



## **Rekomendacja nr 53/2019**

**z dnia 18 lipca 2019 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MCT procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal, proszek, saszetka á 16 g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1.

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal, proszek, saszetka á 16 g we wskazaniu acyduria malonowa.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu MCT procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1.

W jednośrodkowym, badaniu otwartym I fazy MacDonald 2018, przeprowadzonym w populacji dzieci z deficytami LCHAD, VLCAD oraz CACT wykazano podobną skuteczność produktu Monogen (o zbliżonym składzie do MCT procal - podwyższonej zawartości MCT i zredukowanej LCT) w wyżej wymienionych wskazaniach w porównaniu z produktem Lipistart.

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

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania ocenianego preparatu u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu i deficytem transportera glukozy GLUT-1, niemniej



Jednak, zgodnie z opinią eksperta klinicznego zastosowanie środków z MCT może być zasadne w przypadku mniej restrykcyjnych form diety ketogenicznej. Ponadto odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczące ww. wskazań zalecają stosowanie diety ketogennej. W żadnej z rekomendacji nie odniesiono się do możliwości suplementacji MCT lub zmiany proporcji LCT/MCT.

Jednocześnie Prezes Agencji uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu MCT procal we wskazaniu acyduria malonowa.

Negatywna rekomendacja Prezesa Agencji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację ocenianego produktu we wskazaniu acyduria malonowa wynika z faktu, iż odnaleziono dowody dotyczące stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji z acydurią malonową zostały przeprowadzone w populacji niemowląt, natomiast MCT procal dopuszczony jest do stosowania w populacji dzieci od 3 r.ż. Ponadto nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego we wskazaniu acyduria malonowa.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MCT procal, proszek, saszetka á 16 g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

#### Deficyt LCHAD

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. *long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency*, LCHAD deficiency) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Białko o aktywności 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest częścią białka trójfunkcyjnego MTP, związanego z wewnętrzną błoną mitochondrialną, które katalizuje trzy kolejne reakcje w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.

Deficyt LCHAD dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. U większości zdiagnozowanych do tej pory pacjentów z deficytem LCHAD, transwersja G1528C w egzonie 15 identyfikowana jest przynajmniej na jednym allelu genu HADHA (65-95% uszkodzonych alleli). Występuje zwykle w okresie niemowlęcym, najczęściej w postaci ataków hipoglikemii wywołanych przedłużonym głodem, wysiłkiem fizycznym bądź infekcją.

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

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

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

### Deficyt VLCAD

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

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

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

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

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

### Deficyt PDCD

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

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

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

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

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

### Deficyt transportera glukozy GLUT-1

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

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

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

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

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

### Acyduria malonowa

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

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

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

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu deficytów LCHAD i VLCAD zalecana jest dieta z ograniczeniem tłuszczów, przede wszystkim długiłańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT, ang. *long chain triglycerides*), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT, ang. *medium chain triglycerides*). Natomiast w leczeniu deficytu transportera glukozy GLUT-1 i deficytu dehydrogenazy pirogronianu wytyczne wskazują jedynie na możliwość stosowania diety ketogennej.

Odnaleziona literatura, w odniesieniu do leczenia acydurii malonowej, wskazuje na stosowanie diety ubogiej w tłuszcze i bogatej w węglowodany. Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia acydurii malonowej.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego alternatywną technologią wobec ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego (MCT procal) we wskazaniach deficytu LCHAD

i VLCAD jest Bebilon Pepti MCT. Jednak Bebilon Pepti MCT jest przeznaczony dla niemowląt od urodzenia, natomiast MCT procal może być stosowany u dzieci od 3 r.ż. i dorosłych.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 38) aktualnie ze środków publicznych refundowanych są 2 środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) wzbogacone w MCT: Humana MCT i Bebilon Pepti MCT we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe. Wskazania refundacyjne powyższych produktów mogą obejmować wskazania deficyt LCHAD i deficyt VLCAD.

