



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Cholesterol Module**

we wskazaniu  
**zespół Smitha-Lemliego-Opitza**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

nr OT.4211.4.2021

Data ukończenia: 18 lutego 2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.)

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

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

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>8</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	8
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	9
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	11
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. 15	
3.5. Podsumowanie poprzednich raportów .....	18
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>20</b>
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>21</b>
<b>6. Źródła.....</b>	<b>23</b>
<b>7. Załączniki.....</b>	<b>25</b>
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	25

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 15 stycznia 2021 r., znak PLD.45341.1575.2020.KW (data wpływu do AOTMiT: 15.01.2021 r.), Minister Zdrowia 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. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu środka spożywczego:

- Cholesterol Module proszek, puszkà 450 g;

we wskazaniu: Zespół Smitha - Lemliego - Opitza.

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr AOTM-DS-431-16/2013 oraz OT.4311.13.2017.

Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 70/2014, 165/2017 oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa nr 61/2014 i 92/2017 (nr porządkowe BIP Agencji 263/2013 i 190/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej Cholesterol Module, puszkà 450 g (proszek do sporządzania roztworu doustnego) we wskazaniu „Zespół Smith-Lemli-Opitza” (SLOZ).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 16-17.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniach AOTMiT z 2013 i 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po zakończeniu prac nad ostatnim opracowaniem, czyli po 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka <http://ptgc.pl/wytyczne/>;
- ogólnoeuropejskie:
  - The European Society of Human Genetics <https://www.eshg.org/>;
  - Contact For families with disabled children <https://contact.org.uk/>;
  - National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>;
- światowe:
  - Canadian Pediatric Surveillance Program <https://www.cpsp.cps.ca/>;
  - National Organization for Rare Disorders <https://rarediseases.org/>;
  - Guidelines International Network <https://www.g-i-n.net/>;
- inne:
  - UpToDate <https://www.uptodate.com/>;
  - GeneFood <https://www.mygenefood.com/>;
  - Medscape <https://www.medscape.com/>;
  - Orphanet <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: 'Smith-Lemli-Opitz Syndrome', 'SLOS', 'guidelines', 'consensus'.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Nowaczyk 2020	<p><b>Smith-Lemli-Opitz Syndrome</b></p> <p><b>Targeted Treatment of Manifestations in Individuals with Smith-Lemli-Opitz Syndrome</b></p> <p><b>[Ukierunkowane leczenie objawów u osób z zespołem Smitha-Lemli-Opitza]</b></p> <p>Przy objawach obniżonego cholesterolu lub wzrostu prekursorów cholesterolu (w tym 7-DHC oraz 8-DHC) wskazana jest suplementacja cholesterolu poprzez spożycie żółtek jaj lub krystalicznego cholesterolu w zawieszynie na bazie oleju lub w wodzie.</p> <p>Badania dotyczące suplementacji cholesterolu nie były randomizowane. Nie stwierdzono, aby terapia dietetyczna zwiększała poziom cholesterolu w płynie mózgowo-rdzeniowym. Suplementację cholesterolu należy rozważyć u wszystkich osób z SLOS, ponieważ może to skutkować poprawą kliniczną i ma minimalne skutki uboczne.</p> <p>Osoby z ciężką postacią choroby wymagają większych dawek cholesterolu.</p> <p>W badaniu simwastatyny kontrolowanym placebo (Wassif 2017) odnotowano poprawę poziomów 7-DHC i stosunku 7-DHC do cholesterolu. Simwastatyna wydaje się być bezpieczna u osób z SLOS, mimo tego autorzy nie zalecają jej jako terapii.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>NORD 2007</b></p>	<p><b>Smith Lemli Opitz Syndrome</b></p> <p>Terapia SLOS opiera się na leczeniu objawowym.</p> <p>Dziecko powinno zostać zbadane pod kątem szeregu schorzeń związanych z SLOS, w tym zaburzeń oczu, serca, układu mięśniowo-szkieletowego, układu moczowo-płciowego i żołądkowo-jelitowego.</p> <p>Pacjenci mogą wymagać operacji w celu skorygowania rozszczepu podniebienia, wad serca i anomalii narządów płciowych.</p> <p>Suplementacja cholesterolu (jedno lub dwa żółtka jaja), czasami w połączeniu z kwasami żółciowymi, poprawia wzrost i zmniejsza nadwrażliwość na światło u osób z SLOS bez szkodliwych skutków ubocznych.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p><b>Steiner 2021</b></p>	<p><b>Smith-Lemli-Opitz Syndrome Treatment &amp; Management</b> <b>[Leczenie w zespole Smitha-Lemliego-Opitza]</b></p> <p>Obecnie żadne leczenie nie okazało się skuteczne długoterminowo u pacjentów z zespołem Smitha-Lemliego-Opitza (SLOS)</p> <p>Suplementacja cholesterolu prowadzi do podwyższenia poziomu cholesterolu w osoczu i zmiennego spadku 7DHC.</p> <p>Dawkę cholesterolu stosowane w badaniach terapeutycznych wahały się od 20-300 mg/kg/dobę; Włączono również kwasy żółciowe, w tym kwasy ursodeoksycholowe i chenodeoksycholowe. Stosowano również farmakologiczny krystaliczny cholesterol w oleju lub zawiesinie wodnej. Inne opcje suplementacji cholesterolu obejmują stosowanie żółtka jaja, bitej śmietany i masła.</p> <p>Terapię w życiu płodowym, podobnie jak próby terapeutyczne u dorosłych i dzieci, należy uznać za terapie objawowe, a nie lecznicze czy przyczynowe.</p> <p>Dostarczanie cholesterolu przez łożysko i barierę krew-mózg stanowi poważne wyzwanie w terapii.</p> <p>Uzupełnienie cholesterolu w okresie przedporodowym zapewniało dożylną i dootrzewnową transfuzję świeżo mrożonego osocza płodu w trzecim trymestrze ciąży. Poziom cholesterolu i średnia objętość krwinek czerwonych u płodu wzrosły, co wskazywało, że egzogenny cholesterol został włączony do erytrocytów płodu. Terapia przedporodowa może prowadzić do poprawy klinicznej ekspresji zespołu Smitha-Lemli-Opitza.</p> <p>Oczekuje się, że inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) (statyny) obniżają stężenia 7-DHC. W przeciwieństwie do efektów u zdrowych osób, badania sugerują, że statyny nie obniżają poziomu cholesterolu w osoczu u wielu osób z zespołem Smitha-Lemliego-Opitza. Niektóre statyny przekraczają barierę krew-mózg. Nie ustalono jeszcze, czy statyny są użyteczną terapią SLOS. Retrospektywne badanie simwastatyny nie doprowadziło do poprawy klinicznej w jednej serii.</p> <p>Badanie, przeprowadzone przez Wassif 2017, wykazało, że simwastatyna poprawiła stosunek 7-DHC do cholesterolu w surowicy i znacznie zmniejszyła objawy drażliwości u pacjentów z łagodnym lub typowym zespołem Smitha-Lemliego-Opitza.</p> <p>U niektórych pacjentów z zespołem SLOS może być konieczna suplementacja hormonalna.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p><b>CONTACT 2018</b></p>	<p><b>Smith-Lemli-Opitz syndrome</b></p> <p>Cholesterol w diecie nie pokonuje bariery krew-mózg w celu skorygowania zaburzeń neurorozwojowych. W niektórych przypadkach suplementacja poprawia wzrost i zachowanie.</p> <p>W mniej dotkniętych objawami choroby przypadkach simwastatyna była stosowana, ponieważ przenika do mózgu i obniża poziom 7-DHC, ale wyniki badań nie wykazały spójnych korzyści.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Pomocna i użyteczna w terapii może być dodatkowa suplementacja przeciwutleniaczami.</p> <p>Podstawą postępowania pozostaje dobra opieka podtrzymująca oraz suplementacja w leczeniu zaburzeń snu lub drgawek oraz kontroli wrażliwości i stanu skóry. Może być konieczna interwencja chirurgiczna w celu umieszczenia zgłębnika lub korekcji wad rozwojowych.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
MyGeneFood 2020	<p><b>Smith-Lemli-Opitz Syndrome and Cholesterol: What You Need to Know</b>  <b>[Zespół Smith-Lemli-Opitz i cholesterol: co musisz wiedzieć]</b></p> <p>Mimo że wysokie spożycie cholesterolu (poprzez dietę i suplementy) jest częścią leczenia SLOS, nie zawsze jest ono skuteczne. Dawki do leczenia zwykle rozpoczynają się od 40-50 mg/kg mc dziennie. Jeżeli nie stosuje się diety priorytetyzującej żywność o wysokiej zawartości cholesterolu, możliwa jest konieczność suplementacji cholesterolu.</p> <p>Suplementacja cholesterolu nie rozwiązuje problemu. Cholesterol w diecie nie przekracza bariery krew-mózg, więc nie wspiera zapotrzebowania na cholesterol w tkance mózgowej. SLOS prowadzi do akumulacji prekursora cholesterolu, 7-DHC, który może mieć toksyczne skutki.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

