



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25 we wskazaniach:  
uzupełnienie diety w prawidłowym zbilansowaniu  
dziennego zapotrzebowania na energię  
i stabilizacji w przebiegu acydurii propionowej,  
acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej,  
hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHADD,  
deficycie VLCFA, lizynurycznej nietolerancji białka,  
glikogenozie, chorobie syropu klonowego,  
deficycie CPS1**

Nr: OT.4211.7.2024

(Aneks do opracowania nr:  
OT.4311.16.2020)

Data ukończenia: 13 czerwca 2024 r.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALS</b>	liaza argininobursztynianowa
<b>AAM</b>	mieszanka aminokwasów wzbogacona w argininę (ang. arginine-fortified amino acid mixture)
<b>BIMDG</b>	British Inherited Metabolic Disease Group
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHO</b>	Węglowodany
<b>CPS1</b>	syntaza karbamoilofosforanowa 1
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>GA1</b>	acyduria glutarowa typu 1 (ang. glutaric acidemia type-1)
<b>HA</b>	Hiperamonemia
<b>HHH</b>	(zespół) hiperornitynemia, hiperamonemia, homocytrulinemia
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LCHAD</b>	dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długłańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase)
<b>MCT</b>	średnio-łańcuchowe trójglicerydy
<b>MMA</b>	acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OTC</b>	karbamoilotransferaza ornitynowa
<b>PA</b>	acyduria propionowa (ang. propionic acidemia)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SERN/GMDI</b>	Southeast Regional Genetics Network/Genetic Metabolic Dietitians International
<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>UCD</b>	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorders)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VLCAD</b>	dehydrogenaza acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**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 – nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

<sup>2</sup> podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia .....	6
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>14</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	14
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	15
3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	15
3.4. Podsumowanie analizy klinicznej .....	15
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 19</b>	
<b>6. Podsumowanie .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Źródła .....</b>	<b>26</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>28</b>
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	28
8.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania śsspz S.O.S w analizowanym wskazaniu .....	36

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146.) 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. 2023 r. poz. 826 z późn. zm) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.16.2020<sup>3</sup>. Na podstawie ww. opracowania wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2021<sup>4</sup> oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 31/2021<sup>5</sup> w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25, we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD (dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase), deficycie VLCAD (dehydrogenazy bardzo długiego łańcucha acetylo-CoA, ang. very long-chain acyl-CoA dehydrogenase).

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

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

Dodatkowo, pismem z dnia 09.04.2024 r., PLD.45341.294.2024.AD, 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. 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) oprócz wymienionych powyżej wskazań, zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25, we wskazaniach nieuwzględnionych w poprzednim zleceniu MZ, tj. lizynurycznej nietolerancji białka, glikogenozie, chorobie syropu klonowego, deficycie CPS1.

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

### **Nietolerancja białka lizynurowego (LPI)**

Rzadkie zaburzenie wchłaniania i transportu aminokwasów charakteryzujące się wtórnym zaburzeniem cyklu mocznikowego z nieprawidłowym rozwojem, powiększeniem wątroby i śledziony oraz szerokim zakresem objawów klinicznych, w tym hematologicznych (zespół aktywacji makrofagicznej lub limfohistiocytoza hemofagocytarna, HLH), immunologicznych, trawiennych, nerkowych, płucnych i (lub) kostnych. Zaburzenia metaboliczne LPI powodują zwiększone wydalanie nerkowe i zmniejszone wchłanianie z jelita aminokwasów dwuzasadowych oraz acydurię jamy ustnej. U pacjentów dotkniętych LPI mogą występować nudności i wymioty po spożyciu białka, biegunka, zaburzenia rozwoju, powiększenie wątroby i śledziony, nieprawidłowości szpiku kostnego, osteopenia, epizody śpiączki hiperamoniakemicznej, zmieniona odpowiedź immunologiczna, objawy autoimmunologiczne, cytopenie związane z zespołem aktywacji makrofagicznej, przewlekła choroba nerek i zajęcie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc spowodowana proteinozą pęcherzyków płucnych)<sup>6</sup>.

Źródło: *orpha.net*

### **Glikogenoza**

Glikogenozy (Glycogen Storage Diseases, GSD) to choroby genetyczne wynikające z zaburzeń metabolizmu glikogenu – polimerycznej cząsteczki wielocukru będącego materiałem zapasowym, służącym jako wewnątrzkomórkowe źródło energii. Glikogenozy powstają wskutek różnych nieprawidłowości enzymów odpowiedzialnych za przemianę glukozy w glikogen i odwrotnie – z glikogenu w glukozę. Dotyczą mięśni i wątroby, czyli tych organów, w których magazynowany jest glikogen. Najczęstszą i najcięższą GSD jest defekt kompleksu glukozo-6-fosfatazy, określanej jako typ I GSD. Każda z glikogenoz jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Większość z nich dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. W typie I (chorobie von Gierkego) uszkodzeniu ulegają geny G6PC i SLC37A4. Dotychczas wyróżniono 12 typów glikogenoz, związanych z mutacjami w genach dla różnych białek, pośrednio bądź bezpośrednio wpływających na syntezę i degradację

<sup>3</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/229/RPT/229\\_OT.4311.16.2020\\_S.O.S.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/229/RPT/229_OT.4311.16.2020_S.O.S.pdf), data odczytu 21.05.2024 r.

<sup>4</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/229/SRP/U\\_10\\_71\\_08032021\\_s\\_31\\_S.O.S..pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/229/SRP/U_10_71_08032021_s_31_S.O.S..pdf), data odczytu 21.05.2024 r.

<sup>5</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/229/REK/31\\_2021\\_S.O.S..pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/229/REK/31_2021_S.O.S..pdf), data odczytu 21.05.2024 r.

<sup>6</sup> <https://www.orpha.net/en/disease/detail/470>, data odczytu 21.05.2024 r.

glikogenu. W obrębie większości typów opisano kilka, a czasami kilkadziesiąt różnych mutacji prowadzących do dysfunkcji danego enzymu, ulokowanych w różnych fragmentach jego genu.

Źródło: Nr: OT.4311.24.2020

### **Choroba Syropu Klonowego**

Choroba syropu klonowego (MSUD) (ang. maple syrup urine disease) jest wrodzoną wadą metabolizmu, w wyniku której organizm nie jest w stanie prawidłowo rozkładać aminokwasów rozgałęzionych takich jak leucyna, izoleucyna i walina. Przyczyną choroby jest niedobór lub brak aktywności kilku enzymów, dokładniej mówiąc całego kompleksu enzymatycznego – tak zwanej dehydrogenazy rozgałęzionych  $\alpha$ -ketokwasów, które w organizmie odpowiadają za rozkład aminokwasów rozgałęzionych. Zaburzenie wywołane jest mutacją w obrębie genów: BCKDHB, BCKDHA, DBT. W MSUD zahamowanie reakcji biochemicznych na poziomie dehydrogenazy rozgałęzionych  $\alpha$ -ketokwasów powoduje gromadzenie się zarówno  $\alpha$ -ketokwasów, jak i leucyny, izoleucyny i waliny we krwi, w płynie mózgowo-rdzeniowym i moczu, a to z kolei wywołuje objawy chorobowe i często prowadzi do zespołu intoksykacji.

Źródło: OT.4211.4.2022

### **Deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1)**

Niedobór syntazy karbamylfosforanowej 1 (CPS1D) jest rzadkim i ciężkim zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego, charakteryzującym się najczęściej występowaniem ciężkiej hiperamonemii u noworodków, która występuje kilka dni po urodzeniu i objawia się letargiem, wymiotami, hipotermią, drgawkami, śpiączką i zgonem lub prezentacją poza okresem noworodkowym w dowolnym wieku z (czasem) łagodniejszymi objawami hiperamonemii. CPS1D jest wynikiem mutacji w genie CPS1 (2p), który koduje syntazę karbamylfosforanową I (CPS1), enzym zlokalizowany w macierzy mitochondrialnej hepatocytów i komórek nabłonkowych błony śluzowej jelit, który kontroluje pierwszy etap cyklu mocznikowego, w którym znajduje się amoniak przekształcony w fosforan karbamoilu. Mutacje w tym genie prowadzą do przerwania cyklu mocznikowego, a nadmiar azotu nie jest przekształcany w mocznik w celu wydalenia przez nerki, co prowadzi do hiperamonemii.

Źródło: OT.4211.4.2022

## **1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia**

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.294.2024.AD z dnia 09.04.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25 wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania w okresie styczeń 2023 – kwiecień 2024. Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 108,54 zł za opakowanie S.O.S. 10, 90, 39 zł za opakowanie S.O.S. 15, 122,26 zł za opakowanie S.O.S. 20, natomiast cena netto jednego opakowania preparatu S.O.S. 25 wynosi 158,97 zł (dane nt. ceny śsspz pochodzą ze zlecenia MZ).

W okresie od stycznia 2023 do kwietnia 2024 wydano łącznie 3 zgody na refundację produktu S.O.S. 10 dla jednego pacjenta, a łączna kwota refundacji wyniosła około 108,54 zł (sprowadzono 36 opakowań). Dla produktu S.O.S. 15 wydano łącznie 2 zgody na refundację dla jednego pacjenta o łącznej kwocie refundacji około 361,56 zł (sprowadzono 4 opakowania). W przypadku produktu S.O.S. 20 wydano łącznie 2 zgody na refundację dla jednego pacjenta o łącznej kwocie refundacji około 1467,12 zł (sprowadzono 12 opakowań). Natomiast dla produktu S.O.S. 25 wydano łącznie 8 zgód na refundację dla sześciu pacjentów o łącznej kwocie refundacji około 7153,65 zł (sprowadzono 45 opakowań). Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S. 10, 15, 20, 25 w okresie styczeń 2023 – kwiecień 2024**

Opakowanie	Koszt za opakowanie produktu	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]
S.O.S. 10, proszek, saszетка 21 g, 30 saszetek	108,54 zł	1	3	36	3 907,44 zł

Opakowanie	Koszt za opakowanie produktu	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]
S.O.S. 15, proszek, saszетка 31 g, 30 saszetek	90,39 zł	1	2	4	361,56 zł
S.O.S. 20, proszek, saszетка 42 g, 30 saszetek	122,26 zł	1	2	12	1 467,12 zł
S.O.S. 25, proszek, saszетка 52 g, 30 saszetek	158,97 zł	6	8	45	7 153,65 zł
<b>Łącznie*</b>		<b>9</b>	<b>15</b>	<b>97</b>	<b>12 889,77 zł</b>

\* Oszacowania własne analityków

W piśmie wskazano również, że w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu nie są sprowadzane inne produkty lecznicze lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Ponadto Ministerstwo Zdrowia przekazało dodatkowe informacje przedstawiające dane dotyczące liczby pacjentów stosujących śsspż S.O.S w rozróżnieniu na poszczególne wskazania. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli. Informacje dotyczące tego, do którego kodu ICD-10 przyporządkowano oceniane jednostki chorobowe znajdują się w rozdziale 5.

**Tabela 2. Liczba pacjentów, dla których sprowadzono śsspż w roku 2023, wskazanie oraz liczba opakowań.**

Śsspż	Liczba pacjentów (liczba unikalnych nr PESEL) dla których wydano zgody	Wskazanie w klasyfikacji ICD-10	Liczba sprowadzonych opakowań
S.O.S. 10	1	E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych	36
S.O.S. 15	1	E72.3 Zaburzenia przemian lizyny i hydroksylizyny	6
S.O.S. 20	1	E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych	6
S.O.S. 25	2	E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych	39
	2	E74.0 Choroba spichrzeniowa glikogenu	
	1	E71.0 Choroba syropu klonowego	
	2	E72.2 Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego	

## 2. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci (PTŻKD): <http://www.ptzkd.org/new/standardy-i-zalecenia/>
  - Polskiego Towarzystwa Dietetyki (PTD): <https://ptd.org.pl/>
- zagraniczne:
  - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI): <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>
  - British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG): <https://bimdg.org.uk/site/guidelines.asp>
  - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN): <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
  - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN): <https://www.espghan.org/>
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>
  - Turning Research Into Practice (TRIP): <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 27-28.05.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: *management of / guidelines / treatment, propionic acidemia, methylmalonic aciduria, glutaric acidemia type-1, glutaric acidemia type-2, hyperammonemia, long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency, very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCAD deficiency, maple syrup disease, lysinuric protein intolerance, glycogenosis, CPS1 deficiency*. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej.

