chorobowe klasyfikowane są wg ICD-10 jako kod *E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych*, ponadto w ramach kodu uwzględnione są również inne jednostki chorobowe.

## 7. Źródła

### Badania pierwotne

Hasosah 2019	Hasosah M. et al., Fatty gut needs low-fat formula, Chinese Medical Journal, 2019, DOI:10.1097/CM9.000000000000258
Khayat 2021	Khayat A., et al., Primary intestinal lymphangiectasia presenting as limb hemihyperplasia: a case report and literature review, BMC Gastroenterol, 2021, <a href="https://doi.org/10.1186/s12876-021-01813-6">https://doi.org/10.1186/s12876-021-01813-6</a>
Niu 2021	Niu Y. et al., Primary intestinal lymphangiectasia in children: Twelve years of experience in the diagnosis and management, Asia Pac J Clin Nutr, 2021, doi: 10.6133/apjcn.202109_30(3).0002
Prajapati 2022	Prajapati S. et al., Diagnostic dilemma in diagnosing rare cause of protein losing enteropathy: Waldmann's disease, Clinical Case Reports, 2022, <a href="https://doi.org/10.1002/ccr3.5992">https://doi.org/10.1002/ccr3.5992</a>
Prasad 2019	Prasad D. et al., Clinical Profile, Response to Therapy, and Outcome of Children with Primary Intestinal Lymphangiectasia, 2019, DOI: 10.1159/000499450
Sivasubramaniam 2021	Sivasubramaniam S. et al., Significant recovery of cardiac function in severe dilated cardiomyopathy secondary to mitochondrial trifunctional protein deficiency in an infant: case report and review, Pediatric Critical Care Medicine, 2021,
Spiekerkoetter 2009	Spiekerkoetter U. et al., Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop, 2009, DOI 10.1007/s10545-009-1125-9

### Rekomendacje kliniczne

BIMDG 2020	British Inherited Metabolic Disease Group: <a href="https://bimdg.org.uk/site/formularies.asp">https://bimdg.org.uk/site/formularies.asp</a> ; <a href="https://bimdg.org.uk/store/docs/BIMDGDieteticFormulary200920_866032_28092020.pdf">https://bimdg.org.uk/store/docs/BIMDGDieteticFormulary200920_866032_28092020.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
SERN i GMDI 2022	<a href="https://managementguidelines.net/guidelines.php/146/nr/29/summary/VLCAD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.4/#sd">https://managementguidelines.net/guidelines.php/146/nr/29/summary/VLCAD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.4/#sd</a>
Spiekerkoetter 2009	Spiekerkoetter U. et al., Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop, 2009, DOI 10.1007/s10545-009-1126-8
van Calcar 2020	Van Calcar SC et al., Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. Mol Genet Metab. 2020
Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019	Albrecht P. et al., Wybrane wrodzone wady metabolizmu (2019) w: Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych, 2019, <a href="https://www.dietywpedii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu">https://www.dietywpedii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu</a>

### Pozostałe publikacje

Monogen (ulotka)	Monogen <a href="https://www.nutriciametabolics.com/shop/ProductDetails-Monogen.pdf">https://www.nutriciametabolics.com/shop/ProductDetails-Monogen.pdf</a> (data dostępu: 16.10.2023 r.)
Orpha.net	Niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego, 2014, <a href="https://www.orpha.net/data/patho/PL/NiedoborMitochondrialnegoBialkaTrojfunkcyjnego-PlpAbs3294.pdf">https://www.orpha.net/data/patho/PL/NiedoborMitochondrialnegoBialkaTrojfunkcyjnego-PlpAbs3294.pdf</a> (dostęp: 16.10.2023 r.)
OT.4311.1.2020 Liguigen	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Liguigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego, 18.03.2020, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/002/RPT/002_rpt_ot.4311.1.2020_liguigen_18032020_bip.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/002/RPT/002_rpt_ot.4311.1.2020_liguigen_18032020_bip.pdf</a>
Prasun 2022	Prasun P. et al., Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency / Trifunctional Protein Deficiency, 2022, University of Washington, Seattle; 1993-2023
Raport nr OT.4311.6.2019 Monogen	AOTMiT Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Nr: OT.4311.6.2019 Data ukończenia: 27 czerwca 2019 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/078/RPT/OT.4311.6.2019_Monogen_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/078/RPT/OT.4311.6.2019_Monogen_BIP.pdf</a>