SLOS – Smith-Lemli-Opitz Syndrome, 7-DHC – 7-dehydrocholesterol, 8-DHC – 8-dehydrocholesterol, NORD – National Organization for Rare Disorders, CONTACT – Contact for families with disabled children

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono pięć wyników, będących m.in. stanowiskami organizacji zrzeszających specjalistów i pacjentów z chorobami rzadkimi, które nie zostały przedstawione w poprzednich opracowaniach.

W stanowiskach zwraca się uwagę na stosowanie diety z wysoką zawartością cholesterolu (suplementacja) jako przyjęte, rutynowe postępowanie. Istotnym problemem jest brak możliwości pokonywania bariery krew-mózg przez cholesterol dostarczany doustnie w celu skorygowania zaburzeń neurorozwojowych.

Wspominana jest próba stosowania simwastatyny w celu leczenia SLOS (Wassif 2017), która pokonuje barierę biologiczną krew-mózg. Oczekuje się, że mechanizm działania tej substancji prowadzi do obniżenia stężenia 7-DHC. W badaniu odnotowano poprawę poziomów 7-DHC, lecz autorzy nie zalecają tej opcji terapeutycznej.

CONTACT 2018 podkreśla możliwość suplementacji przeciwutleniaczami w terapii SOLS, w Steiner 2021 wskazano również na suplementację hormonalną.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających cholesterol w leczeniu zespołu Smitha-Lemliego-Opitza. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16 lutego 2021 r. w trzech głównych bazach informacji medycznych: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 12.12.2017 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.13.2017. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdziale 7.1 *Strategia wyszukiwania publikacji* niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rozpoznaniem zespołu Smitha-Lemliego-Opitza	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	Cholesterol Module inne interwencje mające na celu dostarczenie (zwiększenie spożycia) egzogenego cholesterolu suplementacja cholesterolu	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	nie ograniczono
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne</li> </ul> Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne/metaanalizy</li> </ul> W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne kontrolowane, bez randomizacji,</li> <li>• badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>• badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> </ul> serie przypadków i opisy przypadków	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
Inne	publikacje w pełnym tekście, <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	publ kacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w językach innych niż polski i angielski</li> </ul>



### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono trzy publikacje będące opisami przypadków oraz jedną pracę, będącą publikacją poglądową Fliesler 2021.

Do niniejszego opracowania włączono również protokół przeglądu systematycznego biblioteki Cochrane, którego celem jest ocena skuteczności statyn w terapii SLOS w porównaniu do standardowego sposobu postępowania – suplementacja cholesterolem.

**Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Rojare 2019</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak konfliktu interesu	opis dwóch przypadków z rozpoznaniem zespołem Smitha-Lemlięgo-Opitza, ilustrujący anomalie jamy ustnej i twarzy pacjentów, doświadczenia w jednym ośrodku klinicznym zlokalizowanym we Francji		nie określono
<b>Palm 2019</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	analiza 488 próbek krwi interwencja: leczenie skojarzone simwastatyna z lub bez cholesterolu	20 dzieci leczonych w ambulatorium przez medianę 9,8 lat (zakres 1,1-15) wiek pacjentów rozpoczynających leczenie: 0,14-16 lat	korelacja stopnia zaawansowania choroby ze stężeniem metabolitów cholesterolu
<b>Delvecchio 2020</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak konfliktu interesu	studium przypadku dwóch bliźniaków z rozpoznaniem zespołem Smitha-Lemlięgo-Opitza w dzieciństwie		ustalenie możliwego związku z różnicą w zapotrzebowaniu na cholesterol w diecie
<b>Ballout 2020</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak konfliktu interesu	Uwzględnione zostaną wszystkie badania RCT lub quasi-RCT z układami równoległymi lub cross-over. Badania kliniczne bez randomizacji (badania kontrolowane, w których podział na dwie grupy odbywa się przy użyciu metod innych niż randomizacja lub quasi-randomizacja) Prospektywne badania kohortowe dotyczące wyników neurobehawioralnych u osób z SLOS przyjmujących statyny (z suplementami lub bez nich) Kontrolowane badania przed-po Badania z przerywanym schematem szeregów czasowych (ITS), pod warunkiem, że spełniają kryteria włączenia.	<u>Kryteria włączenia:</u> dorośli i dzieci zdiagnozowani biochemicznie (poziom 7-DHC w osoczu u pacjentów, którzy nie są na lekach, mogących hamować DHCR7, takie jak haloperidol, lub poprzez bezpośredni pomiar aktywności enzymu DHCR7 w fibroblastach pacjentów) zdiagnozowani genetycznie (poprzez molekularne testy genetyczne) pacjenci z SLOS, niezależnie od wieku, płci lub ciężkości choroby, przyjmowanie statyn w dowolnej dawce i czasie trwania	przeżycie całkowite (OS) nasilenie i częstotliwość zmian neurobehawioralnych działania niepożądane związane z przyjmowaniem statyn (TRAE) zmiany parametrów rozwoju zmiana parametrów biochemicznych jakość życia (HRQoL)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p style="text-align: center;"><u>Rodzaje interwencji</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dowolna statyna (o dowolnej dawce lub czasie trwania), vs suplementacja cholesterolem</li> <li>2. Dowolna statyna (o dowolnej dawce lub czasie trwania) połączona z suplementacją cholesterolu vs tylko suplementacja cholesterolem</li> <li>3. Dowolna statyna (o dowolnej dawce lub czasie trwania) z suplementacją kwasu żółciowego lub bez, w porównaniu z suplementacją cholesterolem lub w połączeniu z suplementacją kwasu żółciowego</li> <li>4. Dowolna statyna (o dowolnej dawce i czasie trwania) z lub bez któregoś lub wszystkich z wymienionych: koenzym Q10, witaminy E, A lub C lub innych przeciwutleniaczy (np. Selen) (lub obu), w porównaniu z suplementacją cholesterolu</li> <li>5. Statyny lipofilowe (np. simwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna lub atorwastatyna), statyny hydrofilowe (np. prawastatyna lub rosuwastatyna)</li> </ol>	<p>osoby z innymi przewlekłymi chorobami współistniejącymi (zaburzenia metaboliczne lub inne zaburzenia genetyczne), które same mogą wpływać na funkcje poznawcze i zachowanie (czynnik zakłócające),</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryterium wyłączenia:</u></p> <p>osoby, które nie tolerują statyn (osoby z nadwrażliwością na statyny lub ciężkimi skutkami ubocznymi związanymi ze statynami).</p>	

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Rojare 2019

##### Case 1

W wieku 4 miesięcy: opóźnienie rozwoju, asymetria postawy z hipotonią, ograniczenie ostrości wzroku i opóźnienie wzrostu. W wieku 10 miesięcy potwierdzone opóźnienie wzrostu, dysmorfizm twarzy z płaską twarzą, hiperteloryzm, podniebienie w kształcie litery U, wnetrostwo obustronne, hipotonia osiowa, skolioza, oczopląs przywodzenia w prawo.