Poniżej zamieszczono wytyczne opublikowane po dacie wyszukiwania w poprzednim opracowaniu dla wskazań: acyduria propionowa, acyduria glutarowa, acyduria metylomalonowa, hiperamonemia pierwotna, deficyt LCHADD, deficyt VLCA, oraz wytyczne dla nowych wskazań (bez daty odcięcia). Nie odnaleziono szczegółowych wytycznych postępowania w przypadku acydurii glutarowej typu 2.

Wnioskowane wskazania obejmują szeroki zakres zaburzeń metabolizmu, w tym aminokwasów i kwasów tłuszczowych. Ze względu na specyfikę wnioskowanego śsspż, zrezygnowano z opisywania całościowego leczenia żywieniowego, koncentrując się głównie na postępowaniu ratunkowym (awaryjnym), doustnym (dojelitowym) w warunkach pozaszpitalnych, do którego przeznaczony jest preparat S.O.S.

Wytyczne dla wskazań analizowanych w raporcie nr OT.4311.16.2020 są zbieżne z wcześniej opisanymi dokumentami – w procedurze awaryjnej zalecane jest przerwanie podawania naturalnych białek na 24-48 godzin (syntetyczna dieta niebiałkowa) oraz zapewnienie zapotrzebowania kalorycznego za pomocą węglowodanów – w postaci doustnych roztworów glukozy, maltodekstryny, mieszanek węglowodanów u pacjentów lub w postaci dożylnych infuzji roztworu glukozy.

Polimer glukozy został wskazany w wytycznych BIMDG 2017 dotyczących dietetycznej ścieżki postępowania w chorobie syropu klonowego oraz w wytycznych Forny 2021 odnoszących się do diagnostyki i leczenia acydurii propionowej i metylomalonowej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1)</b>	
<b>BIMDG 2017A (Wielka Brytania)</b> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i>	Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego: deficytem transkarbamyazy ornitynowej (OTC) lub deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1).  Odnalezione wytyczne nie odnoszą się do kwestii stosowania napoju węglowodanowego w powyższym wskazaniu. Zależnie od stanu chorego stosuje się następującą formę leczenia doustną lub dożylną.