Należy wskazać, iż we wskazaniach deficyt LCHAD i VLCAD w ramach importu docelowego dostępne są inne mieszanki o zmodyfikowanej zawartości kwasów tłuszczowych: Lipistart, Monogen i MCT Pepdite. Natomiast we wskazaniu acyduuria malonowa w ramach importu docelowego sprowadzany jest MCT Oil. W przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1 dla pacjentów spośród produktów zawierających MCT sprowadzana jest emulsja średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – Liquigen oraz produkty stosowane w ketodietach (Keyo, KetoCal, CarbZero).

W przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1 oraz deficytu dehydrogenazy pirogronianu ekspert wskazał na możliwość stosowania produktu MCT procal jedynie w przypadku stosowania diety mniej restrykcyjnej. W związku z powyższym zasadnym wydaje się przyjęcie jako komparatora w powyższych wskazaniach możliwości stosowania jedynie produktów zawierających kwasy tłuszczowe MCT, tj. MCT Oil.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal jest produktem złożonym zawierającym tłuszcze, MCT, LCT, węglowodany, białko i minerały.

Preparat MCT procal, zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie producenta, jest stosowany w celu dietetycznego leczenia zaburzeń oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zaburzeniach wchłaniania tłuszczów i innych zaburzeń wymagających wysokiej podaży średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) i niskiej – długołańcuchowych trójglicerydów (LCT), od 3. roku życia.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia oceniany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal był sprowadzany w ramach importu docelowego we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy piogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1 oraz acyduuria malonowa w okresie lipiec 2016 - maj 2019.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

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

- deficyty VLCAD, LCHAD:

- MacDonald 2018 – jednośrodkowe, badanie kliniczne I fazy przeprowadzone metodą otwartą. Do badania włączono 6 pacjentów w wieku 7-13 lat, w tym po dwoje dzieci z każdym z zaburzeń (deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT) – ostatecznie do analizy włączono 5 pacjentów. Pacjenci przyjmowali Monogen przez 7 dni, następnie Lipistart przez 7 dni i ponownie Monogen przez 7 dni. Okres obserwacji wynosił 21 dni. Jakość badania została oceniona na 7-8/9 pkt wg skali NOS;
  - Van Eerd 2017 – opis przypadku 34-letniej kobiety z deficytem LCHAD będącej w ciąży, stosującej MCT procal jako dodatek do normalnej diety 3 razy dziennie po 10 g. W czasie ciąży spożycie MCT było stopniowo zwiększane. Okres obserwacji obejmował okres ciąży i połogu;
  - Zweers 2012 – opis przypadku 39-letniego mężczyzny z deficytem VLCAD, stosujący proszek MCT w ilości 2-3 saszetki dziennie (10 g) jako dodatek do diety, w zależności od aktywności. Okres obserwacji wynosił 2 lata;
  - Kim 2018 – opis przypadku 5-miesięcznego dziecka z deficytem VLCAD, u którego stosowano dekstrozę, ryboflawina, mieszankę MCT. Przez 2 miesiące stosowano wyłącznie MCT. Nie określono okresu obserwacji;
  - Sharef 2013 – opis przypadku 7-tygodniowego dziecka z deficytem VLAD, stosującego Monogen (Nutricia) wraz z innymi produktami żywieniowymi (m.in. olej orzechowy zawierający kwas linolowy). Okres obserwacji wynosił 4 lata;
  - Ruiz-Sanz 2001 – opis dwóch przypadków – 3-tygodniowego i 3-dniowego dziecka z deficytem VLCAD, którym podawano Monogen odpowiednio przez 3 i 5 miesięcy, w kolejnych miesiącach wprowadzano dodatkowe produkty żywieniowe. Okres obserwacji wynosił odpowiednio 12 miesięcy i 10 miesięcy;
  - Cox 1998 – opis przypadku dziecka z deficytem VLCAD, u którego od 5 miesiąca życia rozpoczęto terapię Lipasorb Formula (wysoka zawartość MCT, białko) oraz Vivonex formula (mieszanka wysokowęglowodanowa). Okres obserwacji wynosił 5 lat;
  - Brown-Harrison 1996 – opis przypadku 4-miesięcznego dziecka z deficytem VLCAD stosującego terapię Protagen do momentu przejścia na pełne żywienie doustne.
- acyduria malonowa:
    - Celato 2013 – opis przypadku nowonarodzonego dziecka z acydurią malonową, stosującego do ukończenia 2 r.ż. Monogen, Basic f, MCT Oil;
    - Prada 2012 – opis przypadku 1-miesięcznej dziewczynki z acydurią malonową, u której stosowano Lipistart, MCT Oil, Liquigen do ukończenia 13 miesięcy;
    - Footitt 2010 – opis przypadku 5-dniowej dziewczynki z acydurią malonową, stosującej Monogen oraz MCT Oil. Okres obserwacji wynosił 45 miesięcy.