Elektroencefalogram bez odchyień. MRI mózgu wykazało niedorozwój tylnej części ciała modzelowatego, hipotrofię istoty białej obszarów dwuciemieniowych oraz anomalie okołokomorowej substancji białej w obszarach bifrontalnych. Testy biochemiczne potwierdziły obecność 7-DHC – dehydrocholesterolu (0,033 g/l; wartość normalna: prawie niewykrywalna) i 8-DHC (0,63 g/l; wartość normalna: prawie niewykrywalna), przy normalnym poziomie cholesterolu 1,28 g/l. Kariotyp był prawidłowy (46, XY).

Rozpoczęto terapię: suplementacja diety cholesterolem w postaci: żółtek jaj kurzych, tabletek doustnych z kwasem ursodeoksycholowym Ursolvan, preparatu Cholesterol Module i fizjoterapii.

Progresja kliniczna objawiała się refluksem żołądkowo-przetykowym, zachłystowym zapaleniem płuc, gastrostomią od 3 roku życia, utratą słuchu, zezem rozbieżnym, płaskostopiem koślawym, ataksją chodu, skoliozą i zaburzeniami hiperkinetycznymi z agresją behawioralną ograniczającą rozwój języka. Badanie szczękowo-twarzowe wykazało (wiek 15 lat): hiperteloryzm, przedni zgryz otwarty, nisko wszczępione uszy, niedorozwój kości jarzmowych, garb nosowy i hiper zróżnicowaną płaszczyną żuchwy.

##### Case 2

W wieku 7 miesięcy stwierdzono ataksję szyjki macicy, spastyczne ruchy oczu bez oczopląsu, drżenie kończyn górnych i stopy płasko-owalne. Pacjentka wykazywała objawy dysmorfizmu twarzy z fałdami naskórka, hipoplastyczną górną wargą i dwudzielnym języczkiem. Wstępną diagnozą była infekcja rdzeniowo-mózdkowa o początku wczesnym. Następnie, w wieku dwunastu miesięcy: zasugerowano rozpoznanie zespołu Smitha-Lemliego-Opitza - SLOS ze względu na obniżony poziom cholesterolu i podwyższony poziom 7-DHC.

Terapia składała się z Ursolvanu i suplementacji diety cholesterolem: jajami kurzymi i Cholesterolem Module.

Progresję kliniczną w wieku 15 miesięcy charakteryzowało upośledzenie umysłowe i językowe. Z biegiem lat zaobserwowano wyraźną poprawę języka i słownictwa. W trakcie leczenia poziom cholesterolu wrócił do normy. Od 8 do 13 roku życia pacjent wykazywał niekontrolowane zaburzenia zachowania, z deeskalacją agresji i impulsywności. W wieku 14 lat MRI mózgu wykazało przerost ciała modzelowatego.

Wady twarzy charakteryzowały się: ezotropią oka lewego, szeroką podstawą nosa i retrognatią żuchwy. Badanie wewnątrzustne wykazało: okluzję II klasy, agenezję zębów i dwudzielny języczek.

W części dyskusji wyników zwrócono uwagę, że suplementacja cholesterolem może poprawić cechy kliniczne i rokowanie pacjentów z SLOS<sup>1</sup>. Jednak wpływ suplementacji cholesterolu w diecie na aspekty poznawcze lub behawioralne nie został dostatecznie zbadany i prawdopodobnie będzie ograniczony ze względu na ograniczoną zdolność cholesterolu w diecie do przekraczania bariery krew-mózg. Chociaż terapia cholesterolem zmniejsza do pewnego stopnia stężenie 7-DHC w surowicy, znaczące poziomy utrzymują się nawet po latach terapii.

W jednym z badań<sup>2,3</sup>, simwastatyna wydaje się poprawiać stosunek dehydrocholesterolu do całkowitego sterolu w surowicy i znacząco poprawia objawy drażliwości u pacjentów z SLOS o łagodnym i klasycznym nasileniu. Konieczne są dalsze badania, aby zoptymalizować leczenie pacjentów z SLOS.

<sup>1</sup> Elias ER, Irons MB, Hurley AD, Tint GS, Salen G. Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Am J Med Genet.* 1997 Jan 31;68(3):305-10. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970131)68:3<305::aid-ajmg11>3.0.co;2-x. PMID: 9024564.

<sup>2</sup> Linck LM, Lin DS, Flavell D, Connor WE, Steiner RD. Cholesterol supplementation with egg yolk increases plasma cholesterol and decreases plasma 7-dehydrocholesterol in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet.* 2000 Aug 28;93(5):360-5. doi: 10.1002/1096-8628(20000828)93:5<360::aid-ajmg4>3.0.co;2-p. PMID: 10951458.

<sup>3</sup> Wassif CA, Kratz L, Sparks SE, Wheeler C, Bianconi S, Gropman A, Calis KA, Kelley RI, Tierney E, Porter FD. A placebo-controlled trial of simvastatin therapy in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Genet Med.* 2017 Mar;19(3):297-305. doi: 10.1038/gim.2016.102. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27513191; PMCID: PMC5303568.

**Wniosek autorów:**

Anomalie zębowo-szczękowo-twarzowe wraz ze szczegółowym opisem mogą być przydatne w wykryciu niezdiagnozowanych pacjentów, co stwarza nową perspektywę w diagnostyce tego zespołu i może poprawić wczesną opiekę kliniczną.

**Komentarz Agencji**

Doniesienie będące opisem dwóch przypadków zostało przedstawione w celu zobrazowania klinicznego obrazu choroby, głównie pod kątem problemów w obrębie twarozczaszki. W obydwu przypadkach włączono standardową terapię kwasami żółciowymi wraz z doustną suplementacją cholesterolu m.in. preparatem Cholesterol Module. Pomimo zastosowania interwencji postęp choroby nie został zatrzymany. W części poświęconej na dyskusję wyników autorzy zwracają uwagę, że ze względu na bariery biologiczne cholesterol dostarczany egzogennie, czyli wraz z pożywieniem, nie ma możliwości działania w obrębie układu nerwowego. Rozważane jest włączenie do terapii pacjentów z SLOS jednej ze statyn – simwastatyna.

Z uwagi na klasyfikację dowodów naukowych doniesienie sklasyfikowano jako dowód niskiej jakości, na podstawie którego wnioskowanie może być ograniczone. Ze względu na charakter choroby jaką jest SLOS dopuszcza się wykorzystanie opisów pojedynczych przypadków wraz z analizą autorów.

**Palm 2019**

W badaniu wykazano, że stopień zaawansowania choroby jest dodatnio skorelowane ze wskaźnikiem metabolitów cholesterolu (7-DHC+8-DHC)/Chol  $r=0,31$ ,  $p<0,001$ , oraz ujemnie z poziomem cholesterolu w surowicy  $r=-0,27$ ,  $p<0,001$ . Podczas długotrwałego leczenia z simwastatyna odnotowano istotną poprawę zarówno w wynikach metabolitów jak i stężenia cholesterolu we krwi.

**Wniosek autorów:**

Leczenie zespołu Smitha-Lemliego-Opitza z wykorzystaniem simwastatyny zmniejsza patologiczne nagromadzenie metabolitów 7-, 8-DHC, wyniki były kompatybilne z obserwacją długoterminową, jednak konieczne jest przeprowadzanie badań z grupą kontrolną.