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Zalecana terapia dożylna: glukoza 200 mg/kg</b>, roztwór soli 5-20 mg/kg, benzoesan sodu (do 500 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (do 500 mg/kg/dzień), arginina (do 250 mg/kg/dzień). Leczenie dojelitowe powinno być wprowadzone tak szybko jak to możliwe. Jeśli stan dziecka nie poprawia się w ciągu 24-28 godzin, należy skontaktować się ze specjalistą, który może zalecić stosowanie żywienia pozajelitowego lub suplementacji niezbędnych aminokwasów, aby zmniejszyć ryzyko dalszego katabolizmu spowodowanego niedoborem białka. <i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i></p>
<b>Nietolerancja białka lizynurwego (lysineric protein intolerance LPI)</b>	
<p><b>BIMDG 2017B (Wielka Brytania)</b> <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii z powodu wad transportu: lizynurycznej nietolerancji białka lub zespołu HHH – (hiperornitynemia-hiperamoniemia-homocytrullinuria).</b></p> <p><b>Wytyczne nie odnoszą się do kwestii stosowania śspsz S.O.S. w powyższym wskazaniu.</b> Wstępne postępowanie w sytuacjach nagłych u dzieci wymaga szybkiej i precyzyjnej interwencji medycznej, aby zapobiec poważnym powikłaniom zdrowotnym. Jednym z kluczowych elementów takiej interwencji jest odpowiednie <b>zarządzanie gospodarką glukozową</b>, zwłaszcza w przypadkach, gdy dziecko jest w złym stanie lub istnieją wątpliwości co do jego stanu klinicznego. Poniżej przedstawiono wytyczne <b>dotyczące dożylnego podażu glukozy</b> i soli fizjologicznej, które są kluczowe dla stabilizacji stanu dziecka w sytuacjach kryzysowych. Jeśli dziecko jest w złym stanie (lub są jakiegokolwiek wątpliwości co do jego stanu) należy rozpocząć leczenie dożylnie. Obejmuje ono podawanie roztworów soli fizjologicznej i <b>glukozy dożylnie</b> (200 mg/kg), przy czym należy kontrolować poziom glukozy we krwi i w razie hiperglikemii podać insulinę. <i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i></p>
<b>Glikogenoza</b>	
<p><b>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska)</b> <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne kliniczne opisujące zalecenia dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych (wybrane wrodzone wady metabolizmu).</b></p> <p><b>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania napoju węglowodanowego, jednak zalecają, aby węglowodany stanowiły 65% zapotrzebowania kalorycznego (podanie dojelitowe) we wszystkich typach glikogenozy.</b></p> <p><u>Leczenie:</u> <u>Typ Ia (glukoza-6-fosfataza):</u> – posiłki co 2–3 godziny, w nocy żywienie przez sondę, – <b>węglowodany – 65% zapotrzebowania kalorycznego</b> – maltodekstryny i niegotowana, surowa skrobia kukurydziana, – nie podawać sacharozy i fruktozy, laktoza do 0,5 g/dobę, – unikać laktozy, – suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i witaminy C, – suplementacja wapnia, – dieta niskotłuszczowa. <u>Typ Ib i c (translokaza):</u> jak wyżej + GCSF (czynnik stymulujący granulocyty). <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<b>Choroba syropu klonowego</b>	
<p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska)</b> <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne kliniczne opisujące zalecenia leczenia choroby syropu klonowego.</b></p> <p><b>Odnalezione wytyczne nie odnoszą się do kwestii stosowania napoju węglowodanowego S.O.S. w powyższym wskazaniu, zalecają stosowanie syntetycznej diety niebiałkowej.</b></p> <p><b>Leczenie:</b> - w okresie pojawienia się ostrych objawów – intensywna terapia: - hemofiltracja, transfuzja wymienna, dializa w celu obniżenia toksycznych metabolitów. - próba z tiaminą – 10 mg/kg/dobę. - dieta z obniżoną zawartością leucyny, izoleucyny, waliny – należy utrzymać stężenie leucyny na poziomie 100–250, izoleucyny 50–150, a waliny 150–250 μmol/l; dzieci z klasyczną postacią tolerują zwykle 400–600 mg/dobę tych aminokwasów łącznie. - <b>diety syntetyczne niskobiałkowe</b>, dieta żelatynowa + niezbędne dodatki (witaminy, minerały, LCPUFA). - rokowanie korzystne, jeśli leczenie rozpoczęto wcześniej i było ono ściśle przestrzegane. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p><b>Southeast Regional Genetics Network - Genetic Metabolic Dietitians International (SERN - GMDI) 2021</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące zaleceń postępowania dietetycznego w chorobie syropu klonowego (MSUD).</b></p> <p>Wytyczne wskazują na stosowanie wyłącznie żywienia pozajelitowego (dostarczających białka wolne od BCAA, tłuszcze i/lub glukozę) lub żywienia pozajelitowego równocześnie z żywieniem dojelitowym, w przypadku ostrej choroby, kiedy wymagana jest podaż energii [poziom rekomendacji: umiarkowana]. <i>Poziom rekomendacji:</i> <i>Umiarkowana - grupa robocza uważa, że korzyści przewyższają szkody (lub że szkody wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku zalecenia negatywnego), ale jakość dowodów nie jest tak wysoka. W pewnych określonych</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																				
<b>(Wielka Brytania)</b> <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono informacje	<p><i>okolicznościach, zalecenia mogą być oparte na słabszych dowodach, gdy uzyskanie wysokiej jakości dowodów jest niemożliwe, a przewidywane korzyści przeważają nad szkodami.</i></p> <p><i>Słaba - jakość dowodów jest podejrzana lub dobrze przeprowadzone badania wykazują niewielką wyraźną przewagę jednego podejścia terapeutycznego nad drugim.</i></p> <p><i>Konsensus - opinia eksperta popiera zalecenie wytycznych, mimo że dostępne dowody naukowe nie dają spójnych wyników lub brakuje badań kontrolowanych.</i></p>																				
<b>New England Consortium of Metabolic Programs 2020 (USA)</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnostyki i terapii w ostrej fazie MSUD – dekompensacja metaboliczna</b></p> <p>Poniższe wytyczne mają na celu zapewnienie skutecznego zarządzania stanem metabolicznym pacjentów z MSUD podczas epizodów dekompensacji, minimalizując ryzyko powikłań i wspierając proces anaboliczny</p> <p>Podczas dekompensacji metabolicznej konieczne może być dożylnie podawanie płynów (obwodowo lub przez centralny cewnik żylny) w celu nawodnienia i dostarczenia kalorii. <b>Zaleca się podawanie płynów o wysokiej zawartości dekstrozy (10% glukozy) z dodatkiem elektrolitów.</b></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>																				
<b>BIMDG 2017 (Wielka Brytania)</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<p><b>Wytyczne dotyczące dietetycznej ścieżki postępowania w MSUD: przypuszczalny pozytywny wynik badania MSUD (objawowe niemowlę).</b></p> <p>Schemat żywienia dojelitowego (nieograniczony płynem 150-180 ml/kg):</p> <p>Środki spożywcze bez aminokwasów (bez BCAA) - MSUD Anamix Infant doustny lub ekwiwalent białka NG do 3g/kg/dzień</p> <p><b>+ polimer glukozy</b> do 10% węglowodanów (szybkość dostarczania glukozy 10 - 15 mg/kg/min)</p> <p>+ tłuszcz do 5% w zależności od tolerancji</p> <p>+ 200 mg izoleucyny i 200 mg suplementu waliny: pomimo że są już w docelowym zakresie leczenia.</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i></p>																				
<b>Frazier 2014 (USA)</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<p><b>Rekomendacje dotyczą restrykcyjnego leczenia dietetycznego przy MSUD, powstały przy współpracy licznych ekspertów z ośrodków klinicznych i uniwersyteckich w USA oraz w wyniku dokonanego przeglądu baz informacji medycznej.</b></p> <p>Terapia żywieniowa odgrywa zasadniczą rolę w przywróceniu i utrzymaniu homeostazy metabolicznej w MSUD.</p> <p>Stosować wyłącznie żywienie pozajelitowe (zapewniające aminokwasy wolne od BCAA, lipidy i / lub glukoza) lub w połączeniu z żywieniem dojelitowym. (B.II)</p> <p>Zarządzanie chorobą w lekkim stopniu za pomocą specyficznych, dostosowanych do pacjenta instrukcji – zmniejszenie podaży białka w diecie o 50-100% przez 24-48 godz. (<b>żywność specjalnego przeznaczenia medycznego</b>, odpowiednie nawodnienie, <b>dotatkowa podać energii z innych niż białka źródeł</b>, ścisły monitoring) (D.II.).</p> <p><i>Siła rekomendacji: A = silny, B = umiarkowany, C = słaby, D = konsensus, E = niewystarczający dowód. Potrzeba działań klinicznych: I = konieczna lub II = warunkowa.</i></p>																				
<b>Acyduria metylomalonowa (MMA)/ propionowa (PA)</b>																					
<b>Forny 2021 (międzynarodowe)</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia acydurii priopionowej i acydurii metylomalonowej</b></p> <p>Wytyczne wskazują, iż w sytuacji wystąpienia dekompensacji metabolicznej zalecane jest podawanie dojelitowo terapii ratunkowej składającej się z <b>roztworu polimerowego glukozy</b> (okazjonalnie z emulsją tłuszczową), aby dostarczyć energii i zaspokoić zwiększone zapotrzebowanie metaboliczne.</p> <p><u>Schematy awaryjne</u></p> <table border="1" data-bbox="363 1496 1225 1805"> <thead> <tr> <th>wiek [lata]</th> <th>stężenie węglowodanów [%]</th> <th>stężenie tłuszczu [%]</th> <th>Wartość energetyczna (kcal na 100 ml z węglowodanów i tłuszczu)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-1</td> <td>10</td> <td>3,5</td> <td>71,5</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>15</td> <td>5</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td>2-9</td> <td>20</td> <td>5</td> <td>125</td> </tr> <tr> <td>&gt;10</td> <td>25</td> <td>5</td> <td>145</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zalecane unikanie metabolizmu katabolicznego u pacjentów z MMA i PA w celu poprawy stabilności metabolicznej (jakość danych naukowych: umiarkowana, siła rekomendacji; silna).</p> <p>Sugerowana dieta niskobiałkowa z uwzględnieniem odpowiedniego do wieku zapotrzebowania na białko całkowite w celu poprawy stabilności metabolicznej (jakość danych naukowych: niska, siła rekomendacji; słaba).</p> <p><u>Jakość danych naukowych:</u></p> <p><i>bardzo niska - rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie znacznie różny od szacowanego,</i></p> <p><i>niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego,</i></p> <p><i>umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</i></p>	wiek [lata]	stężenie węglowodanów [%]	stężenie tłuszczu [%]	Wartość energetyczna (kcal na 100 ml z węglowodanów i tłuszczu)	0-1	10	3,5	71,5	1-2	15	5	105	2-9	20	5	125	>10	25	5	145
wiek [lata]	stężenie węglowodanów [%]	stężenie tłuszczu [%]	Wartość energetyczna (kcal na 100 ml z węglowodanów i tłuszczu)																		
0-1	10	3,5	71,5																		
1-2	15	5	105																		
2-9	20	5	125																		
>10	25	5	145																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																						
	<p>wysoka - autorzy są przekonani, że rzeczywisty efekt jest podobny do szacowanego.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>Siła każdego zalecenia została ostatecznie oceniona przez panelistów na podstawie jakości danych naukowych, a także bilansu korzyści i szkód, wartości, preferencji i zasobów. Ostateczna ocena jakości danych naukowych została oparta na co najmniej 50% głosów w kategorii "wysoka", "umiarkowana" lub "niska". Jeśli dwie kategorie otrzymały równą liczbę głosów, jakość dowodów była obniżana do niższej kategorii.</p>																						
<p><b>Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2020 (Wielka Brytania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące zaleceń dietetycznych w pediatrii – zaburzenia metabolizmu aminokwasów, kwasica organiczna i zaburzenia cyklu mocznikowego.</b></p> <p>Postępowanie w ostrej fazie choroby, zalecane jest wstrzymanie przyjmowanego białka oraz <b>dożylnie podanie glukozy (co najmniej 10%)</b> w celu odwrócenia katabolizmu i stanowi kluczową część wstępnego postępowania, aby pomóc ustabilizować stan zdrowia dziecka.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p>																						
<p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia acydurii propionowej i acydurii metylomalonowej.</b></p> <p><b>Odnalezione wytyczne nie odnoszą się do kwestii stosowania napoju węglowodanowego S.O.S. w powyższym wskazaniu.</b></p> <p><b>Acyduria metylomalonowa</b></p> <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Witamina B12 u chorych reagujących na nią.</li> <li>• Dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.</li> <li>• Karnityna: 50–100 mg/kg/dobę.</li> <li>• Metronidazol (zmniejszenie jelitowej syntezy kwasu propionowego).</li> <li>• Dwuwęglany w kwasicy.</li> <li>• Benzoesan sodu w hiperamonemii.</li> <li>• Intensywny nadzór w przypadku infekcji.</li> </ul> <p><b>Acyduria propionowa</b></p> <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.</li> <li>• Karnityna: 50–100 mg/kg/dobę.</li> <li>• Metronidazol (zmniejszenie jelitowej bakteryjnej syntezy kwasu propionowego).</li> <li>• W kwasicy dwuwęglany.</li> <li>• W hiperamonemii benzoesan sodu.</li> <li>• Intensywny nadzór w przypadku infekcji.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>																						
<b>Acyduria glutarowa typ 1 (GA1)</b>																							
<p><b>Boy 2022 (międzynarodowe) aktualizacja 2016</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące zaleceń utrzymujących poprawnego metabolizmu oraz leczenia acydurii glutarowej.</b></p> <p>Wytyczne kliniczne szczególnie podkreślają znaczenie leczenia w nagłych wypadkach, gdzie odpowiednie spożycie glukozy i płynów jest kluczowe dla zarządzania stanami katabolicznymi wywołanymi np. przez infekcję lub okresy postu okołoperacyjnego. <b>Glukoza/węglowodany są używane w celu zapobiegania i leczenia epizodów hipoglikemii oraz zmniejszenia ryzyka powikłań neurologicznych.</b></p> <p>Wytyczne opisują zastosowanie doustne w postępowaniu awaryjnym oraz w leczeniu szpitalnym w nagłych wypadkach.</p> <p><u>Postępowanie awaryjne:</u></p> <p>Zdecydowanie zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie leczenia w nagłych wypadkach i agresywne jego prowadzenie w każdym przypadku choroby gorączkowej lub niepokojących objawów, a także podczas postępowania okołoperacyjnego w okresie podatnym na uszkodzenie prążkowiec (do 6 roku życia) (<i>poziom dowodu wysoki do umiarkowanego; poziom dowodów: 1+ do 4; spójność dowodów: wysoka, znaczenie kliniczne: bardzo wysokie</i>).</p> <p><u>Ambulatoryjne leczenie w nagłych wypadkach</u></p> <p>Zalecana praktyka (do 6 r.ż.):</p> <p>Napoje powinny być podawane co 2 godziny w dzień i w nocy.</p> <p>Należy oceniać stan chorego co 2 godziny, w razie pogorszenia zgłosić się do szpitala.</p> <p><b>Węglowodany – maltodekstryna:</b></p> <table border="1" data-bbox="363 1800 1442 2011"> <thead> <tr> <th rowspan="2">wiek [lata]</th> <th rowspan="2">stężenie węglowodanów [%]</th> <th colspan="2">energia w 100 ml</th> <th rowspan="2">objętość [ml] na dzień, doustnie</th> </tr> <tr> <th>Kcal</th> <th>kJ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>max. 0,5</td> <td>10</td> <td>40</td> <td>167</td> <td>150/kg</td> </tr> <tr> <td>0,5-1</td> <td>12</td> <td>48</td> <td>202</td> <td>120/kg</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>15</td> <td>60</td> <td>250</td> <td>100/kg</td> </tr> </tbody> </table>	wiek [lata]	stężenie węglowodanów [%]	energia w 100 ml		objętość [ml] na dzień, doustnie	Kcal	kJ	max. 0,5	10	40	167	150/kg	0,5-1	12	48	202	120/kg	1-2	15	60	250	100/kg
wiek [lata]	stężenie węglowodanów [%]			energia w 100 ml			objętość [ml] na dzień, doustnie																
		Kcal	kJ																				
max. 0,5	10	40	167	150/kg																			
0,5-1	12	48	202	120/kg																			
1-2	15	60	250	100/kg																			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
	2-6	20	80	334	1200-1500								
	<p><u>Leczenie szpitalne w nagłych wypadkach:</u> W przypadku wystąpienia niepokojących objawów, takich jak nawracające wymioty i (lub) biegunka, zmniejszona tolerancja na karmienie lub przyjmowanie składników odżywczych, wysoka gorączka lub podejrzenie objawów neurologicznych powinny zostać niezwłocznie przewiezione do nadzorującego ośrodka metabolicznego lub najbliższego szpitala (pod nadzorem ośrodka metabolicznego) w celu natychmiastowego rozpoczęcia leczenia szpitalnego.</p> <p>Leczenie szpitalne w nagłych wypadkach (do 6 roku życia)</p> <table border="1" data-bbox="363 517 794 728"> <thead> <tr> <th>wiek [lata]</th> <th>stężenie glukozy [(g/kg/dzień IV)]*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-1</td> <td>(12-) 15</td> </tr> <tr> <td>1-3</td> <td>(10-) 12</td> </tr> <tr> <td>3-4</td> <td>(8-) 10</td> </tr> </tbody> </table> <p>*mg/kg/min * 1,44 = g/kg/dzień Insulina: - Jeśli utrzymuje się hiperglikemia &gt;150–180 mg/dl (&gt;8–10 mmol/l) i (lub) glukozuria, należy zacząć od dawki insuliny 0,025–0,05 j.m./kg mc./h dożylnie i dostosować szybkość infuzji w zależności od stężenia glukozy w surowicy (cel: normoglikemia).</p> <p><u>Leczenie w nagłych wypadkach po 6 roku życia:</u> Leczenie doraźne po 6. roku życia może być stosowane w epizodach ciężkiej choroby lub w okresie okołoperacyjnym analogicznie do grupy wiekowej 0–6 lat z indywidualnym dostosowaniem spożycia glukozy i płynów (poziom dowodu niski; poziom dowodów 3; spójność dowodów: niska, znaczenie kliniczne: umiarkowane do wysokiego).</p> <p><u>Siła rekomendacji: silna/- rekomendacja za/ przeciw</u> <u>Poziom dowodów naukowych:</u> 1++ → wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne z randomizacją badania kliniczne (RCT) lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego 1+ → dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego 1 → metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego 2++ → wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań klinicznych lub kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczne lub kohortowe obarczone bardzo niskim ryzykiem błędu i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy 2+ → badania kliniczne lub kohortowe obarczone niskim ryzykiem błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy 2- → badania kliniczne lub kohortowe obarczone wysokim ryzykiem błędu i wysokim prawdopodobieństwem braku związku przyczynowego 3 → opis przypadku/ serii przypadków 4 → opinia eksperta Spójność dowodów: wysoka/ umiarkowana/ niska Znaczenie kliniczne: (bardzo) wysokie/ umiarkowane/ niskie</p>					wiek [lata]	stężenie glukozy [(g/kg/dzień IV)]*	0-1	(12-) 15	1-3	(10-) 12	3-4	(8-) 10
wiek [lata]	stężenie glukozy [(g/kg/dzień IV)]*												
0-1	(12-) 15												
1-3	(10-) 12												
3-4	(8-) 10												
	<b>Hiperamonemia pierwotna (zaburzenia cyklu mocznikowego, UCD)</b>												
<p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia hiperamonemii pierwotnej (zaburzeń cyklu mocznikowego)</u> Odnalezione wytyczne nie odnoszą się do kwestii stosowania napoju węglowodanowego S.O.S. w powyższym wskazaniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stałe utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej.</li> <li>• Ograniczenie podaży białka do dolnych granic zalecanych np. przez WHO, przy czym powinno to być białko naturalne zawierające ok. 50% aminokwasów niezbędnych. W razie niepowodzenia można zastąpić połowę białka naturalnego mieszaniną aminokwasów niezbędnych, np. Cyclinex-1 (Abbott), Cyclinex-2 (Abbott), EAA suplement (Vitaflo), Essential Aminoacid Mix (Nutricia), WND-1 (Mead Johnson), WND-2 (Mead Jonson).</li> <li>• Podawanie argininy w dawkach zależnych od defektu: 100–200 mg/kg/dobę w Syntetaza karbamylfosforanowa/transkarbamylaza ornitynowa lub 600 mg/kg/dobę w liaza arginino-bursztynianowa/syntetaza arginino-bursztynianowa.</li> <li>• Usuwanie nadmiaru amoniaku benzoesanem sodu: 250–400 mg/kg/dobę lub fenylomaślanem sodu: 250–500 mg/kg/dobę.</li> <li>• Można rozważyć laktulozę jako wiążącą i usuwającą amoniak powstający w jelitach.</li> </ul> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Raina 2020</b> (międzynarodowe)</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego: otrzymujących terapię nerkozastępczą (KRT) i nienerkozastępczą (NKRT).</b></p> <p>Podczas leczenia hiperamonemii w przypadku terapii nienerkozastępczej (NKRT) zaleca się zaprzestanie przyjmowania doustnych posiłków i zapewnienie odpowiedniej dawki kalorii (<math>\geq 100</math> kcal/kg dziennie) za pomocą <b>dożylnego podania glukozy</b> i lipidów (poziom dowodów 4B).</p> <p><i>Jakość dowodów: system GRADE</i></p>
<b>Deficyt LCHAD /VLCAD</b>	
<p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące zaleceń dietetycznych - zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych: zaburzenia <math>\beta</math>-oksydacji: VLCAD i LCHAD</b></p> <p><b>Odnalezione wytyczne nie odnoszą się do kwestii stosowania napoju węglowodanowego S.O.S. w powyższym wskazaniu.</b></p> <p><u>Leczenie dietetyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta niskotłuszczowa, <b>wysokowęglowodanowa</b>.</li> <li>• Monitorowanie stężenia niezbędnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi.</li> <li>• Unikanie pozostawania na czczo. W ciągu dnia regularne spożywanie posiłków i ograniczanie głodu w nocy. U niemowląt w wieku &gt; 9–12 miesięcy można podawać przed snem surową skrobię kukurydzianą (1–1,5 g/kg) w celu prewencji nocnej hipoglikemii.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