Nie odnaleziono badań dla wskazań deficyt dehydrogenazy pirogronianu oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1.

*Skuteczność*

### **Deficyty VLCAD, LCHAD**

#### MacDonald 2018

U pacjentów w trakcie badania nie odnotowano żadnych nieprawidłowości w zapisie EEG. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy produktami (Lipistart i Monogen) w zakresie jakichkolwiek pomiarów biochemicznych. Elektrolity i glukoza utrzymywały się w normalnych zakresach referencyjnych przez cały okres badania klinicznego. Testy czynnościowe wątroby pozostały

w zakresie referencyjnym. Poziom kinazy kreatynowej u jednego pacjenta z deficytem VLCAD był wysoki podczas przyjmowania produktu Monogen i uległ obniżeniu podczas stosowania produktu Lipistart. Natomiast u innego pacjenta z deficytem VLCAD poziom kinazy kreatynowej uległ podwyższeniu z wartości 358 IU/l w trakcie stosowania produktu Monogen na 1604 IU/l podczas przyjmowania produktu Lipistart (dzień przed pomiarem pacjentka ćwiczyła na trampolinie). Trójglicerydy i wolne kwasy tłuszczowe były wysokie u wszystkich dzieci w trakcie przyjmowania obu produktów.

#### Van Eerd 2017

Podczas pierwszych 31 tyg. ciąży pacjentka nie zgłaszała żadnych specyficznych dolegliwości lub objawów, a parametry biochemiczne pozostały stabilne. Rozwój płodu, biometryczne wymiary płodu oraz wyniki USG były w normie.

W 32. tyg. ciąży pacjentka zaczęła skarżyć się na kołatanie serca i zmniejszoną tolerancję wysiłku. Tętno spoczynkowe wyniosło 120 uderzeń na minutę. Nie było oznak dekompensacji serca. Podanie dawki beta-blokera przez 1 tydz. nie wpłynęło na dolegliwości. Dzień po zwiększeniu suplementacji MCT z 40 na 60 g/dobę (podzielone na 6 dawek) tętno obniżyło się do ok. 100 uderzeń na minutę, kołatanie serca zmniejszyło się, a poziom kinazy kreatynowej uległ normalizacji. Poprawa trwała 12 dni po czym nastąpił ponowny wzrost tętna. Lekarze i pacjentka podjęli decyzję o porodzie metodą cięcia cesarskiego w 34+1 tygodniu ciąży. Pacjentka opuściła szpital 4 dni po porodzie w dobrym stanie klinicznym.

14 tygodni po porodzie pacjentka była w dobrym stanie klinicznym: brak kołatania serca i innych dolegliwości, spoczynkowe tętno wynosiło ~82 uderzeń na minutę przy zastosowaniu 25 mg metoprololu.