**Komentarz Agencji**

Doniesienie będące abstraktem konferencyjnym przedstawiającym wyniki pochodzące od 20 dzieci z SLOS zostało przedstawione w celu zobrazowania możliwej efektywności klinicznej dla skojarzenia simwastatyny z suplementacją cholesterolu. Wykazano, że stosowanie takiego schematu wiąże się z poprawą parametrów biochemicznych, przez co może być obiecującą opcją terapeutyczną.

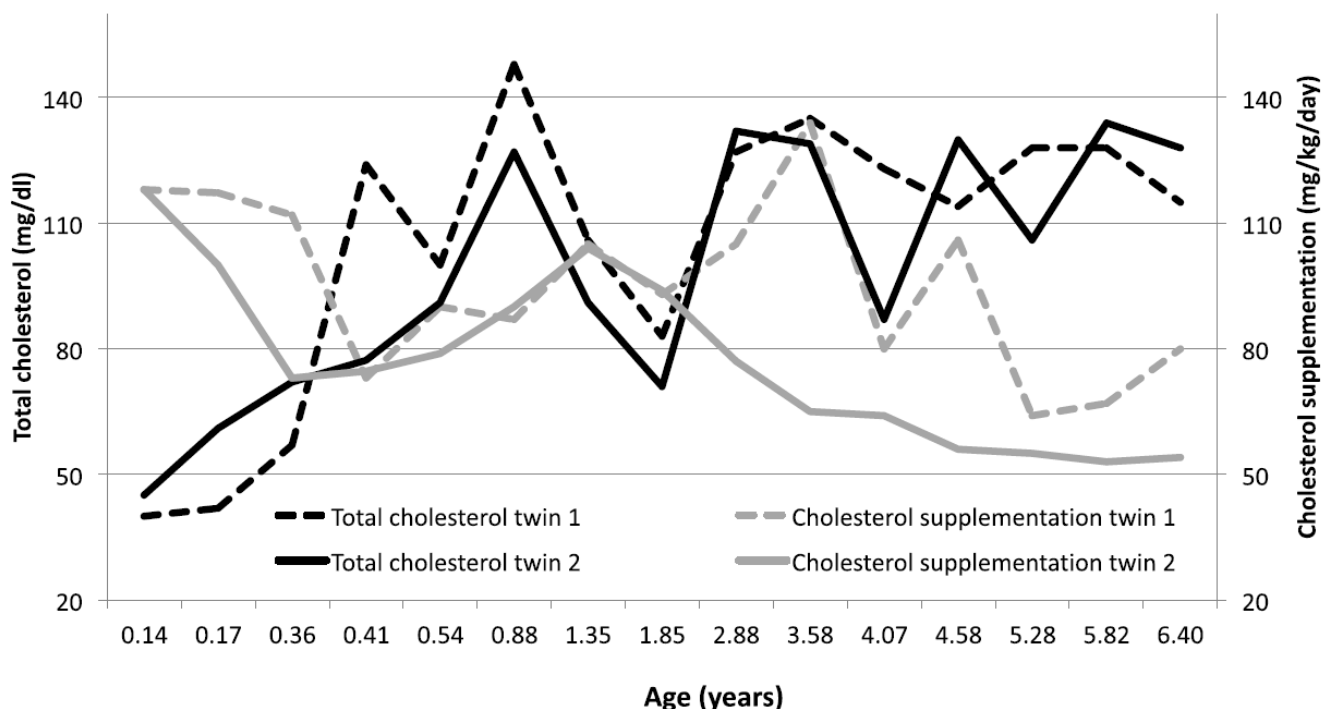
Ze względu na brak odniesienia do publikacji pełnotekstowej, niemożliwa jest weryfikacja projektu próby klinicznej, brak informacji dotyczących szczegółów wykorzystanych interwencji, przez co doniesienie stanowi dowód niskiej jakości, wnioskowanie jest ograniczone.

**Delvecchio 2020**

Prezentacja przypadku: bliźnięta z typowym fenotypem SLOS. Uzupełnianie diety cholesterollem od 2 mies. życia. Spożycie cholesterolu było okresowo miareczkowane na podstawie wzrostu masy ciała, bliźniak 1 wymagał większej suplementacji niż bliźniak 2 w okresie obserwacji.

W wieku 6,4 lat pacjenci przeszli test w kierunku IF1 (czynnik hamujący syntazę ATP 1), który był 7-krotnie wyższy u bliźniaka 2 w porównaniu z bliźniakiem 1 (odpowiednio 93,0 pg/ml w porównaniu z 13,0 pg/ml). Podczas obserwacji celem było osiągnięcie stężenia cholesterolu we krwi co najmniej 100 mg/dl. Dawka początkowa suplementacji wynosiła około 100 mg/kg/dobę w obu przypadkach na początku leczenia i zmniejszyła się w okresie obserwacji. Kiedy oznaczano IF1, u bliźniaka 1 i 2 wynosił on odpowiednio 80 i 54 mg/kg/dobę.

Przebieg leczenia pacjentów wraz z dzienną dawką suplementacji cholesterolu został przedstawiony na poniższym wykresie.



**Rysunek 1. Stężenie całkowitego cholesterolu w surowicy (mg/dl) i suplementacji cholesterolu (mg/kg/dzień) u ocenianych bliźniaków od początku leczenia do wieku 6,4 lat**

Wniosek autorów:

Dyskutowana jest skuteczność suplementacji cholesterolu, w obliczu ostatnich badań wykazano, że pacjenci z SLOS mogą odnieść korzyści ze stosowania statyn jako terapii wspomagającej suplementację cholesterolu. Należy zauważyć, że cząsteczki, takie jak simwastatyna, która hamuje reduktazę HMG-CoA, badano u pacjentów z ciężkim przebiegiem SLOS i zaburzeniami czynności wątroby. Biorąc pod uwagę potencjalne skutki uboczne, nie można uznać statyn za bezpieczne podejście w SLOS. Potrzeba dalszych badań mających na celu wskazanie substancji czynnych, które mogłyby mieć znaczenie przy opracowywaniu nowej strategii terapeutycznej w SLOS.

Jest to pierwsze badanie, w którym przebadano obecność IF1 w surowicy pacjentów z SLOS. Wyniki potwierdzają hipotezę, że IF1 może być wiarygodnym punktem odniesienia w dalszych badaniach dotyczących SLOS oraz innych patologii związanych z zaburzoną regulacją cholesterolu. Niemniej jednak jest to nowa dziedzina, niniejszy artykuł może mieć znaczenie dla przyszłych badań ukierunkowanych na metabolizm cholesterolu i związanymi z nim zaburzeniami.

#### Komentarz Agencji

Doniesienie jest opisem dwóch przypadków, w ramach niniejszej analizy zostało przedstawione w celu zobrazowania przebiegu leczenia pacjentów z SLOS. Analiza dotyczy zmian w stężeniu cholesterolu we krwi w zależności od dawki cholesterolu w suplementacji. Wyniki nie odnoszą się do skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania terapii, aczkolwiek wskazują na rolę potencjalnego markera biochemicznego postępu SLOS. Autorzy uznają za dyskusyjną rolę suplementacji cholesterolu oraz poddają pod wątpliwość zasadność wykorzystania statyn w tej grupie pacjentów z uwagi na bezpieczeństwo.

Badanie zostało przeprowadzone metodologicznie prawidłowo jednak z uwagi na brak odniesienia do oceny skuteczności terapii nie daje podstaw do wnioskowania. Zauważalny jest jednak trend, że zwiększenie dawki cholesterolu może nie korelować ze zwiększeniem poziomu cholesterolu we krwi.