Skróty: **AAM** - mieszanka aminokwasów wzbogacona w argininę (ang. arginine-fortified amino acid mixture), **BIMDG** – British Inherited Metabolic Disease Group; **CPS 1** - deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (ang. carbamoyl phosphate synthetase I deficiency), **GA1**– acyduria glutarowa typu 1 (ang. glutaric acidemia type-1); **LCHAD** – dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase); **MMA** – acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria); **PA** – acyduria propionowa (ang. propionic acidemia); **RCT** – badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial); **SERC/GMDI** – Southeast Regional Genetics Network/Genetic Metabolic Dietitians International; **UCD** – (ang. urea cycle disorders) zaburzenia cyklu mocznikowego; **VLCAD** – dehydrogenaza acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase); **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 23 maja 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library:

- aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S. we wskazaniach: uzupełnienie diety w prawidłowym zbilansowaniu dziennego zapotrzebowania na energię i stabilizacji w przebiegu acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHADD, deficycie VLCA. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 09.02.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.16.2020. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

Tabela 4. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>acyduria propionowa</li> <li>acyduria glutarowa</li> <li>acyduria metylomalonowa</li> <li>hiperamoniemia pierwotna</li> <li>deficyt LCHADD</li> <li>deficyt VLCA.</li> </ul>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S.. W przypadku braku odnalezienia doniesień dotyczących produktu S.O.S. zdecydowano o włączaniu badań dotyczących suplementacji dietetycznej suszonym syropem glukozowym lub napojem węglowodanowym w postaci proszku lub gotowej do spożycia mieszanki.	Nie zdefiniowano.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>serie przypadków i opisy przypadków.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania,</li> <li>doniesienia konferencyjne,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

- przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S. we wskazaniach lizynurycznej nietolerancji białka, glikogenozie, chorobie syropu klonowego, deficycie CPS1. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy.

**Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (nowe wskazanie)**

	<b>Kryterium włączenia badań</b>	<b>Kryterium wyłączenia badań</b>
<b>Populacja</b>	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• lizynuryczna nietolerancja białka</li> <li>• glikogenoza</li> <li>• choroba syropu klonowego</li> <li>• deficyt CPS1</li> </ul>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S.. W przypadku braku odnalezienia doniesień dotyczących produktu S.O.S. zdecydowano o włączaniu badań dotyczących suplementacji dietetycznej suszonym syropem glukozowym lub napojem węglowodanowym w postaci proszku lub gotowej do spożycia mieszanki.	Nie zdefiniowano.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>• randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>• badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>• badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>• serie przypadków i opisy przypadków.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacji pogładowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>• publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>• publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania,</li> <li>• doniesienia konferencyjne,</li> <li>• listy do redakcji.</li> </ul>
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8.1 do niniejszego opracowania.

### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonych wyszukiwań (tj. wyszukiwanie aktualizacyjne oraz wyszukiwanie dla nowego wskazania) nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

### 3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie ulotki S.O.S.

W ulotce preparatu S.O.S. przedstawiono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa: produkt należy stosować pod ścisłą kontrolą lekarską wyłącznie u pacjentów ze zdiagnozowanymi wrodzonymi wadami metabolicznymi, produkt nie może być jedynym źródłem pożywienia, produkt wyłącznie do podawania dojelitowego.

### 3.4. Podsumowanie analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania produktu S.O.S. ani innych produktów zawierających suszony syrop glukozowy lub napój węglowodanowy w postaci proszku lub gotowej do spożycia mieszanki. Należy zauważyć, iż oceniana interwencja jest stosowana w chorobach rzadkich jako terapia awaryjna w leczeniu dietetycznym chorób wrodzonych. Co więcej, dopuszczenie na rynek środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

W procesie wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono publikacje, które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy, ale wspominają o zastosowaniu preparatu S.O.S., produktów zawierających suszony syrop glukozowy lub napojów węglowodanowych w postaci proszku lub gotowej do spożycia mieszanki w ocenianych wskazaniach:

- publikacja Gokmen-Ozel 2010 opisująca badanie kliniczne przeprowadzone u 47 pacjentów z chorobami metabolicznymi mające na celu porównanie różnych sposobów przygotowania mieszanki węglowodanowej pod kątem sposobu generującego najmniejszą liczbę błędów:
  - populację w badaniu stanowili pacjenci w wieku 0-20 lat z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi: acydurię (n. propionową, metylomalonową) n=19, glikogenozę typu I lub III n=9, zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych n=9, zaburzenia cyklu mocznikowego n=6, niedobór średniołańcuchowej dehydrogenazy acylo-CoA n=8, lizynuryczna nietolerancja białka n=1
  - wszyscy pacjenci otrzymywali napój glukozowy: preparat S.O.S. lub preparat Super Soluble Maxijul
  - wnioski: stosowanie preparatu w saszetkach zawierających odmierzoną dawkę pozwoliło zmniejszyć liczbę błędów podczas przygotowywania napoju, a w konsekwencji obniżyć ryzyko nietolerancji pokarmowej, biegunki osmotycznej, a w konsekwencji dekompensacji metabolicznej i encefalopatii
- abstrakty konferencyjne: Dayasiri 2020a i Dayasiri 2020b opisujące ten sam przypadek pacjenta pod kątem różnicowania diagnostycznego acydurii metylomalonowej
  - pacjentem był 5,5 miesięczny chłopiec, u którego rozpoznano nieklasyczną postać acydurii metylomalonowej
  - zalecone postępowanie: karnityna, unikanie dłuższych przerw pomiędzy posiłkami, w razie ostrego pogorszenia stanu zdrowia zapewnienie leczenia awaryjnego (mieszanka sproszkowanych węglowodanów do picia)
  - wnioski: określenie stosunku stężeń kwasu metylomalonowego do kwasu malonowego w moczu może pomóc odróżnić postać klasyczną od nieklasycznej.
- publikacja Thiel 2024 opisująca wyniki badania problemów psychospołecznych i strategii radzenia sobie z nimi w rodzinach dotkniętych zaburzeniami oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych
  - populację badaną stanowili rodzice/ opiekunowie 63 dzieci z zaburzeniami oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w wieku 0-25 lat, spośród których 40% miało deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHADD)
  - wskazano, że większość dzieci była w stanie uczestniczyć w zajęciach sportowych, większość dzieci przed wysiłkiem fizycznym przyjmowała posiłek bogaty w węglowodany lub olej bogaty w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe
  - wnioski: mimo, iż większość rodziców/ opiekunów uznało, iż choroba ich dziecka jest ciężką chorobą, zazwyczaj uważają też, że choroba jest dobrze kontrolowana, mają pozytywne nastawienie i dobrze sobie radzą z sytuacją.



## 4. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano opinię od jednej ekspertki przedstawioną w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 6. Liczebność populacji według stanowiska eksperta klinicznego

Pytanie	Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej
	<i>Uzupełnienie diety w prawidłowym zbilansowaniu dziennego zapotrzebowania na energię i stabilizacji w przebiegu <b>hiperamonomii pierwotnej</b></i>	30
	<i>Uzupełnienie diety w prawidłowym zbilansowaniu dziennego zapotrzebowania na energię i stabilizacji przy <b>deficycie LCHADD</b></i>	<i>Dokładne dane z przesiewu</i>
	<i>Uzupełnienie diety w prawidłowym zbilansowaniu dziennego zapotrzebowania na energię i stabilizacji przy <b>deficycie VLCA</b></i>	<i>Dokładne dane z przesiewu</i>
<b>Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce</b>	<i>Uzupełnienie diety w prawidłowym zbilansowaniu dziennego zapotrzebowania na energię i stabilizacji w przebiegu <b>hiperamonomii pierwotnej</b></i>	10
	<i>Uzupełnienie diety w prawidłowym zbilansowaniu dziennego zapotrzebowania na energię i stabilizacji przy <b>deficycie LCHADD</b></i>	<i>Dane z przesiewu</i>
	<i>Uzupełnienie diety w prawidłowym zbilansowaniu dziennego zapotrzebowania na energię i stabilizacji przy <b>deficycie VLCA</b></i>	<i>Dokładne dane z przesiewu</i>
<b>Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi</b>		<i>Dokładne dane z przesiewu / Dokładna analiza możliwa na podstawie ostatnich lat przesiewu</i>

Prof. J. Wierzba w swojej opinii nadmieniła, że oszacowanie populacji nie zmieniło się zasadniczo od 2020 roku, ale wskazała, że wyjątek stanowi rozpoznawanie hiperamonemii, której diagnozowanie obecnie występuje częściej. Pani Profesor nie odniosła się do wszystkich wskazań (raport z 2020 r nie obejmował wszystkich ocenianych obecnie wskazań).

Podczas prac nad raportem OT.4311.16.2020 Konsultant Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr n. med. Joanna Taybert oszacowała, że liczba chorych obejmowała populację od 150 do 200 chorych dla wskazań analizowanych w poprzednim raporcie (tj. acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD).

Tabela 7. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzbą Konsultant Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	<i>Powyzsza opisywana grupa pacjentów nie jest liczebnie duża. Przyznanie powyższego postępowania w postaci stosowania preparatów S.O.S. nie tylko nie obciąża zasadniczo budżetu, ale zaoszczędza pieniądze, które wydawane są przy incydentach dekompensacji.</i>
Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	<i>Konieczność monitorowania pacjentów z udziałem dietetyków, czasem względy socjalne utrudniają tego typu postępowanie.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	<i>Jak wyżej.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Podane wyżej grupy pacjentów wybrane zostały właśnie dlatego, że w tych przypadkach włączenie preparatów wydaje się być rozwiązaniem najbardziej właściwym.</i>
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.) które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	<i>Bardzo dobry raport oceniający powyższe preparaty ukazał się w 2020<sup>7</sup> i jest dostępny i poparty zdaniem naszych kolegów o niekwestionowanym autorytecie w zakresie pediatrii metabolicznej.</i>

<sup>7</sup> Odwołanie do raportu Agencji nr OT.4311.16.2020, do którego niniejsze opracowanie stanowi aneks

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.294.2024.AD z dnia 09.04.2024 r.) w okresie styczeń 2023 – kwiecień 2024 pozytywnie rozpatrzono łącznie 15 wniosków w ramach importu docelowego, wydając tym samym 25 zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, i S.O.S. 25. Zrefundowanych zostało 97 opakowań dla 9 pacjentów, na łączną kwotę ok. 12,9 tys. zł.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S. 10 kształtowała się na poziomie 108,54 zł i dotyczyła refundacji 36 opakowań zbiorczych (po 30 saszetek każde) dla jednego pacjenta w ramach 3 złożonych wniosków refundacyjnych. Środek S.O.S. 15 został zrefundowany dla jednego pacjenta w ramach dwóch złożonych wniosków i dotyczył 4 opakowań zbiorczych na łączną kwotę 361,56 zł netto (co stanowi koszt netto 90,39 zł za opakowanie zawierające 30 saszetek). S.O.S. 20 był zrefundowany również dla jednego pacjenta w ramach dwóch złożonych wniosków i dotyczył 12 opakowań zbiorczych na łączną kwotę 1 467,12 zł netto (122,26 zł netto za opakowanie zawierające 30 saszetek). Natomiast na produkt S.O.S 25 zostało złożonych i pozytywnie rozpatrzonych 8 wniosków, co umożliwiło sfinansowanie 45 opakowań zbiorczych dla największej liczby pacjentów – 6, na łączną sumę 7 153,65 zł (158,97 zł netto za opakowanie zawierające 30 saszetek).

