



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**FruitiVits, proszek, saszetki 6 g,
we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i
składniki mineralne w acydurii glutarowej
typu I, acydurii izowalerianowej, acydurii
metylomalonowej, acydurii propionowej, deficycie
dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie liazy
adenylobursztynianowej, deficycie liazy
argininobursztynianowej, deficycie syntazy
karbamylofosforanu (CPS1), deficycie OTC,
deficycie NAGS, cytrulinemii, deficycie LCHAD,
deficycie transportera glukozy typu I,
padaczce lekoopornej, zespole Leigha,
homocystynurii, glikogenozie, tyrozyneimii.
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację**

Nr: OT.4211.20.2024
(Aneks do opracowania nr:
OT.4311.24.2020)

Data ukończenia: 07 listopada 2024 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALP	Fosfataza alkaliczna
ASA	Deficyt liazy argininobursztynianowej
ASL	Liaza argininobursztynianowa (ang. Argininosuccinate lyase)
ASLD	Niedobór liazy kwasu argininobursztynowego (ang. Argininosuccinic Acid Lyase Deficiency)
BTM	Biochemiczna markery obrotu kostnego
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
CZN	Cena zbytu netto
FSMP	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ang. Food for Special Medical Purpose)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
KD	Dieta ketogeniczna
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686, t.j.)
MAD	Modyfikowana dieta Atkinsa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAG	N-acetyloglutaminian
NAGS	Niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OTCD	Niedobór transkarbamylazy ornitynowej
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PDHAD	Niedobór dehydrogenazy pirogronianowej
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
TAT	Aminotransferaza tyrozyny
Technologia	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
UCD	Zaburzenia cyklu mocznikowego
ZSMOPL	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi
śsspż	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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.

¹ 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

²podstawa 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	8
2. Rekomendacje kliniczne.....	8
3. Wskazanie dowodów naukowych.....	20
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	20
3.2. Opis badań włączonych do analizy	22
3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	22
3.4. Podsumowanie analizy klinicznej.....	22
4. Opinie ekspertów klinicznych	23
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	24
6. Podsumowanie	29
7. Źródła.....	33
8. Załączniki.....	34
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji	34
8.2 Diagram selekcji publikacji: wyszukiwanie aktualizacyjne i dla nowych wskazań	37

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 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) pismem z dnia 06.06.2024 r., znak pisma: PLD.45341.450.2024.2.KB Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: FruitVits, proszek, saszetki 6 g, we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii glutarowej typu I, acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie liazy adenylbursztynianowej, deficycie liazy argininobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), deficycie OTC, deficycie NAGS, cytrulinemii, deficycie LCHAD, deficycie transportera glukozy typu I, padaczkę lekoopornej, zespole Leigha, homocystynurii, glikogenozie, tyrozyneimii.

W ramach uzupełnienia informacji, w dniach 21.10.2024 r. oraz 28.10.2024 r. przekazano szczegółowe informacje dotyczące liczby opakowań śsspz FruitVits w poszczególnych wskazaniach.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.24.2020. Na podstawie wspomnianego opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości SRP nr 32/2021³ oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 32/2021⁴ w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: FruitVits we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczkę lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenylbursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej.

Należy zauważyć, że zakres wskazań w niniejszym opracowaniu uległ modyfikacji względem raportu nr OT.4311.24.2020: dodano następujące wskazania: acyduria izowalerianowa, deficyt liazy argininobursztynianowej, deficyt OTC, deficyt NAGS, cytrulinemia, zespół Leigha, tyrozyneimii.

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;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Poniżej zamieszczono krótki opis problemu zdrowotnego dla nowych wskazań ujętych w zleceniu.

Acyduria izowalerianowa

Acyduria (kwasica) izowalerianowa (ang. *isovaleric acidemia*, IVA), jest acydurią organiczną, dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się niedoborem dehydrogenazy izowalerylo-CoA i dużą zmiennością kliniczną. Może ujawnić się w niemowlęctwie ostrymi objawami, takimi jak wymioty, słaby przyrost masy ciała, drgawki, letarg, charakterystyczny zapach „spoconych stóp”, ostre zapalenie trzustki, łagodne do ciężkiego opóźnienie rozwoju lub w okresie dzieciństwa kwasica metaboliczną (wywołaną przez długotrwałe głodzenie, zwiększoną podaż bogatobiałkowych pokarmów czy infekcje). Acyduria izowalerianowa może występować w postaci ostrej bądź przewlekłej okresowej. Objawy mogą wystąpić w dowolnym momencie życia, zarówno w pierwszym tygodniu po urodzeniu jak i w wieku dojrzałym. Charakterystycznymi objawami są ataki wymiotów, brak apetytu i apatia. Niemowlęta z acydurią izowalerianową stają się coraz bardziej apatyczne, czasem występuje także trzęsienie się lub drżenie. Często obserwuje się obniżenie temperatury ciała – hipotermię. Okresowa postać choroby jest zazwyczaj spowodowana infekcją górnych dróg oddechowych bądź spożywaniem nadmiernej ilości białka w diecie. Zwykle następuje ciężka kwasica, we krwi oraz w tkankach stwierdza się obecność ciał ketonowych i istnieje ryzyko, że chory zapadnie w śpiączkę. Takie epizody zdarzają się najczęściej we wczesnym niemowlęctwie i dzieciństwie, a ich częstotliwość zmniejsza się wraz z dojrzewaniem. Dzieci chore na acydurię izowalerianową często wykazują naturalną awersję do spożywania białka. W leczeniu acydurii izowalerianowej stosuje się suplementację L-karnityną oraz dietę ograniczającą spożycie aminokwasu –

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/300/SRP/U_11_78_15032020_s_32_Fruiti_Vits.pdf, data odczytu: 14.10.2024 r.