#### **Ballout 2020**

W uzasadnieniu podjęcia prac nad przeglądem wskazano, że obecnie nie ustalono zgodnego stanowiska odnośnie „optymalnej” standardowej terapii dla pacjentów z SLOS, częściowo ze względu na rzadki, a zatem słabo zbadany charakter tego schorzenia. Jednak w oparciu o mechanizm i danych empirycznych, suplementacja cholesterolu uważana jest za podstawę leczenia, pomimo ograniczonych korzyści. Wynika to przede wszystkim z niezdolności cholesterolu do przekraczania bariery krew-mózg i jego ograniczonego wchłaniania w jelitach po

doustnym uzupełnieniu diety. Niemniej jednak kilka badań z udziałem dzieci z SLOS otrzymujących suplementację cholesterolu wykazało poprawę wzrostu fizycznego, objawy żołądkowo-jelitowe i tolerancję na infekcje oraz funkcję układu nerwowego. Wykazano również, że suplementacja cholesterolu zmniejsza wrażliwość na światło UV-A, klasycznie obserwowaną u osób z SLOS. Jednak nie przyniosła korzyści w łagodzeniu neurobehawioralnych przejawów zaburzenia. W rezultacie nadal potrzebne są terapie ukierunkowane na neurobehawioralny składnik SLOS.

Oprócz suplementacji cholesterolu zaleca się suplementację kwasu żółciowego u noworodków i dzieci z cholestazyczną chorobą wątroby oraz u osób z ciężkimi objawami SLOS, pomimo stwierdzenia, że większość osób z SLOS ma normalny poziom kwasów żółciowych. Ponadto lekarze i rodzice niektórych dzieci podają suplementy przeciwutleniaczy, witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (np. witaminy E) lub koenzymu Q10 (lub ich kombinacji), próbując zwiększyć ich niski poziom oczekiwany w zaburzeniu.

Uważa się, że większość zaburzeń poznawczych i neurobehawioralnych SLOS wynika z połączenia deficytu cholesterolu i nagromadzenia 7DHC w macicy w rozwijającym się płodzie. Cholesterol jest integralną częścią błon biologicznych i jest niezbędny do syntezy kwasów żółciowych, hormonów steroidowych i mieliny. Jest również wymagany do potranslacyjnej modyfikacji kilku białek sygnalizacyjnych hedgehog, a mianowicie SHH. Zatem podejście do leczenia SLOS obejmuje uzupełnienie u płodu cholesterolu i zmniejszenie poziomów 7-DHC i 8-DHC.

Obiecująca wydaje się być rola terapii statynami u dzieci z SLOS, kilka opublikowanych dotychczas opisów przypadków dokumentuje korzystne zmniejszenie poziomu 7-DHC i pożądany wzrost poziomu cholesterolu w osoczu, prowadząc do przyspieszonego wzrostu i łagodzenia nieprawidłowości behawioralnych.

Przegląd ten będzie szczególnie ważny ze względu na niedobór danych w tej dziedzinie oraz potrzebę większej ilości dowodów na temat wpływu statyn na neurobehawioralne objawy osób z SLOS.

#### Komentarz Agencji

Wyniki przeglądu wraz z oceną skuteczności mogą być cennym źródłem wiedzy przy rozważaniach dotyczących sposobu postępowania w SLOS. Wymagana jest weryfikacja dokumentu będącego wynikiem prac biblioteki Cochrane w dalszym postępowaniu.

#### **Fliesler 2021**

Publikacja jest podsumowaniem obecnego stanu wiedzy na temat leczenia SLOS ze wskazaniem na nową terapię, polegającą na skojarzeniu suplementacji cholesterolu z jednoczesną podażą przeciwutleniaczy.

Obecnym standardem postępowania w leczeniu pacjentów z SLOS jest suplementacja cholesterolu; jednak to leczenie jest bardzo zmienne, w wielu przypadkach raczej nieprzynoszące korzyści. Zdaniem autora wydaje się rozsądne, że połączenie egzogennie dostarczanego cholesterolu z przeciwutleniaczem (-ami) zapewniłoby skuteczniejszą interwencję. Teoretycznie zapewniłoby to brakujący (lub zmniejszony) naturalny sterol potrzebny wszystkim komórkom i tkankom, a także zmniejszyłoby tworzenie toksycznych metabolitów 7-DHC; ponadto, poprzez hamowanie sprzężenia zwrotnego szlaku cholesterolu, można by oczekiwać, że zminimalizuje tworzenie się 7-DHC de novo. Obecnie trwają badania kliniczne mające na celu przetestowanie tego rodzaju leczenia na kohorcie dobrze udokumentowanych pacjentów z SLOS, w porównaniu z obecnym standardem opieki.

### 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

#### Informacje na podstawie ulotki Cholesterol Module Powder 450 g puszka

##### Środki ostrożności:

- musi być stosowany pod nadzorem lekarza,
- nie nadaje się jako jedyne źródło pożywienia,
- wyłącznie do podawania dojelitowego.

##### Przygotowanie i sposób użycia:

- Zalecane dawkowanie Cholesterol Module zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
- Powinien zostać określony przez lekarza lub dietetyka i powinien być oparty na stężeniu cholesterolu i jego metabolitów w surowicy.
- Rozpuścić przepisaną ilość Cholesterol Module do postaci pasty, jako dodatek do napoju lub posiłku
- 1 miarka waży około 5,9 g
- Zalecana dawka to 100 mg/kg masy ciała dziennie.

##### Składniki:

- suszony syrop glukozowy, cholesterol

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące wartości odżywczej preparatu.

**Tabela 4. Skład, makroskładniki odżywcze, sól, osmolarność środka**

	Jednostka	na 100 g	na 10 g
energia	kcal	395	41
	kJ	1 678	168
białko	g	0	0
węglowodany	g	94	9,4
cukry	g	32	3,2
laktoza	g	0	0
tluszcz	g	2,15	0,22
nasycone kwasy tł.	g	0	0
cholesterol	mg	2 129	213
blonnik	g	0	0
sól	mg (mmol)	<20 (<0.9)	<2 (<0.09)
osmolarność	mOsm/kg H <sub>2</sub> O	0	180 (1 w 10 roztworu)

## Komentarz Agencji

Oceniana technologia, jaką jest środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module firmy Nutricia, ma stanowić źródło egzogenego cholesterolu dla pacjentów ze zdiagnozowanym SLOS. Producent preparatu zaleca dawkę 100 mg/kg masy ciała dziennie. Jest to wartość, która była podawana pacjentom w jednym z odnalezionych doniesień. W odnalezionych stanowiskach towarzystw i organizacji zajmujących się chorobami rzadkimi wskazuje się na niższe dawki, nie odnaleziono również źródła dla wartości wskazywanej przez producenta.

Dokonując porównania przyjęto średnią masę ciała pacjenta na poziomie 30 kg, dawka dzienna cholesterolu powinna wynieść 3 000 mg, co oznaczałoby sporządzenie roztworu ze 140 g proszku. Jedna puszka (opakowanie jednostkowe) zawiera 450 g proszku i kosztuje [REDACTED]

[REDACTED] (dane MZ), w związku z czym dzienny koszt terapii przyjmując preparat jako źródło cholesterolu wyniósłby około [REDACTED].

Wskazywanym źródłem cholesterolu w diecie zarówno w odnalezionych rekomendacjach dotyczących postępowania jak i w przedstawionych doniesieniach, są żółtka jaj kurzych. Zgodnie z oszacowaną wartością odżywczą wybranych produktów spożywczych i typowych potraw (Wydawnictwo Lekarskie PZWL)<sup>4</sup> 100 g żółtka jaja kurzego zawiera 1 062 mg cholesterolu.