Na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia w dniu 12.06.2024 r. liczba pacjentów stosujących śsspż S.O.S. i koszt sprowadzonych opakowań w poszczególnych wskazaniach kształtowała się jak w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Liczba pacjentów, dla których sprowadzono śsspż w roku 2023, wskazanie oraz liczba opakowań.**

Śsspż	Liczba pacjentów (liczba unikalnych nr PESEL) dla których wydano zgody	Wskazanie w klasyfikacji ICD-10	Liczba sprowadzonych opakowań	Koszt jednego opakowania [zł]*	Koszt wszystkich sprowadzonych opakowań [zł]**
S.O.S. 10	1	E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych	36	108,54	3 907,44
S.O.S. 15	1	E72.3 Zaburzenia przemian lizyny i hydroksylizyny	6	90,39	542,34
S.O.S. 20	1	E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych	6	122,26	733,56
S.O.S. 25	2	E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych	39	158,97	6199,83
	2	E74.0 Choroba spichrzeniowa glikogenu			
	1	E71.0 Choroba syropu klonowego			
	2	E72.2 Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego			
Łącznie	9	-	-	-	11 383,17

\*kosz netto na podst zlecenia MZ

\*\*obliczenia własne analityków Agencji

Z uwagi na fakt, iż otrzymane dane nie pozwalają oszacować dokładnie jaki był koszt refundacji śsspż S.O.S. w poszczególnych wskazaniach, przyjęto, iż średni roczny koszt przypadający na jednego pacjenta będzie wartością średnią, wynoszącą 1 264,80 zł (łączny koszt refundacji wszystkich opakowań podzielony przez liczbę pacjentów, dla których sprowadzono śsspż S.O.S.). Należy pamiętać, iż preparat podawany jest jako leczenie awaryjne, a dawkowanie preparatu jest uzależnione od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. Nie jest zatem

możliwe przeprowadzenie bardziej dokładnych oszacowań rocznego kosztu stosowania preparatu S.O.S. u jednego pacjenta.

Preparat jest podawany w sytuacjach awaryjnych, co oznacza, że jedynie część pacjentów leczonych z powodu ocenianego wskazania będzie go potrzebować, dlatego dokładne oszacowanie liczebności populacji nie jest możliwe.

Według danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, w 2023 roku preparat S.O.S. został sprowadzony w ramach importu docelowego dla 9 pacjentów.

Na podstawie danych NFZ można przyjąć, że średnio w ciągu roku leczonych jest ok. 50 pacjentów z chorobą syropu klonowego (średnia liczba chorych u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: E71.0 z lat 2019-2022). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Liczebność pacjentów, u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: E71.0 (choroba syropu klonowego) wg danych NFZ**

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	Parametr	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: E71.0	Ogółem	67	42	51	40	35
	< 18 lat	27	28	28	24	21
	≥ 18 lat	41	14	23	17	14

Dla pozostałych ocenianych wskazań nie było możliwe wygenerowanie danych NFZ z uwagi na to, iż ten sam kod ICD-10 obejmuje kilka różnych chorób, co wskazano w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Rozpoznania przyporządkowane do poszczególnych kodów ICD-10**

Rozpoznanie	kod ICD-10
acyduria propionowa	E 71.1 Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (hiperleucynemia, hiperwalinemia, kwasica z nadmiarem kwasu izowalerianowego, kwasica metylomalonowa, kwasica propionowa)
acyduria glutarowa	E 72.3 Zaburzenia przemian lizyny i hydroksylizyny (acyduria glutarowa, hydroksylizynemia, hiperlizynemia)
acyduria metylomalonowa	E 71.1 Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (hiperleucynemia, hiperwalinemia, kwasica z nadmiarem kwasu izowalerianowego, kwasica metylomalonowa, kwasica propionowa)
hiperamonemia pierwotna	E72.2 Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego (argininemia, acyduria argininobursztynianowa, cytrulinemia, hiperamonemia)
deficyt LCHADD	E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych (Adrenoleukodystrofia [Addisona-Schildera], niedobór mięśniowej palmitylotransferazy karnitynowej)
deficyt VLCFA	E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych (Adrenoleukodystrofia [Addisona-Schildera], niedobór mięśniowej palmitylotransferazy karnitynowej)
lizynuryczna nietolerancja białka	E72.0 Cystynozja, cystynuria, zespół Fanconiego (-de Toni)(-Debre), choroba Hartnupów, zespół Lowego
Glikogenoza	E 74.0 Choroba spichrzeniowa glikogenu (glikogenoza sercowa, choroba: Andersen, Coriego, Forbesa, Horsa, McArdle'a, Pompego, Taruiego, Tauriego, von Gierkego. Niedobór fosforylasy wątrobowej)
deficyt CPS1	E72.2 Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego (argininemia, acyduria argininobursztynianowa, cytrulinemia, hiperamonemia)

W ramach uzyskanych opinii eksperckich prof. Jolanta Wierzbę wskazała, że oszacowanie populacji nie zmieniło się zasadniczo od 2020 roku, jedynie bardziej aktualne dane wskazują, iż liczba pacjentów z hiperamonemią wynosi ok. 30 (w raporcie nr OT.4311.16.2020 jeden z ekspertów oszacował liczbę chorych z hiperamonemią na 20 pacjentów). Całkowita liczba chorych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w toku prac nad raportem nr OT.4311.16.2020 została oszacowana jako 40-150, przy czym eksperci

wskazali, że około 10-15 osób mogłoby korzystać z ocenianej technologii na stałe. Raport nr OT.4311.16.2020 nie obejmował części wskazań, tj. lizynurycznej nietolerancji białka, glikogenozy, choroby syropu klonowego, deficytu CPS1.

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów ankietowanych na potrzeby innych zleceń Ministra Zdrowia w celu przybliżenia liczebności populacji w nowo ocenianych wskazaniach.

**Tabela 11. Opinie ekspertów ankietowanych na potrzeby innych zleceń Ministra Zdrowia na temat liczebności populacji z lizynuryczną nietolerancją białka, deficytem CPS1 oraz chorobą syropu klonowego.**

Jednostka chorobowa (źródło danych)	Parametr	Ekspert	Ekspert
Lizynuryczna nietolerancja białka (raport nr OT.4311.19.2020)	-	<b>Mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga</b> Dietetyk kliniczny Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie	<b>Dr n. med. Dariusz Rokicki</b> Zastępca Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
	Obecna liczba chorych w Polsce	2	3
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	0,5	1
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	dane IPCZD	szacunki własne
Deficyt CPS1 (raport nr OT.4311.19.2020)	-	<b>Mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga</b> Dietetyk kliniczny Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie	<b>Dr n. med. Dariusz Rokicki</b> Zastępca Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
	Obecna liczba chorych w Polsce	2	około 4
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	0,5	1
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	dane IPCZD	szacunki własne
Choroba Syropu klonowego (raport nr 4211.32.2023)	<b>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, Prof. IMiD</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej		
	Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 20	-
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1-2	-
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki własne	-

**Tabela 12. Opinie ekspertów ankietowanych na potrzeby raportu nr 4311.18.2020 na temat liczebności populacji z glikogenozą**

Wskazanie (typ glikogenezy)	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Źródło
<b>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej			
Ia	ok. 30-35	1-2	oszacowania własne
Ib	ok. 20	1-2	
III	ok. 30	1-3	
VI	ok. 10-15	1-2	
IX	ok. 30-40	2-4	

Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej			
Ia	ok.100	2-4	oszacowania własne
Ib			
III	ok.50	2-3	
VI	ok.30	1-3	
IX	ok.30	1-3	

Biorąc pod uwagę dane przekazane przez Ministerstwo Zdrowia, brak możliwości wygenerowania danych NFZ dla większości wskazań oraz opinie ekspertów klinicznych nie jest możliwe dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej, aczkolwiek dane z powyższych źródeł mogą sugerować, że w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu S.O.S w ramach importu docelowego, będą to pojedynczy pacjenci.

Nie zawarto informacji dot. ceny produktów alternatywnych, z uwagi na fakt, iż Ministerstwo Zdrowia przekazało, że inne śsspż lub produkty lecznicze nie są sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach, nie są również refundowane.

W toku prac nad raportem nr OT.4311.16.2020 eksperci wskazali, iż produkt Fantomalt dostępny na polskim rynku ma identyczne zastosowanie jak oceniany śsspż S.O.S., a część pacjentów wypracowała własne sposoby postępowania doraźnego oparte o domowo wykonywane (niewystandaryzowane: zagrożenie zbyt małą zawartością węglowodanów, lub zbyt dużym stężeniem zagrażającym wymiotami) roztwory glukozy, maltodekstryny (np. Fantomalt) czy cukru. Opinia ekspertów jest zbieżna z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi.

Poniżej wskazano zestawienie kosztów ocenianej interwencji, śsspż Fantomalt oraz glukozy w proszku do sporządzania roztworu zarejestrowanej jako lek dostępny bez recepty.

**Tabela 13. Zestawienie kosztów śsspż S.O.S., Fantomalt oraz glukozy w proszku do sporządzania roztworu zarejestrowanej jako lek dostępny bez recepty**

Produkt	S.O.S. 10	S.O.S. 15	S.O.S. 20	S.O.S. 25	Fantomalt	Gasco glukoza proszek doustny 75g	Microfarm glukoza proszek 100g
Pojemność [g]	saszетка: 21 opak.: 630	saszетка: 31 opak.: 930	saszетка: 42 opak.: 1 260	saszетка: 52 opak.: 1 560	400	75	100
Koszt opakowania [zł]	108,54 <sup>a</sup>	90,39 <sup>a</sup>	122,26 <sup>a</sup>	158,97 <sup>a</sup>	od 48,04 do 58,39 <sup>b</sup>	4,41 <sup>9</sup>	od 6,50 do 6,75 <sup>10</sup>
Koszt 1 g [zł] <sup>b</sup>	0,17	0,09	0,09	0,10	od 0,12 do 0,15	0,06	od 0,06 do 0,07

<sup>a</sup> koszt netto na podst. zlecenia MZ

<sup>b</sup> koszt w perspektywie wspólnej; w przypadku wydania zgody na refundację, pacjent będzie ponosił odpłatność ryczałtową za opakowanie, natomiast pozostałą część kosztu opakowania będzie pokrywać NFZ; koszt produktu Fantomalt w całości pokrywany jest przez pacjenta (produkt nier refundowany ze środków publicznych)

<sup>8</sup> zestawienie cen śsspż Fantomalt: <https://www.ceneo.pl/26862392>, data dostępu: 12.06.2024 r.

<sup>9</sup> zestawienie cen Gasco glukoza <https://www.ceneo.pl/39826746>, data dostępu: 12.06.2024 r.

<sup>10</sup> zestawienie cen Microfarm glukoza: <https://www.ceneo.pl/8613050#tab=click>, data dostępu: 12.06.2024 r.

## 6. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146.) 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. 2023 r. poz. 826 z późn. zm) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.16.2020<sup>11</sup>. Na podstawie ww. opracowania wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2021<sup>12</sup> oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 31/2021<sup>13</sup> w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25, we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD (dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase), deficycie VLCAD (dehydrogenazy bardzo długiego łańcucha acetylo-CoA, ang. very long-chain acyl-CoA dehydrogenase).

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

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

Dodatkowo, pismem z dnia 09.04.2024 r., PLD.45341.294.2024.AD, 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. 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) oprócz wymienionych powyżej wskazań, zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25, we wskazaniach nieuwzględnionych w poprzednim zleceniu MZ, tj. lizynurycznej nietolerancji białka, glikogenezie, chorobie syropu klonowego, deficycie CPS1.

W okresie od stycznia 2023 do kwietnia 2024 wydano łącznie 3 zgody na refundację produktu S.O.S 10 dla jednego pacjenta, a łączna kwota refundacji wyniosła około 3907,44 zł (sprowadzono 36 opakowań). Dla produktu S.O.S 15 wydano łącznie 2 zgody na refundację dla jednego pacjenta o łącznej kwocie refundacji około 361,56 zł (sprowadzono 4 opakowania). W przypadku produktu S.O.S 20 wydano łącznie 2 zgody na refundację dla jednego pacjenta o łącznej kwocie refundacji około 1467,12 zł (sprowadzono 12 opakowań). Natomiast dla produktu S.O.S 25 wydano łącznie 8 zgód na refundację dla sześciu pacjentów o łącznej kwocie refundacji około 7153,65 zł (sprowadzono 45 opakowań).

### Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 27-28.05.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: *management of, guidelines, treatment, propionic acidemia, methylmalonic aciduria, glutaric acidemia type-1, glutaric acidemia type-2, hyperammonemia, long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency, very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCAD deficiency, maple syrup disease, lysinuric protein intolerance, glycogenesis, CPS1 deficiency*. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej.