## 8. Załączniki

### 8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyńniakowość limfatyczna jelita cienkiego w bazie PubMed (data wyszukiwania: 10.10.2023 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	monogen[MeSH Terms] - Schema: all	0
2	monogen[MeSH Terms]	0
3	monogen[Title/Abstract]	19
4	monogen[Title/Abstract] from 2019/6 - 3000/12/12	1
5	(medium chain triglyceride[Title/Abstract] OR medium chain triglycerides[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerol[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerols[Title/Abstract]) from 2019/6 - 3000/12/12	710
6	(monogen[Title/Abstract] AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) OR ((medium chain triglyceride[Title/Abstract] OR medium chain triglycerides[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerol[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerols[Title/Abstract]) AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) from 2019/6 - 3000/12/12	711
7	intestine lymphangiectasia[Title/Abstract] from 2019/6 - 3000/12/12	120
8	intestine lymphangiectasia[MeSH Terms] from 2019/6 - 3000/12/12	49
9	(Waldmann disease[Title/Abstract] OR Waldmann's disease[Title/Abstract]) from 2019/6 - 3000/12/12	6
10	((intestine lymphangiectasia[Title/Abstract] AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) OR (intestine lymphangiectasia[MeSH Terms] AND (2019/6:3000/12/12[pdat]))) OR ((Waldmann disease[Title/Abstract] OR Waldmann's disease[Title/Abstract]) AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) from 2019/6 - 3000/12/12	128
11	((((intestine lymphangiectasia[Title/Abstract] AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) OR (intestine lymphangiectasia[MeSH Terms] AND (2019/6:3000/12/12[pdat]))) OR ((Waldmann disease[Title/Abstract] OR Waldmann's disease[Title/Abstract]) AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) AND ((monogen[Title/Abstract] AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) OR ((medium chain triglyceride[Title/Abstract] OR medium chain triglycerides[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerol[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerols[Title/Abstract]) AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) from 2019/6 - 3000/12/12	13
12	long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]	29
13	long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[MeSH Terms] - Schema: all	0
14	long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[MeSH Terms]	0
15	LCHAD deficiency[MeSH Terms] - Schema: all	0
16	LCHAD deficiency[MeSH Terms]	0
17	LCHAD deficiency[Title/Abstract]	110
18	(((((long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[MeSH Terms])) OR (long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[MeSH Terms])) OR (LCHAD deficiency[MeSH Terms])) OR (LCHAD deficiency[Title/Abstract])	131
19	(((((long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[MeSH Terms])) OR (long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[MeSH Terms])) OR (LCHAD deficiency[MeSH Terms])) OR (LCHAD deficiency[Title/Abstract]) AND ((monogen[Title/Abstract] AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) OR ((medium chain triglyceride[Title/Abstract] OR medium chain triglycerides[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerol[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerols[Title/Abstract]) AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) from 2019/6 - 3000/12/12	3
20	very long-chain acyl-CoA dehydrogenase[Title/Abstract]	418
21	VLCAD deficiency[Title/Abstract]	193
22	VLCAD deficiency[MeSH Terms] - Schema: all	0
23	VLCAD deficiency[MeSH Terms]	0
24	((((VLCAD deficiency[MeSH Terms]) OR (VLCAD deficiency[MeSH Terms])) OR (VLCAD deficiency[Title/Abstract])) OR (very long-chain acyl-CoA dehydrogenase[Title/Abstract])	451

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
25	((((VLCAD deficiency[MeSH Terms]) OR (VLCAD deficiency[MeSH Terms])) OR (VLCAD deficiency[Title/Abstract])) OR (very long-chain acyl-CoA dehydrogenase[Title/Abstract])) AND ((monogen[Title/Abstract] AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) OR ((medium chain triglyceride[Title/Abstract] OR medium chain triglycerides[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerol[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerols[Title/Abstract]) AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) AND (2019/6:3000/12/12[pdat]))	11

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyńniakowość limfatyczna jelita cienkiego w bazie Embase (data wyszukiwania: 10.10.2023 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	monogen.af.	67
2	limit 1 to yr="2019"	4
3	(medium chain triglyceride or medium chain triglycerides or medium chain triacylglycerol or medium chain triacylglycerols).ab,kf,ti.	3912
4	1 or 3	3965
5	intestine lymphangiectasia.ab,kf,ti.	0
6	intestine lymphangiectasia/	934
7	(Waldmann disease or Waldmann's disease).ab,kf,ti.	56
8	5 or 6 or 7	943
9	4 and 8	81
10	limit 9 to yr="2019"	6
11	long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency.ab,kf,ti.	30
12	LCHAD deficiency.ab,kf,ti.	194
13	LCHAD deficiency.mp.	194
14	11 or 12 or 23	216
15	4 and 14	22
16	limit 15 to yr="2019"	0
17	very long-chain acyl-CoA dehydrogenase.ab,kf,ti.	580
18	VLCAD deficiency.ab,kf,ti.	313
19	VLCAD deficiency.mp.	314
20	17 or 18 or 19	673
21	4 and 20	76
22	limit 21 to yr="2019"	8