**Tabela 5. Porównanie ocenianej technologii z naturalnym odpowiednikiem**

	Jednostka	na 100 g	
		Cholesterol Module	żółtko
energia	kcal	395	314
	kJ	1 678	1 312
<b>białko</b>	<b>g</b>	<b>0</b>	<b>15,5</b>
<b>węglowodany</b>	<b>g</b>	<b>94</b>	<b>0,3</b>
cukry	g	32	0
laktoza	g	0	0
<b>tłuszcz</b>	<b>g</b>	<b>2,15</b>	<b>28,2</b>
<b>nasycone kwasy tł.</b>	<b>g</b>	<b>0</b>	<b>8,71</b>
<b>cholesterol</b>	<b>mg</b>	<b>2 129</b>	<b>1 062</b>

Analizując zestawienie zawartości makroskładników odżywczych preparatu Cholesterol Module oraz żółtka jaja kurzego różnice dotyczą zawartości białka, węglowodanów i tłuszczu. Zawartość cholesterolu jest dwukrotnie niższa w produkcie naturalnym. Żółtka jaj poza wymienionymi makroskładnikami stanowią również źródło witamin (A, D, E, K, B) oraz składników mineralnych (K, Ca, P, Mg, Fe).

Zgodnie z badaniem przeprowadzonym przez Główny Urząd Statystyczny<sup>5</sup>, pozyskano informacje dotyczące średniej masy ciała w przedziale wiekowym od 0-14 lat, jako najbardziej prawdopodobną grupę odbiorców wnioskowanego środka spożywczego. Dokonano obliczeń sugerowanej dawki suplementacji cholesterolem oraz przeliczono to na ilość preparatu oraz produktu naturalnego.

<sup>4</sup> Kunachowicz Hanna, Nadolna Irena, Iwanow Krystyna, Przygoda Beata, Wartość odżywcza wybranych produktów spożywczych i typowych potraw, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2019

<sup>5</sup> Dane pochodzą z Europejskiego Ankietowego Badania Zdrowia (European Health Interview Survey - EHIS), powtarzanego co 5-6 lat.

Ostatnie badanie, przeprowadzone w 2014 r., objęte było regulacją prawną UE - po raz pierwszy wszystkie kraje członkowskie miały obowiązek je zrealizować, zgodnie z wytycznymi Eurostatu. Pozyskane wyniki są reprezentatywne na poziomie kraju, a wybrane informacje - również na poziomie województw. Badanie przeprowadzono metodą wywiadu bezpośredniego.

<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html>



**Tabela 6. Ilość preparatu i produktu naturalnego wymagana do pokrycia zapotrzebowania na cholesterol**

Średnia masa ciała osób w wieku 0-14 lat		Cholesterol [mg] przyjmując 100mg/kg mc	Cholesterol Module	żółtko jaja kurzego
wiek	kg		ilość preparatu [g]	[g]
0 lat	7,3	730	34,7619	68,7382
1 rok	11,6	1 160	55,2381	109,228
2 lata	13,9	1 390	66,1905	130,885
3 lata	16,6	1 660	79,0476	156,309
4 lata	18,7	1 870	89,0476	176,083
5 lat	21,2	2 120	100,952	199,623
6 lat	24,5	2 450	116,667	230,697
7 lat	27	2 700	128,571	254,237
8 lat	30,2	3 020	143,81	284,369
9 lat	33,9	3 390	161,429	319,209
10 lat	37,6	3 760	179,048	354,049
11 lat	41,3	4 130	196,667	388,889
12 lat	45,9	4 590	218,571	432,203
13 lat	51,7	5 170	246,19	486,817
14 lat	54,9	5 490	261,429	516,949

Zważywszy na obliczone ilości preparatu lub produktu naturalnego, które mogłyby pokryć dawkę zalecaną przez producenta realizacja takiego planu postępowania byłaby trudna. Stosowanie wyliczonych ilości preparatu w starszych grupach wiekowych wiązałoby się z dużymi wydatkami, z kolei próba dostarczenia cholesterolu wraz z żółtkami jaj wiązałaby się z istotnym obciążeniem nerek (wysoka zawartość białka) oraz koniecznością wykorzystywania kilkudziesięciu jaj dziennie (przeciętna masa żółtka w jajku kurzym klasy XL została przyjęta na poziomie 20-30g), co w przypadku zasad żywienia wydaje się być nieracjonalne.



### 3.5. Podsumowanie poprzednich raportów

Wyniki przedstawione w poprzednich opracowaniach Agencji pochodzą z przeglądu literatury, dwóch prób z badań klinicznych oraz opisów przypadków pochodzących z lat 2001-2017.

#### **Svoboda 2012**

Przegląd aktualnego piśmiennictwa i opinii ekspertów dotyczących leczenia zespołu SLO, w tym terapii dietą cholesterolową, leczenie statynami, suplementacji solami żółciowymi, terapii medycznych zabiegów chirurgicznych, a także kierunków przyszłych możliwości leczenia. W przeglądzie wskazano, że podstawowym podejściem terapeutycznym w leczeniu zespołu SLO jest suplementacja cholesterolu.

#### **Chan 2009**

Badanie eksperymentalne, nierandomizowane. Ocena wpływu diety bogato cholesterolowej na syntezę cholesterolu w stosunku do diety niskocholesterolowej. Ocena efektu terapii simawastatyną w kombinacji z suplementacją cholesterolu egzogenego. Autorzy wskazują, że suplementacja cholesterolu w skojarzeniu z terapią simwastatyną jest uzasadniona w leczeniu SLOS.

**Lin 2005**

W badaniu oceniano m.in. wpływ źródła cholesterolu (żółtko jaja vs cholesterol krystaliczny) na absorpcję cholesterolu u pacjentów z zespołem SLO. Grupa otrzymująca cholesterol ze źródeł naturalnych (żółtko jaj) wykazała większą średnią absorpcję cholesterolu niż grupa otrzymująca cholesterol krystaliczny. Jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

**Szabo 2010**

Opis przypadku. Wyniki: połączenie terapii simwastatyną i cholesterolu było dobrze tolerowane przez pacjenta, bez efektów ubocznych. Podczas terapii odnotowano zmniejszenie poziomu agresji u pacjenta, mniejsze trudności z zasypianiem i poprawę apetytu. Stwierdzono także poprawę funkcji adaptacyjnych.

**Azurdia 2001**

Opis przypadku. Wyniki: Leczenie było dobrze tolerowane przez pacjenta. Po 6 miesiącach terapii odnotowano znaczącą poprawę zachowania (mniejszy poziom agresji oraz zwiększenie świadomości). Ponadto nie odnotowano efektów fotowrażliwości w okresie letnim.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu aktualizacyjnego w ramach opracowania OT.4311.13.2017 odnaleziono dodatkową publikację **Wassif 2017**, która została również wspomniana w pracach odnalezionych w ramach niniejszego aneksu.

W badaniu oceniano simwastatynę (w dawce 0,5 mg/kg/d przez 6 dni, następnie 1 mg/kg/d) vs. placebo, przy czym w obydwu ramionach eksperymentalnych pacjenci otrzymywali suplementację cholesterolu w dawce 150 mg/kg mc/d przez 12 miesięcy, następnie po 2-miesięcznym okresie washout cholesterol z placebo przez kolejnych 12 miesięcy. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był stosunek DHC do całkowitego stężenia cholesterolu w osoczu. Zaobserwowano spadek stężenia w osoczu u pacjentów leczonych simwastatyną ( $8,9 \pm 8,4\%$  w grupie placebo + suplementacja cholesterollem, natomiast w grupie simwastatyna + suplementacja cholesterollem  $6,1 \pm 5,5\%$  ( $p < 0,005$ )).

Przeprowadzono także ocenę behawioralną. Nie zaobserwowano różnic między grupami w zakresie oceny wg skali CGI-I, natomiast odnotowano znaczną poprawę wyniku w zakresie drażliwości ocenianej skalą ABC-C (obie skale dotyczą oceny wpływu interwencji farmakologicznej na zachowanie osób z zaburzeniami rozwojowymi, skala CGI-I jest oceną lekarza, natomiast kwestionariusz ABC-C jest wypełniany przez rodzica lub opiekuna).