#### Zweers 2012

W trakcie 2-letniej suplementacji proszkiem MCT dorosły pacjent:

- schudł ok. 40 kg do wagi 87,6 kg (BMI 25,1);
- poziom kinazy kreatynowej obniżył się ze 174 do 87 U/l;
- objawy mięśniowe zmniejszyły się od momentu wprowadzenia surowej skrobi kukurydzianej w nocy i MCT przed wysiłkiem fizycznym;
- nastąpił znaczny spadek poziomu insuliny, trójglicerydów i aminotransferazy alaninowej we krwi po obniżeniu masy ciała.

#### Kim 2018

Opis przypadku 5-miesięcznego dziecka z deficytem VLCAD wykazał:

- po 2 miesiącach stosowania wyłącznie MCT wykazano normalizację pracy serca (frakcja wyrzutowa 78% - poprawa z 48%), łagodny LVH bez wysięku osierdziowego;
- ostatni echokardiogram wykazał prawidłową pracę serca i normalizację masy lewej komory;
- u pacjentki wystąpiły zapalenie płuc, żołądka i jelit, jednak wynikające z nich zaburzenia metaboliczne zostały rozwiązane za pomocą terapii płynami oraz suplementacją MCT.

#### Sharef 2013

Opis przypadku 7-tygodniowego dziecka z deficytem VLCAD wykazał:

- po rozpoczęciu żywienia produktem Monogen nastąpiła stopniowa poprawa ogólnego stanu zdrowia i funkcji serca;

- ponowna ocena stanu zdrowia w 6. miesiącu życia wykazała wyraźną redukcję poszerzenia lewej komory, zanik płynu w osierdziu, zwiększenie frakcji wyrzutowej do 73% z utrzymującym się przerostem lewej komory i drobną niedomykalnością zastawki mitralnej;
- leki przeciwważowe stopniowo odstawiano i dziecko nie przyjmowało leków od 2. roku życia;
- w wieku 3,5 roku echokardiografia wskazała łagodny koncentryczny przerost lewej komory;
- w wieku 4 lat dziecko rozwijało się normalnie, waga i wzrost były odpowiednie do wieku (90 centyl), stwierdzono normalny rozwój neurologiczny.

#### Ruiz-Sanz 2001

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

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

#### Cox 1998

Opis przypadku dziewczynki z deficytem VLCAD, wykazał, iż w wieku 5 miesięcy dziewczynka miała biegunkę, nieregularne wymioty, stała się drażliwa i słabo reagowała na bodźce. Badania wykazały znacznie powiększoną wątrobę, hipotonię, kardiomegalię bez przekrwienia płuc. Elektrokardiogram ujawnił niskie napięcie QRS w standardowych przewodach, łagodny blok lewej odnogi pęczka Hisa i ST. Dwuwymiarowy elektrokardiogram ujawnił ciężki koncentryczny przerost dwukomorowy, zwiększoną echogeniczność. Frakcja wyrzutowa lewej komory była zmniejszona (29%; norma 30-50%).

Po wprowadzeniu leczenia pacjentka w dobrym stanie klinicznym została wypisana do domu po 3 tygodniach. Kardiomiopatia została wyleczona w ciągu 4 lat stosowania diety. Grubość ściany lewej komory zmniejszyła się najbardziej podczas pierwszego miesiąca terapii. Do 4. r.ż. napięcie QRS wróciło do normy, jednak odcinek ST pozostał izoelektryczny, załamek T pozostał odwrócony co pozostaje subtelną anomalią repolaryzacji, która nie ma wyraźnego znaczenia klinicznego.

Od 3 r.ż. dziewczynka doświadcza epizodów zmęczenia fizycznego, które łatwo mija po odpoczynku, węglowodanowym posiłku i/lub ibuprofenie.

