



**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 128/2023 z dnia 6 listopada 2023 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka  
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen  
we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt MTP,  
naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt MTP, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.*

**Uzasadnienie**

**Problem decyzyjny**

*Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt MTP, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Monogen ma wysoką zawartość średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) -84%. Monogen był oceniany przez Radę Przejrzystości w 2019 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2019 oraz rekomendacja Prezesa nr 52/2019 wydane na podstawie ww. opracowania było pozytywne dla wskazań: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD oraz negatywne dla wskazania: naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Aktualnie zlecenie zostało poszerzone o wskazanie: niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (deficyt MTP).*

*We wskazaniu naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego oceniany był inny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierający średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe: Liquigen . W 2020 r. wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2020 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 26/2020 w omawianym wskazaniu.*

**Dowody naukowe**

**1. Deficyt LCHAD (ICD-10: E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych)**

*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. Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10 000 na terenie UE, a w Polsce 1/120000 urodzeń.

## **2. Deficyt VLCAD (ICD-10: E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych)**

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency – VLCAD) należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych). Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok. 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń.

## **3. 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.

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 VLACD 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.

## **4. Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego (ICD-10: I89.0 Obrzęk chłonny niesklasyfikowany gdzie indziej (Limfangiektazja))**

Wrodzony zespół naczyniakowatości jelita cienkiego (WZNLI, in. choroba Waldmanna) jest to zlokalizowana lub uogólniona choroba naczyń limfatycznych, często związana z patologią układu chłonnego w dowolnej lokalizacji w organizmie. W zespole utrudniony jest przepływ chłonki przez

*pierwotnie uszkodzone naczynia limfatyczne, co prowadzi do zaburzeń wchłaniania pochodzących z pożywienia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz lipidów zawierających długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, a z powodu utraty białka pojawiają się obrzęki. Choroba dotyczy przede wszystkim dzieci, na ogół diagnozowana jest przed ukończeniem 3 r.ż., ale dotyczy także młodzieży i dorosłych.*

*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. W badaniu retrospektywnym Niu 2021 przeanalizowano dokumentację medyczną 10 pacjentów. 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. U wszystkich pacjentów zastosowano dietę wysokobiałkową i niskotłuszczową (z czego około 60% kalorii pochodziło z MCT). 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 nieprzestęganie zaleceń dietetycznych (6 pacjentów) oraz powikłania (2 pacjentów).*

#### Problem ekonomiczny

*Ze względu na to, że śsspż Monogen stosowany jest jako uzupełnienie diety w różnych wskazaniach u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu miesięcznej/rocznej terapii. Także prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie śsspż Monogen w ramach importu docelowego. 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. Uwzględniając dane dot. maksymalnej obecnej liczebności pacjentów we wnioskowanych wskazaniach na podstawie opinii ekspertów średni roczny koszt stosowania śsspż Monogen wyniesie: 5,50 – 5,59 mln zł (153–155 pacjentów).*

### Główne argumenty decyzji

*Dostępne wytyczne kliniczne, dowody naukowe oraz dotychczasowe stanowiska Rady Przejrzystości wskazują na skuteczność stosowania oraz środków specjalnego przeznaczenia spożywczego zawierających MCT we wszystkich wyżej wymienionych wskazaniach.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), z uwzględnieniem raportu nr: OT.4211.18.2023; „Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt MTP, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego”; data ukończenia 2 listopada 2023, który jest aneksem do raportu nr: OT.4311.6.2019