W publikacji dodatkowo wskazano, że nie odnotowano istotnych problemów w zakresie bezpieczeństwa stosowania terapii.

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

Zlecenie nie zawiera wniosku o rozszerzenie lub zawężenie wskazania, którego dotyczyło wcześniejsze opracowanie, w związku z czym w toku prac nie występowało o opinie ekspertów klinicznych.

## 5. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr AOTM-DS-431-16/2013 oraz OT.4311.13.2017.

Dla dwóch poprzednich opracowań wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej Cholesterol Module we wskazaniu: zespół Smith-Lemli-Opitz (SLOZ).

### Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono pięć wyników, będących m.in. stanowiskami organizacji zrzeszających specjalistów i pacjentów z chorobami rzadkimi, które nie zostały przedstawione w poprzednich opracowaniach. W stanowiskach zwraca się uwagę na stosowanie diety z wysoką zawartością cholesterolu (suplementacja) jako przyjęte, rutynowe postępowanie. Istotnym problemem jest brak możliwości pokonywania bariery krew-mózg przez cholesterol dostarczany doustnie w celu skorygowania zaburzeń neurorozwojowych. Wspominana jest próba stosowania simwastatyny w celu leczenia SLOS, lecz autorzy nie zalecają tej opcji terapeutycznej. Podkreśla się także możliwość suplementacji przeciwutleniaczami w terapii SOLS oraz suplementację hormonalną.

### Wskazanie dowodów naukowych

W ramach przeprowadzonej aktualizacji analizy odnaleziono cztery doniesienia oraz plan przeglądu systematycznego biblioteki Cochrane.

#### Rojare 2019

Doniesienie będące opisem dwóch przypadków zostało przedstawione w celu zobrazowania klinicznego obrazu choroby, głównie pod kątem problemów w obrębie twarzoczaszki. W obydwu przypadkach włączono standardową terapię kwasami żółciowymi wraz z doustną suplementacją cholesterolu m.in. preparatem Cholesterol Module. Pomimo zastosowania interwencji postęp choroby nie został zatrzymany. W części poświęconej na dyskusję wyników autorzy zwracają uwagę, że ze względu na bariery biologiczne, cholesterol dostarczany egzogenicznie, czyli wraz z pożywieniem, nie ma możliwości działania w obrębie układu nerwowego, rozważane jest włączenie do terapii pacjentów z SLOS jednej ze statyn – simwastatyna.

#### Palm 2019

Doniesienie będące abstraktem konferencyjnym przedstawiającym wyniki pochodzące od 20 dzieci z SLOS zostało przedstawione w celu zobrazowania możliwej efektywności klinicznej dla skojarzenia simwastatyny z suplementacją cholesterolu. Wykazano, że stosowanie takiego schematu wiąże się z poprawą parametrów biochemicznych, przez co może być obiecującą opcją terapeutyczną. Brak odniesienia do publikacji pełnotekstowej zawierającej wyniki pozwalające na ocenę skuteczności, niemożliwa jest weryfikacja projektu próby klinicznej, brak informacji dotyczących szczegółów wykorzystanych interwencji.

#### Delvecchio 2020

Doniesienie jest opisem dwóch przypadków, w ramach niniejszej analizy zostało przedstawione w celu zobrazowania przebiegu leczenia pacjentów z SLOS. Analiza dotyczy zmian w stężeniu cholesterolu we krwi w zależności od dawki cholesterolu w suplementacji. Wyniki nie odnoszą się do skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania terapii, aczkolwiek wskazują na rolę potencjalnego markera biochemicznego postępu SLOS. Autorzy uznają za dyskusyjną rolę suplementacji cholesterolu oraz poddają pod wątpliwość zasadność wykorzystania statyn w tej grupie pacjentów z uwagi na bezpieczeństwo.

#### Ballout 2020

Protokół prac mających na celu opracowanie systematycznego przeglądu literatury, dotyczącego wykorzystania statyn w leczeniu SLOS. W uzasadnieniu podjęcia prac nad przeglądem wskazano, że obecnie nie ustalono zgodnego stanowiska odnośnie „optymalnej” standardowej terapii dla pacjentów z SLOS, częściowo ze względu na rzadki, a zatem słabo zbadany charakter tego schorzenia. Jednak w oparciu o mechanizm i danych empirycznych, suplementacja cholesterolu uważana jest za podstawę leczenia, pomimo ograniczonych korzyści. Wynika to przede wszystkim z niezdolności cholesterolu do przekraczania bariery krew-mózg i jego ograniczonego wchłaniania w jelitach po doustnym uzupełnieniu diety. Niemniej jednak kilka badań z udziałem

dzieci z SLOS otrzymujących suplementację cholesterolu wykazało poprawę wzrostu fizycznego, objawy żołądkowo-jelitowe i tolerancję na infekcje oraz funkcję układu nerwowego. Wykazano również, że suplementacja cholesterolom zmniejsza wrażliwość na światło UV-A, klasycznie obserwowaną u osób z SLOS. Jednak nie przyniosła korzyści w łagodzeniu neurobehawioralnych przejawów zaburzenia. W rezultacie nadal potrzebne są terapie ukierunkowane na neurobehawioralny składnik SLOS. Obiecująca wydaje się być rola terapii statynami u dzieci z SLOS, kilka opublikowanych dotychczas opisów przypadków dokumentuje korzystne zmniejszenie poziomu 7-DHC i pożądany wzrost poziomu cholesterolu w osoczu, prowadząc do przyspieszonego wzrostu i złagodzenia nieprawidłowości behawioralnych.

#### **Fliesler 2021**

Publikacja jest podsumowaniem obecnego stanu wiedzy na temat leczenia SLOS ze wskazaniem na nową opcję terapeutyczną, polegającą na skojarzeniu suplementacji cholesterolom z jednoczesną podażą przeciwutleniaczy.

#### **Uwagi dodatkowe**

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z organizacji zrzeszających specjalistów oraz pacjentów z chorobami rzadkimi nie zidentyfikowano jednolitego planu postępowania terapeutycznego. Z uwagi na mechanizm działania oraz strukturę, cholesterol zawarty w preparacie Cholesterol Module wydaje się mieć ograniczony wpływ na przebieg kliniczny pacjentów z zespołem Smitha-Lemliego-Opitza. Wniosek ten potwierdzają zgromadzone dane literaturowe. Naturalnym źródłem cholesterolu są wszystkie produkty odzwierzęce, w szczególności żółtka jaj.