W wieku 7 i 13 mies. rozwój pacjentki mierzony skalą Bayley'a (ang. *Bayley Infant Neurodevelopmental Screen*, BINS – skala stosowana u dzieci od 3–24 mies., oceniająca podstawowe funkcje neurologiczne, percepcję, dużą motorykę oraz funkcje poznawcze) był prawidłowy. W wieku 31 i 48 mies. testy w skali McCarthy'iego (ang. *McCarthy Scales of Children's Abilities*, MSCA – skala oceniająca umiejętności dziecka) zaklasyfikowały zdolności dziewczynki jako normalne lub nadzwyczajne. W testach rozwoju intelektualnego pacjentka uzyskała wyniki 116 i 122 (średnia 100, SD 16). Rozwój emocjonalny i społeczny był adekwatny do wieku. Nie stwierdzono problemów behawioralnych.

#### Brown-Harrison 1996

Opis przypadku 4-miesięcznej dziewczynki z deficytem VLCAD wykazał:



- 48 godzin po wprowadzeniu produktu Protagen dziecko stało się czujne, uśmiechnięte i prawidłowo zaczęło przyjmować pokarm;
- 48 godzin po wprowadzeniu produktu poziom kinazy kreatynowej uległ obniżeniu z 2255 U/l (przed leczeniem) do 1810 U/l; 24 h później poziom obniżył się do 1670 U/l;
- 72 h po rozpoczęciu żywienia produktem Protagen płynoterapia nie była potrzebna, a stężenie glukozy we krwi wynosiło 80 mg/dl (4,4 mmol/l);
- echokardiogram wykazał, że wysięk osierdziowy został zmniejszony. Nastąpiło zmniejszenie pogrubienia komór i zmniejszona echogeniczność endokardium, nasierdza i zastawek serca.

### **Acyduria malonowa**

#### Celato 2013

Acyduria malonowa została rozpoznana u chłopca podczas skriningowego programu noworodków. Od 8 dnia życia chłopiec przyjmował Monogen (produkt bogaty w MCT i ubogi w LCT). Po 8 dniach leczenia 1/3 Monogenu została zastąpiona formułą Basic f (produkt niskotłuszczowy). Od 5 mies. życia do diety chłopca wprowadzano stopniowo pokarmy stałe i olej kukurydziany. W wieku 2 lat dieta chłopca składała się w: 65% z węglowodanów, 20% z tłuszczów (50% stanowiły MCT) oraz 15% białek. Pacjent suplementował również kwas dokosaheksanowy (200 mg/dzień) oraz karnitynę. W wieku 2 lat pacjent wykazywał łagodne opóźnienie w rozwoju mowy i psychomotoryki. Rezonans magnetyczny mózgu nie wykazał nieprawidłowości.

W opisie przypadku nie wskazano, czy u pacjenta utrzymano stosowanie produktu Monogen.

#### Prada 2012

U 1-miesięcznej dziewczynki zdiagnozowano acydurię malonową. Wdrożono leczenie levokarnityną (200 mg/2x dzień), ograniczono spożycie LCT do 50% z jednoczesną suplementacją MCT w postaci Lipistart. W wieku 2 mies. echokardiogram i USG nerek było prawidłowe. Po kolejnych 3 mies. echokardiogram wykazał kardiomiopatię rozstrzeniową z niescaleniem lewej komory. Poziom LCT w diecie obniżono z 50% do 30%. Z powodu zmniejszenia frakcji wyrzutowej serca do 43% rozpoczęto leczenie enalapilem (0,4 mg/ 2 x dzień).

W wieku 10 mies. dziewczynka miała 75,6 cm wzrostu (97. centyl), ważyła 9,84 kg (90. centyl), obwód głowy 46 cm (50. centyl), ciśnienie krwi 77/42, puls 124. Nie zauważono deformacji. Płuca były czyste, nie zauważono szmerów serca, nie stwierdzono powiększenia wątroby, zmian zabarwienia skóry, nieprawidłowego napięcia mięśniowego ani zmian neurologicznych.

W wieku 13 mies. dziewczynka była w dobrym stanie zdrowia, prawidłowo się rozwijała, potrafiła chodzić, machać ręką, reagowała na swoje imię. Jej wzrost i waga mieściły się w 90. centylu. Pacjentka dobrze tolerowała leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny. Frakcja wyrzutowa serca wzrosła do 60%. Dziewczynka kontynuowała dietę bogatą w MCT (70%) z minimalną ilością LCT (30%) oraz z jednoczesną suplementacją levokarnityny.