Wytyczne dla wskazań analizowanych w raporcie nr OT.4311.16.2020 są zbieżne z wcześniej opisanymi dokumentami – w procedurze awaryjnej zalecane jest przerwanie podawania naturalnych białek na 24-48 godzin (syntetyczna dieta niebiałkowa) oraz zapewnienie zapotrzebowania kalorycznego za pomocą węglowodanów – w postaci doustnych roztworów glukozy, maltodekstryny, mieszanek węglowodanów u pacjentów lub w postaci dożylnych infuzji roztworu glukozy.

Polimer glukozy został wskazany w wytycznych BIMDG 2017 dotyczących dietetycznej ścieżki postępowania w chorobie syropu klonowego oraz w wytycznych Forny 2021 odnoszących się do diagnostyki i leczenia acydurii propionowej i metylomalonowej.

<sup>11</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/229/RPT/229\\_OT.4311.16.2020\\_S.O.S.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/229/RPT/229_OT.4311.16.2020_S.O.S.pdf), data odczytu 21.05.2024 r.

<sup>12</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/229/SRP/U\\_10\\_71\\_08032021\\_s\\_31\\_S.O.S..pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/229/SRP/U_10_71_08032021_s_31_S.O.S..pdf), data odczytu 21.05.2024 r.

<sup>13</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/229/REK/31\\_2021\\_S.O.S..pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/229/REK/31_2021_S.O.S..pdf), data odczytu 21.05.2024 r.

## Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonych wyszukiwań (tj. wyszukiwanie aktualizacyjne dla wskazań objętych raportem nr OT.4311.16.2020 oraz wyszukiwanie dla nowych wskazań) nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, co stanowi znaczne ograniczenie niniejszej analizy.

Należy zauważyć, iż oceniana interwencja jest stosowana w chorobach rzadkich jako terapia awaryjna w leczeniu dietetycznym chorób wrodzonych. Co więcej, dopuszczenie na rynek środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

W procesie wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono doniesienia potwierdzające zastosowanie sproszkowanych węglowodanów do picia w ocenianych wskazaniach:

- publikację Gokmen-Ozel 2010 wskazującą, iż 47 pacjentów z chorobami metabolicznymi (acyduria propionowa lub metylomalonowa, glikogenozy typu I lub III, zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zaburzenia cyklu mocznikowego, niedobór średniołańcuchowej dehydrogenazy acylo-CoA, lizynuryczna nietolerancja białka) stosowało napój glukozowy: preparat S.O.S. lub preparat Super Soluble Maxijul,
- dwa abstrakty konferencyjne Dayasiri 2020a i Dayasiri 2020b opisujące ten sam przypadek pacjenta z acydurią metylomalonową, u którego w ramach leczenia awaryjnego stosowano mieszankę sproszkowanych węglowodanów do picia,
- publikację Thiel 2024 wskazującą, iż większość spośród 63 dzieci z zaburzeniami oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w wieku 0-25 lat była w stanie uczestniczyć w zajęciach sportowych po wcześniejszym spożyciu posiłku bogatego w węglowodany lub olej bogatego w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe.

## Opinie ekspertów klinicznych

Celem uzyskania aktualnego stanowiska zwrócono się o wydanie opinii przez ekspertów z dziedziny pediatrii metabolicznej, chorób metabolicznych oraz neurologii dziecięcej. W toku prac uzyskano 1 opinię eksperta tj. opinię prof. dr hab. n. med. Jolanty Wierzby pełniącej funkcję Konsultant Wojewódzkiej ds. pediatrii metabolicznej. W swojej najnowszej opinii, ekspert zauważyła, że ogólna liczba osób cierpiących na rzadkie choroby metaboliczne pozostaje na podobnym poziomie co w roku 2020, z wyjątkiem hyperamonemii, której przypadki są obecnie diagnozowane częściej. Ekspert zwraca uwagę na informacje zawarte we wcześniejszej opinii dr Joanny Taybert, która uprzednio oszacowała liczbę chorych na 150-200 osób, jednak brak jest danych o nowych przypadkach wśród pacjentów z rozszerzonymi wskazaniami takimi jak lizynuryczna nietolerancja białka czy deficyt CPS1.

W opinii eksperta podkreślono znaczenie indywidualnie dostosowanej diety i wczesnej interwencji dietetycznej w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania energetycznego. Według stanowiska eksperta, pacjenci z chorobami metabolicznymi powinni być informowani o konieczności dostarczania dodatkowych kalorii pochodzących z węglowodanów. W sytuacjach krytycznych, takich jak wymioty u noworodków i niemowląt, konieczne jest podawanie glukozy dożylnie. Ekspert podkreśla, że niektórzy pacjenci stosują własne, niezatwierdzone metody zarządzania stanem zdrowia, choć te mogą być niebezpieczne z powodu niestandardowej koncentracji glukozy.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.294.2024.AD z dnia 09.04.2023 r.) w okresie styczeń 2023 – kwiecień 2024 wydano łącznie 15 zgód na refundację śsspz S.O.S dla 9 pacjentów, na łączną kwotę refundacji ok. 12,9 tys. zł (sprowadzono 97 opak.). Natomiast dla samego 2023 r. koszt leczenia 9 pacjentów wyniósł płatnika 11 383,17 zł, co pozwala oszacować średni roczny koszt stosowania preparatu S.O.S. u jednego pacjenta na poziomie ok. 1 264,84 zł.

Biorąc pod uwagę otrzymane z Ministerstwa Zdrowia dane oraz brak możliwości wygenerowania danych NFZ dla większości wskazań, a także opinie ekspertów klinicznych nie jest możliwe dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej, aczkolwiek dane z powyższych źródeł mogą sugerować, że w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu S.O.S w ramach importu docelowego, będą to pojedynczy pacjenci.

Brak danych dot. ceny produktów alternatywnych, wynika z faktu, iż Ministerstwo Zdrowia przekazało informacje o braku innych śsspz lub produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach, które są sprawdzane i refundowane przez płatnika.



Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów oraz odnalezionymi wytycznymi, produkt Fantomalt dostępny na polskim rynku ma identyczne zastosowanie jak oceniany śsspż S.O.S., a część pacjentów korzysta doraźnie z roztworu glukozy, maltodekstryny czy cukru jako leczenie awaryjne.

## 7. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

- SERN – GMDI 2021 SERN GMDI 2021 Southeast Regional Genetics Network. MSUD Nutrition Management Guidelines. SERN 2017 <https://managementguidelines.net/guidelines.php> (data dostępu 12.06.2024 r.)
- BIMDG 2017 Rekomendacje kliniczne British Inherited Metabolic Disease Group: MSUD Dietetic Management Pathway <https://bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-child.asp> (data dostępu 12.06.2024 r.)
- BIMDG 2017a Rekomendacje kliniczne British Inherited Metabolic Disease Group: MSUD Dietetic Management Pathway <https://bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-child.asp> (data dostępu 12.06.2024 r.)
- BIMDG 2017b Rekomendacje kliniczne British Inherited Metabolic Disease Group: MSUD Dietetic Management Pathway <https://bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-child.asp> (data dostępu 12.06.2024 r.)
- New England Consortium of Metabolic Programs 2020 USA 2020 New England Consortium of Metabolic Programs, MSUD Acute Care Materials – Reviewed 2020 <https://www.newenglandconsortium.org/msud> (data dostępu 12.06.2024 r.)
- Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2020 VANESSA. SHAW, M. B. E., & RD, F. (2020). Clinical paediatric dietetics, Fifth Edition. Wiley-Blackwell. Chapter 28 Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidaemias and Urea Cycle Disorders, Classical Homocystinuria p. 541-551. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119467205>
- Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 Albrecht P., Pituch-Zdanowska A., Bandura A., Wianecka A., Wybrane wrodzone wady metabolizmu (2019) w: Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. <https://eforum.pl/uploads/files/products/Wybrane%20wrodzone%20wady%20metabolizmu.pdf> (data dostępu: 12.06.2024 r.)
- Boy 2022 Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Burgard P, Chapman KA, Dobbelaere D, Heringer-Seifert J, Fleissner S, Grohmann-Held K, Hahn G, Harting I, Hoffmann GF, Jochum F, Karall D, Konstantopoulous V, Krawinkel MB, Lindner M, Märtnner EMC, Nuoffer JM, Okun JG, Plecko B, Posset R, Sahm K, Scholl-Bürgi S, Thimm E, Walter M, Williams M, Vom Dahl S, Ziaqaki A, Zschocke J, Kölker S. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. *J Inherit Metab Dis.* 2023 May;46(3):482-519. doi: 10.1002/jimd.12566. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36221165.
- Forny 2021 Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, Dixon M, Grünert SC, Grunewald S, Haliloglu G, Hochuli M, Honzik T, Karall D, Martinelli D, Molema F, Sass JO, Scholl-Bürgi S, Tal G, Williams M, Huemer M, Baumgartner MR. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2021 May;44(3):566-592. doi: 10.1002/jimd.12370. Epub 2021 Mar 9. Erratum in: *J Inherit Metab Dis.* 2022 Jul;45(4):862. doi: 10.1002/jimd.12535. PMID: 33595124; PMCID: PMC8252715.
- Frazier 2014 Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, Splett PL, Stemberg A, Singh RH. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2014 Jul;112(3):210-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.05.006. Epub 2014 May 17. PMID: 24881969.
- Raina 2020 Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, Jouvett P, Picca S, Mew NA, Machado MC, Chakraborty R, Vemuganti M, Grewal MK, Bunchman T, Sethi SK, Krishnappa V, McCulloch M, Alhasan K, Bagga A, Basu RK, Schaefer F, Filler G, Warady BA. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Aug;16(8):471-482. doi: 10.1038/s41581-020-0267-8. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32269302; PMCID: PMC7366888.

### Pozostałe publikacje

- Ulotka S.O.S. [https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/S.O.S.\\_app.pdf](https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/S.O.S._app.pdf) (data dostępu: 25.05.2024 r.)
- Thiel 2024 Thiel M, Garbade SF, Rosenbaum-Fabian S, Spiekerkoetter U, Grünert SC. Psychosocial issues and coping strategies in families affected by long-chain fatty acid oxidation disorders. *JIMD Rep.* 2023 Dec 5;65(1):25-38. doi: 10.1002/jimd.12402. PMID: 38186849; PMCID: PMC10764200.

- Gokmen-Ozel 2010 Gokmen-Ozel H, Daly A, Davies P, Chahal S, MacDonald A. Errors in emergency feeds in inherited metabolic disorders: a randomised controlled trial of three preparation methods. *Arch Dis Child*. 2010 Oct;95(10):776-80. doi: 10.1136/adc.2010.161711. Epub 2010 Jun 3. Erratum in: *Arch Dis Child*. 2011 Jun;96(6):e1. PMID: 20522472.
- Dayasiri 2020a Dayasiri M, Goh E, Kodagali S, et al G469 Opóźnienie rozwoju u małego niemowlęcia z nieklasyczną połączoną acydurią malonową i metylo-malonową (CMAMMA) spowodowaną homozygotyczną mutacją missense w genie ACSF3 *Archives of Disease in Childhood* 2020;105:A168. [https://adc.bmj.com/content/105/Suppl\\_1/A168.2](https://adc.bmj.com/content/105/Suppl_1/A168.2) (data dostępu: 12.06.2024 r.)
- Dayasiri 2020b Dayasiri, Kavinda. (2020). Developmental delay in a young infant with non-classical combined malonic and methyl malonic aciduria (CMAMMA) caused by homozygous missense mutation in ACSF3 gene. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 62. 1-80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7163607/> (data dostępu: 12.06.2024 r.)