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyńniakowość limfatyczna jelita cienkiego w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 10.10.2023 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(monogen):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	138
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	((medium chain triglyceride or medium chain triglycerides or medium chain triacylglycerol or medium chain triacylglycerols):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	920
#4	#1 or #3	1058
#5	("Monogen"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jun 2019 to present	77
#6	(intestine lymphangiectasia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#7	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#8	((Waldmann disease or Waldmann's disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#10	#6 or #7 or #8 or #9	6
#11	#10 and #4	0
#18	[**Error**]==> (long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#19	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#20	(LCHAD deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#21	#20 and #4 with Cochrane Library publication date from Jun 2019 to present	1
#22	(very long-chain acyl-CoA dehydrogenase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
#23	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#24	(VLCAD deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
#25	#22 or #23 or #24	20
#26	#25 and #4 with Cochrane Library publication date from Jun 2019 to present	1

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań dot. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen we wskazaniu deficyt MTP w bazie PubMed (data wyszukiwania: 10.10.2023 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	monogen[MeSH Terms] - Schema: all	0
2	monogen[MeSH Terms]	0
3	monogen[Title/Abstract]	19
4	monogen[Title/Abstract] from 2019/6 - 3000/12/12	1
5	(medium chain triglyceride[Title/Abstract] OR medium chain triglycerides[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerol[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerols[Title/Abstract]) from 2019/6 - 3000/12/12	710
6	(monogen[Title/Abstract] AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) OR ((medium chain triglyceride[Title/Abstract] OR medium chain triglycerides[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerol[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerols[Title/Abstract]) AND (2019/6:3000/12/12[pdat])) from 2019/6 - 3000/12/12	711
7	mitochondrial trifunctional protein[Title/Abstract]	207
8	mitochondrial trifunctional protein[MeSH Terms]	305
9	TFP deficiency[Title/Abstract]	34
10	MTP deficiency[Title/Abstract]	55
11	((mitochondrial trifunctional protein[Title/Abstract] OR (mitochondrial trifunctional protein[MeSH Terms])) OR (TFP deficiency[Title/Abstract])) OR (MTP deficiency[Title/Abstract])	403
12	(monogen[Title/Abstract] OR ((medium chain triglyceride[Title/Abstract] OR medium chain triglycerides[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerol[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerols[Title/Abstract]))	3 302
13	((monogen[Title/Abstract] OR ((medium chain triglyceride[Title/Abstract] OR medium chain triglycerides[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerol[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerols[Title/Abstract]))) AND (((mitochondrial trifunctional protein[Title/Abstract] OR (mitochondrial trifunctional protein[MeSH Terms])) OR (TFP deficiency[Title/Abstract])) OR (MTP deficiency[Title/Abstract]))	17

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań dot. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen we wskazaniu deficyt MTP w bazie Embase (data wyszukiwania: 10.10.2023 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	medium chain triglyceride.ab,kf,ti.	1661
2	medium chain triacylglycerol/	4611
3	monogen.mp.	67
4	monogen.ab,kf,ti.	46
5	medium chain triacylglycerol.ab,kf,ti.	109

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
6	2 or 3 or 4 or 5	4711
7	mitochondrial trifunctional protein.ab,kf,ti.	294
8	mitochondrial trifunctional protein/	202
9	TFP deficiency.ab,kf,ti.	46
10	MTP deficiency.ab,kf,ti.	90
11	7 or 8 or 9 or 10	395
12	6 and 11	18

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań dot. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen we wskazaniu deficyt MTP w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 10.10.2023 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Mitochondrial Trifunctional Protein] explode all trees	3
#2	(mitochondrial trifunctional protein):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#3	(TFP deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#4	(MTP deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#5	#1 or #2 or #3 or #4	21
#6	(monogen):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	138
#7	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#8	((medium chain triglyceride or medium chain triglycerides or medium chain triacylglycerol or medium chain triacylglycerols):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	920
#9	#6 or #8	1058
#10	#5 and #9	5