#### Footitt 2010

U 5-dniowej dziewczynki zdiagnozowano acydurię malonową. Wdrożono karmienie mieszanką Infatrini Nutricia.

W wieku 2 tyg. wykryto upośledzenie funkcji lewej komory, które nie wymagało leczenia. Zalecono suplementację karnityną (100 mg/kg/dzień). W wieku 1 miesiąca ze względu na poważne choroby układu oddechowego dziewczynka była karmiona przez sondę.

Ze względu na utrzymującą się dysfunkcję lewej komory ograniczono spożycie LCT do 28%, z jednoczesnym podwyższeniem spożycia węglowodanów do 58%.

W wieku 3 miesięcy echokardiografia wykazała pogłębienie niewydolności lewej komory. W wieku 5 miesięcy wdrożono żywienie mieszkanką Monogen oraz leczenie Caproprilem 0,5 mg /kg /3 x dz. Po 18 miesiącach funkcja lewej komory stopniowo ulegała poprawie. W wieku 2 lat ze względu na preferencję pokarmów stałych przez dziewczynkę ilość spożywanych MCT uległa zmniejszeniu (spożycie LCT wciąż było minimalne <5 g/dzień), co po 5 miesiącach spowodowało pogorszenie czynności serca (frakcja wyrzutowa 13%). Do 35 mies. życia na skutek włączenia do diety MCT Oil i Liquigen (SHS) nastąpiła poprawa funkcji serca (frakcja wyrzutowa 23%). W 55 mies. odnotowano dobry stan kliniczny, łagodne/umiarkowane opóźnienie w rozwoju ruchowym, zdolności językowe i społeczne zachowane, waga – 0,4 centyla, a wzrost – 0,4 – 2 centyla, stabilna czynność serca. Stosowano dietę z minimalną ilością spożywanych LCT, z jednoczesną suplementacją MCT Oil i Liquigen (23 g MCT/dzień) oraz olejem orzechowym jako źródło niezbędnych kwasów tłuszczowych była kontynuowana.

#### *Bezpieczeństwo (deficyty VLCAD, LCHAD)*

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

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

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

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Odnaleziono informacje dotyczące podejrzewanych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre), wśród których najczęściej zgłaszanymi są: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ogólne i stanów w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia skóry i tkanki podkórnej oraz zakażenia i zarażenia.

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

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania MCT procal.

Odnalezione dowody dotyczące innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (o podobnym składzie) stanowią dowody niskiej jakości.

Wskazania oceniane stanowią przede wszystkim wskazania dotyczące małych dzieci, co w znacznym stopniu uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów. Co więcej wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w związku z powyższym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

Należy również zauważyć, iż w badaniach środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego z modyfikacją składu kwasów tłuszczowych były stosowane jako wyłączne źródło pożywienia jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów. Najczęściej produkty te były wykorzystywane w diecie przez krótki okres lub stanowiły uzupełnienie diety.

Ponadto nie odnaleziono żadnych dowodów dotyczących stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu i deficytem transportera glukozy GLUT-1. Dowody dotyczące stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji z acydurią malonową zostały przeprowadzone w populacji niemowląt, natomiast MCT procal dopuszczony jest do stosowania w populacji dzieci od 3 r.ż.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

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

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

Dane dotyczące importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal wskazują, że w 2017 sprowadzono 321 opakowań MCT Procal, a w 2018 r. 354 we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt transportera GLUT-1, deficyt pirogronianu, acyduria malonowa dla 28 pacjentów w 2017 r. i dla 29 pacjentów w 2018 r., dla których łączna kwota refundacji wyniosła 242 655,80 zł, w tym w 2017 r. – 115 396,30 zł, zaś w 2018 r. 127 259,50 zł.