## 8. Załączniki

### 8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu S.O.S. w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Medline (data wyszukiwania: 23.05.2024 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
37	Search: (((("Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain"[Mesh]) OR ("VLCAD deficiency" [Supplementary Concept])) OR (Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction))) OR vlcad deficiency) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract])) AND (((S.O.S.) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix) OR (Dried Glucose Syrup))) Filters: from 2021/2/21 - 2024/5/23 Sort by: Most Recent	1
36	((("Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain"[Mesh]) OR ("VLCAD deficiency" [Supplementary Concept])) OR (Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction))) OR vlcad deficiency) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract])) AND (((S.O.S.) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix) OR (Dried Glucose Syrup)))	3
35	(("Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy" [Supplementary Concept]) OR (LCHAD[Title/Abstract]) OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR LCHADD[Title/Abstract])) AND (((S.O.S.) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix) OR (Dried Glucose Syrup)))	22
34	(("Hyperammonemia"[Mesh]) OR (Hyperammonemia[Title/Abstract])) AND (((S.O.S.) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix) OR (Dried Glucose Syrup)))	1
33	((((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract])) OR (acidemia*[Title/Abstract]) OR (acidaemia[Title/Abstract])) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((Methylmalonic[Title/Abstract] OR (Methylmaloni*[Title/Abstract])) OR ("Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept])) AND (((S.O.S.) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix) OR (Dried Glucose Syrup)))	30
32	((((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract])) OR (acidemia*[Title/Abstract]) OR (acidaemia[Title/Abstract])) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((glutaric[Title/Abstract] OR (glutari*[Title/Abstract])) OR ("Glutaric Acidemia I" [Supplementary Concept]) OR ("Glutaric aciduria 2" [Supplementary Concept])) AND (((S.O.S.) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix) OR (Dried Glucose Syrup)))	18
31	((((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract])) OR (acidemia*[Title/Abstract]) OR (acidaemia[Title/Abstract])) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((propionic[Title/Abstract] OR (propion*[Title/Abstract])) OR ("Propionic Acidemia"[Mesh])) AND (((S.O.S.) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix) OR (Dried Glucose Syrup)))	18
30	((S.O.S.) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix) OR (Dried Glucose Syrup)))	13 692
29	((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix)) OR (Dried Glucose Syrup)	255
28	carbohydrate powder drink	182
27	Dried Glucose Syrup	32
26	carbohydrate drink mix	49
25	((S.O.S.) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)	13 437
24	((("Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain"[Mesh]) OR ("VLCAD deficiency" [Supplementary Concept])) OR (Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction))) OR vlcad deficiency) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract]))	1 272
23	Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction OR vlcad deficiency OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract]) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract])	1 036
22	"VLCAD deficiency" [Supplementary Concept]	185

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
21	"Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain"[Mesh]	630
20	("Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy" [Supplementary Concept]) OR (LCHAD[Title/Abstract]) OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR LCHADD[Title/Abstract])	353
19	"Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy" [Supplementary Concept]	78
18	LCHAD[Title/Abstract]) OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR LCHADD[Title/Abstract])	333
17	("Hyperammonemia"[Mesh]) OR (Hyperammonemia[Title/Abstract])	4 837
16	Hyperammonemia[Title/Abstract]	4 048
15	"Hyperammonemia"[Mesh]	2 025
14	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract])) OR (acidemia*[Title/Abstract])) OR (acidaemia[Title/Abstract])) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((Methylmalonic[Title/Abstract]) OR (Methylmaloni*[Title/Abstract]))) OR ("Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept])	1 691
13	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract])) OR (acidemia*[Title/Abstract])) OR (acidaemia[Title/Abstract])) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((glutaric[Title/Abstract]) OR (glutari*[Title/Abstract]))) OR ("Glutaric Acidemia I" [Supplementary Concept]) OR ("Glutaric aciduria 2" [Supplementary Concept])	1 018
12	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract])) OR (acidemia*[Title/Abstract])) OR (acidaemia[Title/Abstract])) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((propionic[Title/Abstract]) OR (propion*[Title/Abstract]))) OR ("Propionic Acidemia"[Mesh])	1 200
11	"Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept]	400
10	"Glutaric aciduria 2" [Supplementary Concept]	5
9	"Glutaric Acidemia I" [Supplementary Concept]	224
8	"Propionic Acidemia"[Mesh]	324
7	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract])) OR (acidemia*[Title/Abstract])) OR (acidaemia[Title/Abstract])) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((Methylmalonic[Title/Abstract]) OR (Methylmaloni*[Title/Abstract]))	1 679
6	(Methylmalonic[Title/Abstract]) OR (Methylmaloni*[Title/Abstract])	3103
5	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract])) OR (acidemia*[Title/Abstract])) OR (acidaemia[Title/Abstract])) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((glutaric[Title/Abstract]) OR (glutari*[Title/Abstract]))	1 002
4	(glutaric[Title/Abstract]) OR (glutari*[Title/Abstract])	2 486
3	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract])) OR (acidemia*[Title/Abstract])) OR (acidaemia[Title/Abstract])) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((propionic[Title/Abstract]) OR (propion*[Title/Abstract]))	1 175
2	(propionic[Title/Abstract]) OR (propion*[Title/Abstract])	1
1	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract])) OR (acidemia*[Title/Abstract])) OR (acidaemia[Title/Abstract])) OR (acidaemia*[Title/Abstract]))	0

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu S.O.S. w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Embase (data wyszukiwania: 29.05.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
50	44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49	8
49	38 and 43	0
48	34 and 43	0
47	28 and 43	5
46	25 and 43	2

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
45	19 and 43	1
44	13 and 43	2
43	39 or 46 or 47 or 48	11 921
42	carbohydrate powder drink.ab,kw,ti.	0
41	Dried Glucose Syrup.ab,kw,ti.	6
40	carbohydrate drink mix.ab,kw,ti.	2
39	S.O.S..ab,kw,ti.	11 913
38	35 or 36 or 37	807
37	very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.ab,kw,ti.	309
36	VLCADD.ab,kw,ti.	191
35	VLCAD.ab,kw,ti.	605
34	29 or 30 or 31 or 32 or 33	523
33	LCHADD.ab,kw,ti.	119
32	long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency.ab,kw,ti.	32
31	long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency.ab,kw,ti.	165
30	long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency.ab,kw,ti.	165
29	LCHAD.ab,kw,ti.	368
28	26 or 27	9 891
27	exp hyperammonemia/	8544
26	hyperammonemia.ab,kw,ti.	6 251
25	23 or 24	2 817
24	exp methylmalonic aciduria/	1 113
23	7 and 22	2 536
22	20 or 21	4 594
21	"methylmaloni*".ab,kw,ti.	4 594
20	methylmalonic.ab,kw,ti.	4 460
19	17 or 18	2 090
18	exp multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency/	836
17	7 and 16	1 496
16	14 or 15	3 154
15	"glutari*".ab,kw,ti.	3 154
14	glutaric.ab,kw,ti.	2 687
13	11 or 12	2 197
12	exp propionic acidemia/	1 502
11	7 and 10	1 813
10	8 or 9	51 479
9	"propion*".ab,kw,ti.	51 474
8	propionic.ab,kw,ti.	6
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	12 035

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
6	"acidaemia*".ab,kw,ti.	1 099
5	acidaemia.ab,kw,ti.	1 037
4	"acidemia*".ab,kw,ti.	6 207
3	acidemia.ab,kw,ti.	5 883
2	"aciduria*".ab,kw,ti.	5 276
1	aciduria.ab,kw,ti.	4 872

**Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu S.O.S. w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 23.05.2024 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
24	#16 and #17 Limits: with Cochrane Library publication date from Feb 2021 to May 2024	0
23	#16 and #17	1
22	#15 and #17	0
21	#14 and #17	0
20	#11 and #17	0
19	#9 and #17	0
18	#5 and #17	0
17	(S.O.S.):ti,ab,kw OR (S.O.S.):ti,ab,kw OR (carbohydrate powder drink):ti,ab,kw OR (carbohydrate drink mix):ti,ab,kw OR (Dried Glucose Syrup):ti,ab,kw	679
16	("VLCAD"):ti,ab,kw OR (VLCADD):ti,ab,kw OR ("VLCAD deficiency"):ti,ab,kw OR ("VLCAD deficiencies"):ti,ab,kw	26
15	(LCHAD):ti,ab,kw OR (LCHADD):ti,ab,kw OR ("LCHAD deficiency"):ti,ab,kw OR ("LCHAD deficiencies"):ti,ab,kw	12
14	#12 or #13	183
13	MeSH descriptor: [Hyperammonemia] explode all trees	36
12	(hyperammonemia):ti,ab,kw	183
11	#1 and #10	23
10	(methylmalonic):ti,ab,kw OR (methylmalonic*):ti,ab,kw	175
9	#7 or #8	9
8	MeSH descriptor: [Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency] explode all trees	1
7	#1 and #6	8
6	(glutaric):ti,ab,kw OR (glutaric*):ti,ab,kw	14
5	#3 or #4	18
4	MeSH descriptor: [Propionic Acidemia] explode all trees	8
3	#1 and #2	18
2	(propionic):ti,ab,kw OR (propionic*):ti,ab,kw	344
1	(aciduria):ti,ab,kw OR (aciduria*):ti,ab,kw OR (acidemia):ti,ab,kw OR (acidemia*):ti,ab,kw OR ("acidaemias"):ti,ab,kw	253

**Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu S.O.S. we wskazaniach ocenianych po raz pierwszy w bazie Medline (data wyszukiwania: 22.05.2024 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
18	#12 AND #17	13





Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Acid Dehydrogenase Deficiencies OR Ketoaciduria Branched Chain OR Ketoacidurias Branched Chain OR Ketonuria Branched Chain OR Ketonurias Branched Chain OR Leucinosis OR mckusick 24860)	
7	Maple Syrup Urine Disease[Mesh]	1 215
6	#4 OR #5	1 655
5	glycogenose[Title/Abstract]	5
4	glycogenesis[Title/Abstract]	1 652
3	#1 OR #2	1502
2	LPI[Title/Abstract]	1 370
1	lysauric protein intolerance[Title/Abstract]	274

**Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu S.O.S. we wskazaniach ocenianych po raz pierwszy w bazie Embase (data wyszukiwania: 31.05.2024 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
17	12 and 19	6
16	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	13 474
15	carbohydrate powder drink.mp.	0
14	Dried Glucose Syrup.mp.	6
13	carbohydrate drink mix.mp.	2
	"S. O. S. ".mp.	56
	"S.O.S.".mp.	13 411
	S.O.S.mp.	13 411
12	1 or 5 or 8 or 11	14 811
11	9 or 10	241
10	(Carbamoyl Popsphate Synthase I Deficiency or Carbamoyl Popsphate Synthase I Deficiencies or Carbamoyl Popsphate Synthase Deficiency or Carbamoyl Popsphate Synthase Deficiencies or Carbamoyl Popsphate Synthetase I Deficiency or Carbamoyl Popsphate Synthetase I Deficiencies or Carbamoyl Popsphate Synthetase Deficiency or Carbamoyl Popsphate Synthetase Deficiencies or Carbamoylphopsphate Synthase I Deficiency or Carbamoylphopsphate Synthase I Deficiencies or Carbamoylphopsphate Synthase Deficiency or Carbamoylphopsphate Synthase Deficiencies or Carbamoylphopsphate Synthetase I Deficiency or Carbamoylphopsphate Synthetase I Deficiencies or Carbamoylphopsphate Synthetase Deficiency or Carbamoylphopsphate Synthetase Deficiencies or Carbamoyl Popsphate Synthase I Deficiency or Carbamoyl Popsphate Synthase I Deficiencies or Carbamoyl Popsphate Synthetase I Deficiency or Carbamoyl Popsphate Synthetase I Deficiencies or Carbamoyl Popsphate Synthetase Deficiency or Carbamoyl Popsphate Synthetase Deficiencies or Carbamoylphopsphate Synthase I Deficiency or Carbamoylphopsphate Synthase I Deficiencies or Carbamoylphopsphate Synthase Deficiency or Carbamoylphopsphate Synthase Deficiencies or Carbamoylphopsphate Synthetase I Deficiency or Carbamoylphopsphate Synthetase I Deficiencies or Carbamoylphopsphate Synthetase Deficiencies or Carbamoyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiency or Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiency or Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiencies or Carbamoylphosphate Synthase Ammonia Deficiency or Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiencies or Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiency or Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiencies or Carbamoyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiency or Carbamoyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiencies or Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiency or Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiencies or Carbamoylphosphate Synthase Ammonia Deficiency or Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiencies or Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiency or Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiencies or Ornithine Carbamoylphosphate Deficiency or Ornithine Carbamoylphosphate Deficiencies or Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiency or Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiencies or Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency or Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiencies or Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiency or Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiencies or Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency or Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiencies or Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase Deficiency or Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase Deficiencies or Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency or Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiencies or	37