## 6. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Azurdia 2001** Azurdia RM, Anstey AV, Rhodes LE. Cholesterol supplementation objectively reduces photosensitivity in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Br J Dermatol.* 2001 Jan;144(1):143-5.  
doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.03964.x. PMID: 11167696.
- Ballout 2020** Ballout RA, Bianconi S, Livinski A, Fu YP, Remaley AT, Porter FD. Statins for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(1):CD013521.  
doi: 10.1002/14651858.cd013521. PMID: 32132878; PMCID: PMC7055734.
- Chan 2009** Chan YM, Merkens LS, Connor WE, Rouillet JB, Penfield JA, Jordan JM, Steiner RD, Jones PJ. Effects of dietary cholesterol and simvastatin on cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res.* 2009 Jun;65(6):681-5.  
doi: 10.1203/PDR.0b013e31819ea4eb. PMID: 19430384; PMCID: PMC2780332.
- Delvecchio 2020** Delvecchio M, Rapone B, Simonetti S, Fecarotta S, De Carlo G, Favoino E, Loverro MT, Romano AMI, Taurino F, Di Naro E, Gnoni A. Dietary cholesterol supplementation and inhibitory factor 1 serum levels in two dizygotic Smith-Lemli-Opitz syndrome twins: a case report. *Ital J Pediatr.* 2020 Oct 28;46(1):161.  
doi: 10.1186/s13052-020-00924-2. PMID: 33115520; PMCID: PMC7594264.
- Lin 2005** Lin DS, Steiner RD, Flavell DP, Connor WE. Intestinal absorption of cholesterol by patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res.* 2005 Jun;57(6):765-70.  
doi: 10.1203/01.PDR.0000157723.98422.B5. Epub 2005 Mar 17. PMID: 15774833.
- Palm 2019** Palm K., Kovacs T., Empting S., Mohnike K. Longitudinal cholesterol metabolite profiles in 20 patients with Smith-Lemli-Opitz-syndrome. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 2019;167(4):371.  
doi:10.1007/s00112-019-0665-9
- Rojare 2019** Rojare C, Opendakker Y, Laborde A, Nicot R, Mention K, Ferri J. The Smith-Lemli-Opitz syndrome and dentofacial anomalies diagnostic: Case reports and literature review. *Int Orthod.* 2019 Jun;17(2):375-383.  
doi: 10.1016/j.ortho.2019.03.020. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31005410.
- Svoboda 2012** Svoboda MD, Christie JM, Eroglu Y, Freeman KA, Steiner RD. Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome and other sterol disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 Nov 15;160C(4):285-94.  
doi: 10.1002/ajmg.c.31347. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23042642; PMCID: PMC3890258.
- Szabó 2010** Szabó GP, Oláh AV, Kozak L, Balogh E, Nagy A, Blahakova I, Oláh E. A patient with Smith-Lemli-Opitz syndrome: novel mutation of the DHCR7 gene and effects of therapy with simvastatin and cholesterol supplement. *Eur J Pediatr.* 2010 Jan;169(1):121-3.  
doi: 10.1007/s00431-009-0987-z. Epub 2009 Apr 14. PMID: 19365639.
- Wassif 2017** Wassif CA, Kratz L, Sparks SE, Wheeler C, Bianconi S, Gropman A, Calis KA, Kelley RI, Tierney E, Porter FD. A placebo-controlled trial of simvastatin therapy in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Genet Med.* 2017 Mar;19(3):297-305.  
doi: 10.1038/gim.2016.102. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27513191; PMCID: PMC5303568.

**Rekomendacje kliniczne**

- CONTACT 2018** Contact For families with disabled children, Smith-Lemli-Opitz syndrome, 2018  
(data dostępu: 17.02.2021 r.)  
<https://contact.org.uk/advice-and-support/health-medical-information/conditions/s/smith-lemli-opitz-syndrome/?page=3&f=S>
- GeneFood 2020** Deakter D., Smith-Lemli-Opitz Syndrome and Cholesterol: What You Need to Know, My Gene Food, 2020  
(data dostępu: 17.02.2021 r.)  
<https://www.mygenefood.com/blog/smith-lemli-opitz-syndrome-and-cholesterol-what-you-need-to-know/>
- NORD 2007** National Organization for Rare Disorders, Smith Lemli Opitz Syndrome, 2007  
(data dostępu: 17.02.2021 r.)  
<https://rarediseases.org/rare-diseases/smith-lemli-opitz-syndrome/>
- Nowaczyk 2020** Nowaczyk M., Wassif C.A., Smith-Lemli-Opitz Syndrome, 1998 (aktualizacja 2020)
- Steiner 2021** Steiner R.D. Smith-Lemli-Opitz Syndrome Treatment & Management, 2021

**Pozostałe publikacje**

- Ulotka** data card, Cholesterol Module Powder 450g Tin, 2020 Nutricia
- Cholesterol Module 450g** (data dostępu 17.02.2021)  
<https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/cholesterol-module.html>
- Fliesler 2021** Fliesler SJ. EDITOR'S PERSPECTIVE: On the verge of translation: Combined cholesterol-antioxidant supplementation as a potential therapeutic intervention for Smith-Lemli-Opitz syndrome. Exp Eye Res. 2021 Jan;202:108390.  
doi: 10.1016/j.exer.2020.108390. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33307076.



## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline, data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2021 r., data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 12.12.2017 r.**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"smith-lemli-opitz syndrome"[MeSH Terms] OR ("smith-lemli-opitz"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "smith-lemli-opitz syndrome"[All Fields] OR ("smith"[All Fields] AND "lemli"[All Fields] AND "opitz"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "smith lemli opitz syndrome"[All Fields]	883
#2	("cholesterol"[MeSH Terms] OR "cholesterol"[All Fields] OR "cholesterol s"[All Fields] OR "cholesterole"[All Fields] OR "cholesterols"[All Fields]) AND ("module"[All Fields] OR "module s"[All Fields] OR "modules"[All Fields])	254
#3	"cholesterol"[MeSH Terms] OR "cholesterol"[All Fields] OR "cholesterol's"[All Fields] OR "cholesterole"[All Fields] OR "cholesterols"[All Fields]	297 250
#4	"supplemental"[All Fields] OR "supplementating"[All Fields] OR "supplementation"[All Fields] OR "supplementation's"[All Fields] OR "supplementations"[All Fields] OR "supplementation"[All Fields]	156 521
#5	("cholesterol"[MeSH Terms] OR "cholesterol"[All Fields] OR "cholesterol s"[All Fields] OR "cholesterole"[All Fields] OR "cholesterols"[All Fields]) AND ("supplemental"[All Fields] OR "supplementating"[All Fields] OR "supplementation"[All Fields] OR "supplementation s"[All Fields] OR "supplementations"[All Fields] OR "supplementation"[All Fields])	7 957
#6	((("cholesterol"[MeSH Terms] OR "cholesterol"[All Fields] OR "cholesterol s"[All Fields] OR "cholesterole"[All Fields] OR "cholesterols"[All Fields]) AND ("module"[All Fields] OR "module s"[All Fields] OR "modules"[All Fields])) OR ((("cholesterol"[MeSH Terms] OR "cholesterol"[All Fields] OR "cholesterol s"[All Fields] OR "cholesterole"[All Fields] OR "cholesterols"[All Fields]) AND ("supplemental"[All Fields] OR "supplementating"[All Fields] OR "supplementation"[All Fields] OR "supplementation s"[All Fields] OR "supplementations"[All Fields] OR "supplementation"[All Fields])))	8 207
#7	("smith lemli opitz syndrome"[MeSH Terms] OR ("smith lemli opitz"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "smith lemli opitz syndrome"[All Fields] OR ("smith"[All Fields] AND "lemli"[All Fields] AND "opitz"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "smith lemli opitz syndrome"[All Fields]) AND (((("cholesterol"[MeSH Terms] OR "cholesterol"[All Fields] OR "cholesterol s"[All Fields] OR "cholesterole"[All Fields] OR "cholesterols"[All Fields]) AND ("module"[All Fields] OR "module s"[All Fields] OR "modules"[All Fields])) OR ((("cholesterol"[MeSH Terms] OR "cholesterol"[All Fields] OR "cholesterol s"[All Fields] OR "cholesterole"[All Fields] OR "cholesterols"[All Fields]) AND ("supplemental"[All Fields] OR "supplementating"[All Fields] OR "supplementation"[All Fields] OR "supplementation s"[All Fields] OR "supplementations"[All Fields] OR "supplementation"[All Fields])))	46

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase, data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2021 r., data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 12.12.2017 r.**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp Smith Lemli Opitz syndrome/	1 229
#2	exp cholesterol/	306 818
#3	exp supplementation/ or exp diet supplementation/ or exp nutritional support/	227 922
#4	cholesterol module.ab,kw,ti.	0
#5	2 and 3	9 358
#6	1 and 5	72

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2021 r., data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 12.12.2017 r.**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	smith-lemli-opitz syndrome	9