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

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z danymi Ministra Zdrowia, koszt jednego opakowania produktu MCT procal wynosi 434,89 zł.

Obliczenia Agencji wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o wydawaniu zgód na refundację śsspz MCT procal roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą ok. 154 tys. zł. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, w oszacowaniach uwzględniono stosowanie produktu MCT procal u 29 osób rocznie z wykorzystaniem przeciętnie 12,2 opakowań na pacjenta. Natomiast przy założeniu, iż produkt MCT procal przejmie udział w rynku wszystkich produktów dostępnych w ramach importu docelowego produkt byłby sprowadzony dla 149 pacjentów, a roczny koszt dla płatnika publicznego byłby wyższy i wyniósłby ok. 791 tys. zł.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono rekomendacje kliniczne/dokumenty wydane przez:

- dot. leczenia deficytów VLCAD, LCHAD:
  - Polska Grupa Ekspertów (PGE) 2014 (Polska);

- SERN i GMDI 2019 (Stany Zjednoczone i Świat)
- British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG) 2013/2017 (Wielka Brytania);
- European Federation of Neurological Societies (EFNS) 2011 (Europa);
- Amerykańska grupa ekspertów (AGE) 2010 (USA);
- Europejska grupa ekspertów (EGE) 2010 (Europa);
- Amerykańsko-kanadyjska grupa ekspertów (AKGE) 2009 (USA/Kanada);
- dot. leczenia deficytu transportera glukozy GLUT-1 i deficyt dehydrogenazy pirogronianu:
  - Argentine Society of Pediatric Neurology (ASPN) 2016 (Argentyna);
  - International League Against Epilepsy (ILAE) 2015 (Świat);
  - Polskie Towrzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND) 2015 (Polska);
  - Illinois Department of Public Health (IDPH) 2012 (USA);
  - Amerykańska grupa ekspertów (AGE) 2010 (USA);
  - American Collage of Radiology (ACR) 2016 (USA).

W wytycznych klinicznych zalecane jest, aby w deficycie LCHAD i VLCAD ograniczyć przyjmowanie tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które częściowo powinny zostać zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe MCT. U niemowląt należy stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT. Dzieci z LCHAD nie powinny być karmione mlekiem matki, natomiast w deficycie VLCAD u niemowląt z bezobjawową chorobą dopuszcza się karmienie piersią, jednak dieta ta powinna być uzupełniona mieszankami zawierającymi MCT. U starszych dzieci rekomenduje się dietę z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej). W wytycznych nie wymieniono możliwości stosowania produktu MCT procal. W wytycznych BIMDG 213/2017 wymieniono produkty Monogen i Lipistart, w wytycznych EGE 2009 jako przykład mieszanek z niską zawartością długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i wysoką zawartością MCT wymieniono Monogen, SHS, Basic-f, Milupę z olejem MCT. W wytycznych AKGE 2009 jako mieszanki maksymalne wzbogacone o MCT wymieniono Portagen i Monogen. W obu deficytach równie ważne są regularne posiłki i unikanie długich przerw między nimi.

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące deficytu transportera glukozy GLUT-1 i deficytu dehydrogenazy pirogronianu. Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie diety ketogennej. W żadnej z rekomendacji nie odniesiono się do możliwości suplementacji MCT lub zmiany proporcji LCT/MCT.

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla acydurii malonowej.

Ponadto nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT procal, MCT Pepdite, Monogen, Lipistart). Odnaleziono informację, że środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MCT procal, Monogen DHA & ARA oraz Lipistart znajdują się na liście leków stosowanych w programie Dziedzicznych Chorób Metabolicznych, prowadzonego przez Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.04.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1579.2019.1.SK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków

spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.), po otrzymaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 55/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego MCT procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego MCT procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa;
2. Raport nr OT.4311.8.2019 „MCT procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację”. Data ukończenia: 26 czerwca 2019 r.