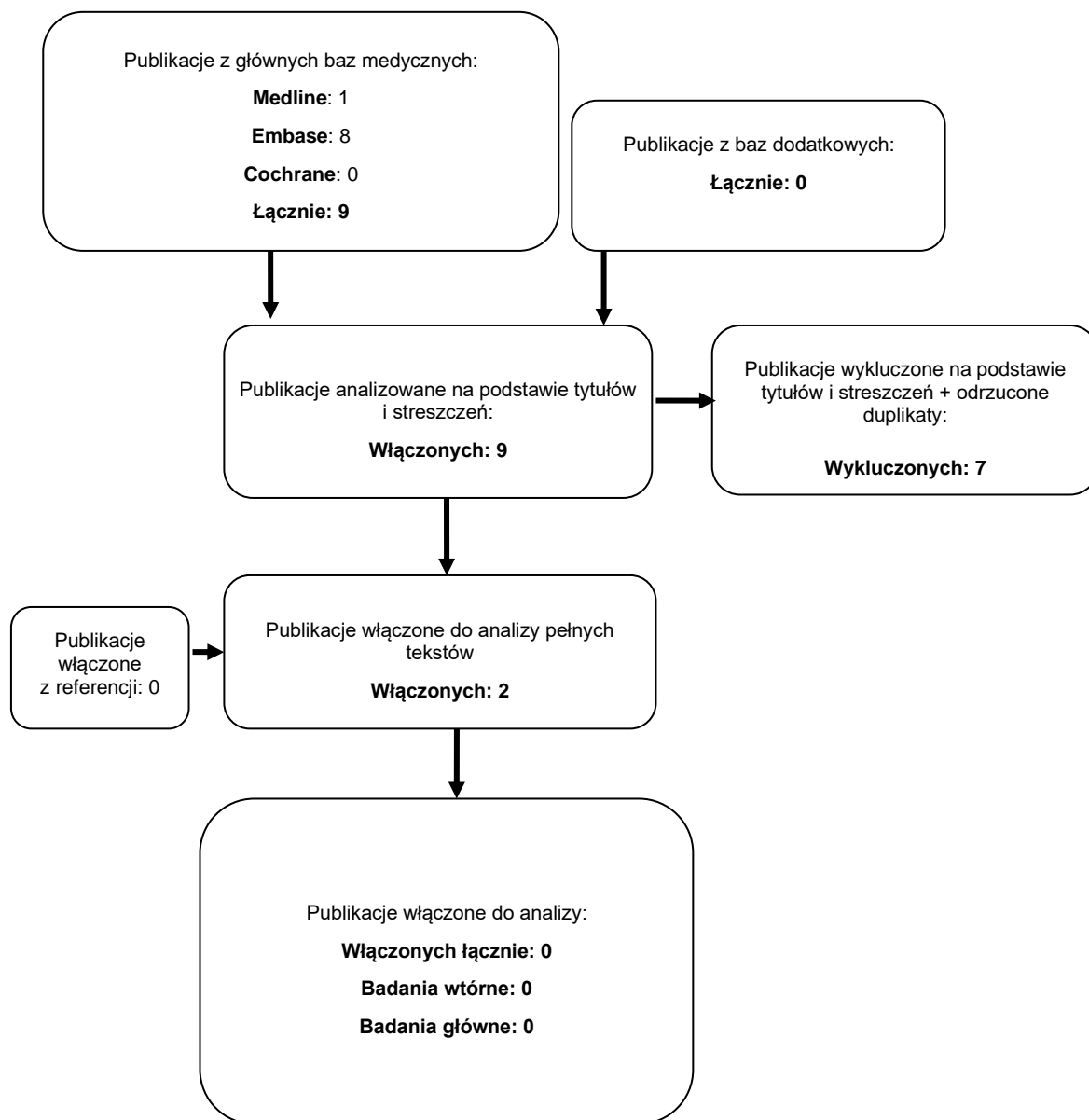
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Hyperammonemia Due to Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency or Hyperammonemia Due to Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiencies or Hyperammonemia Due to Carbamylphosphate Synthetase 1 Deficiency or Hyperammonemia Due to Carbamylphosphate Synthetase 1 Deficiencies or Hyperammonemia Due to Carbamylphosphate Synthetase Deficiency or Hyperammonemia Due to Carbamylphosphate Synthetase Deficiencies or Carbamyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency or Carbamyl Phosphate Synthetase CPS Deficiencies or Carbamyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency or Carbamyl Phosphate Synthetase CPS Deficiencies or Carbamylphosphate Synthetase CPS Deficiency or Carbamylphosphate Synthetase CPS Deficiencies or Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency or Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiencies or Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency or Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiencies or Carbamoylphosphate Synthetase CPS Deficiency or Carbamoylphosphate Synthetase CPS Deficiencies or Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To or Carbamyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency or CPS I Deficiency or CPS I Deficiencies or CPS 1 Deficiency or CPS 1 Deficiencies or Deficiency CPS I or Deficiencies CPS I or Deficiency CPS 1 or Deficiencies CPS 1).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	
9	exp carbamoyl phosphate synthetase I deficiency/	220
8	6 or 7	2 588
7	(Maple Syrup Urine Disease OR Maple Syrup Urine Diseases OR Maple Syrup Disease OR Maple Syrup Diseases OR BCKD Deficiency OR BCKD Deficiencies OR Keto Acid Decarboxylase Deficiency OR Keto Acid Decarboxylase Deficiencies OR MSUD OR Branched Chain Ketoaciduria OR Branched Chain Ketoacidurias OR Branched Chain Ketonuria OR Branched Chain Ketonurias OR Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiency OR Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiencies OR Ketoaciduria Branched Chain OR Ketoacidurias Branched Chain OR Ketonuria Branched Chain OR Ketonurias Branched Chain OR Leucinosi OR mckusick 24860)	2 588
6	exp maple syrup urine disease/	2 239
5	2 or 3 or 4	11 958
4	glicogenosis.mp.	5
3	glicogenose.mp.	7
2	exp glycogen storage disease/	11 957
1	exp lysinuric protein intolerance/	238

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu S.O.S. w e wskazaniach ocenianych po raz pierwszy w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 22.05.2024 r.)**

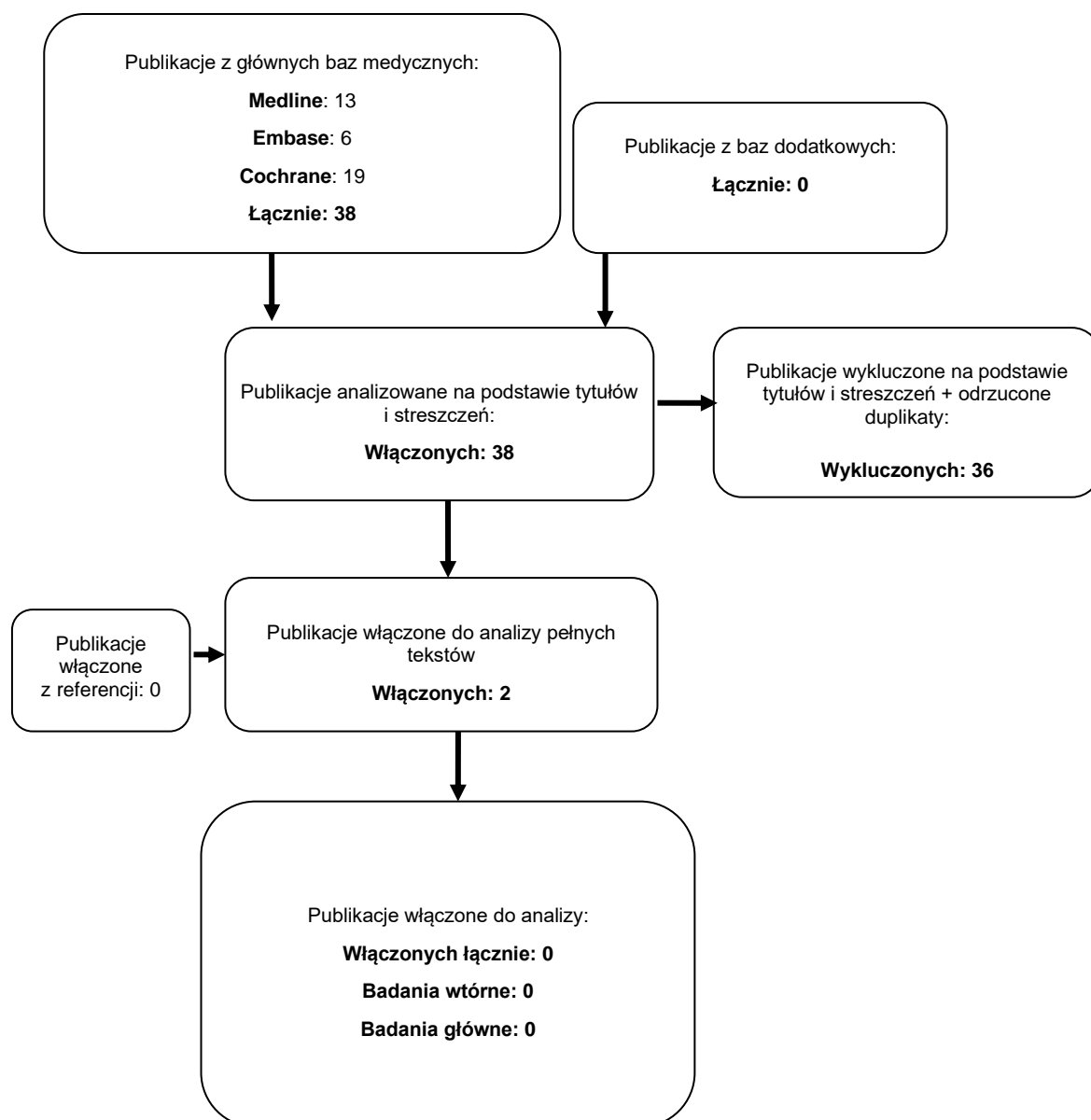
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
18	#12 and #17	19
17	#13 or #14 or #15 or #16	56 807
16	carbohydrate powder drink	48
15	Dried Glucose Syrup	6
14	carbohydrate drink mix	32
13	((S.O.S.) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)	56 751
12	#3 or #6 or #9 or #11	211
11	(Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiencies)	23

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	<p>Carbamoyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthase Ammonia Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase Ammonia Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthase Ammonia Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthase Ammonia Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase Ammonia Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthetase Ammonia Deficiencies OR Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiency OR Ornithine Carbamoyl Phosphate Deficiencies OR Ornithine Carbamoylphosphate Deficiency OR Ornithine Carbamoylphosphate Deficiencies OR Ornithine Carbamoylphosphate Deficiencies OR Ornithine Carbamoylphosphate Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoylphosphate Synthetase Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthase CPS Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase CPS Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamoyl Phosphate Synthase CPS Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase CPS Deficiencies OR Carbamoylphosphate Synthase CPS Deficiency OR Carbamoylphosphate Synthase CPS Deficiencies OR Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To OR Carbamoyl Phosphate Synthetase CPS Deficiency OR CPS I Deficiency OR CPS I Deficiencies OR CPS 1 Deficiency OR CPS 1 Deficiencies OR Deficiency CPS I OR Deficiencies CPS I OR Deficiency CPS 1 OR Deficiencies CPS 1)</p>	
10	MeSH descriptor: [Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease] explode all trees	1
9	#7 or #8	21
8	(Maple Syrup Urine Disease OR Maple Syrup Urine Diseases OR Maple Syrup Disease OR Maple Syrup Diseases OR BCKD Deficiency OR BCKD Deficiencies OR Keto Acid Decarboxylase Deficiency OR Keto Acid Decarboxylase Deficiencies OR MSUD OR Branched Chain Ketoaciduria OR Branched Chain Ketoacidurias OR Branched Chain Ketonuria OR Branched Chain Ketonurias OR Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiency OR Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiencies OR Ketoaciduria Branched Chain OR Ketoacidurias Branched Chain OR Ketonuria Branched Chain OR Ketonurias Branched Chain OR Leucinosi OR mckusick 24860)	21
7	MeSH descriptor: [Maple Syrup Urine Disease] explode all trees	4
6	#4 or #5	9
5	glycogenose:ti,ab,kw	0
4	glycogenesis:ti,ab,kw	9
3	#1 or #2	159
2	LPI:ti,ab,kw	159
1	lysineric protein intolerance:ti,ab,kw	1

## 8.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania śsspż S.O.S w analizowanym wskazaniu



Rysunek 1. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania śsspż S.O.S. we wskazaniach opisanych we wcześniejszym raporcie



Rysunek 2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania śsspż S.O.S. we wskazaniach opisanym w nowych wskazaniach względem poprzedniego raportu