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/300/REK/32.2021_Fruiti_Vits.pdf, data odczytu: 14.10.2024 r.

leucyny. Terapią ratującą życie jest codzienne podawanie glicyny w dawce 150-300 mg na dobę, co umożliwi prawidłowy wzrost oraz rozwój chorego. Pozostałe formy leczenia są terapią objawową oraz podtrzymującą. Choroba może być śmiertelna, jeśli leczenie nie zostanie wdrożone natychmiastowo. Opisywano również przewlekły przebieg choroby z okresowymi zaostrzeniami, a także pacjentów bezobjawowych.

Źródło: Nr: OT.4311.2.2019

Deficyt liazy argininobursztynianowej

Rzadkie, genetycznie uwarunkowane zaburzenie cyklu mocznikowego, które charakteryzuje się wystąpieniem ciężkiego zespołu u noworodków, z hiperamonemią, z towarzyszącymi wymiotami, hipotermią, sennością oraz zaburzeniami odżywiania w pierwszych dniach życia, lub postaciami o późnym początku z epizodyczną hiperamonemią wywołaną stresem lub infekcją lub, w niektórych przypadkach, zaburzeniami zachowania i/lub trudnościami w uczeniu lub przewlekłą chorobą wątroby. Często występują zaburzenia czynności wątroby. Niedobór ASA (deficyt liazy argininobursztynianowej) może mieć zmienny obraz kliniczny z początkiem noworodkowym lub późnym początkiem (w każdym wieku poza okresem noworodkowym). Noworodki z ciężkim niedoborem ASA o początku noworodkowym zwykle wydają się normalne w ciągu pierwszych 24-48 godzin po urodzeniu, ale w ciągu kilku dni występują z ciężką hiperamonemią objawiającą się letargiem, sennością, odmową karmienia, wymiotami, przyspieszonym oddechem i zasadniczą oddechową. Nieleczony może doprowadzić do pogorszenia letargu, drgawek, śpiączki i śmierci. Niedobór ASA o późnym początku jest zwykle wywołany przez ostrą infekcję, stres lub po spożyciu dużej ilości białka. Zgłaszano również występowanie późnych zaburzeń poznawczych lub trudności w uczeniu się przy braku epizodów hiperamonemicznych. Niektórzy pacjenci mogą przebiegać klinicznie bezobjawowo, mimo że wykazują wyraźne biochemiczne objawy choroby. Długoterminowe powikłania związane z oboma postaciami niedoboru ASA obejmują przewlekłą hepatomegalię, dysfunkcję wątroby (zwłóknienie lub marskość wątroby), deficyty neuropoznawcze (tj. upośledzenie funkcji poznawczych, drgawki i opóźnienie rozwoju), łamliwość włosów (tj. trichorrheksja guzkowata), hipokaliemię i nadciśnienie tętnicze.

Źródło: OrphaNet, <https://www.orpha.net/pl/disease/detail/23>

Deficyt transkarbamyliazy ornitynowej

Niedobór transkarbamyliazy ornitynowej (OTCD) jest zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego i detoksykacji amoniaku. Stan nieprawidłowy polegający na podwyższeniu poziomu amoniaku we krwi, czyli ponad 80 $\mu\text{mol/l}$, a u noworodków ponad 110 $\mu\text{mol/l}$. Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów (których występowanie skutkuje zaburzeniem cyklu mocznikowego, ang. urea cycle disorders, UCD) uczestniczących w cyklu kwasu mocznikowego, skutkujących gromadzeniem się amoniaku w ciele pacjenta. OTCD jest najczęstszym wrodzonym defektem cyklu mocznikowego (hiperamonemią pierwotną) i występuje z częstością od 1/56 500 do 1/133 000 urodzeń.

Źródło: Nr: OT.4211.31.2023

Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianowej

Niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS) to rzadka choroba genetyczna, która prowadzi do zaburzeń w cyklu mocznikowym. Enzym NAGS jest kluczowy dla produkcji N-acetyloglutaminianu (NAG), który aktywuje syntazę karbamoilofosforanową, rozpoczynając cykl mocznikowy. Brak NAGS skutkuje nagromadzeniem amoniaku w organizmie (hiperamonemia), co może prowadzić do poważnych objawów neurologicznych i metabolicznych, takich jak hipotonia, napady padaczkowe, wymioty i zmiany neurologiczne.

Choroba może występować w dwóch postaciach: wczesnej (noworodki) i późnej (dzieci i dorośli). Wczesna postać objawia się szybko po urodzeniu, podczas gdy późna może pojawić się w każdym wieku. Objawy obejmują letarg, drażliwość, problemy z karmieniem, wymioty, hiperwentylację, drgawki, a także zaburzenia chodu i zachowania.

Hiperamonemia jest stanem nagłym i wymaga natychmiastowej interwencji medycznej. Choroba może prowadzić do niewydolności wątroby, obrzęku mózgu, niepełnosprawności intelektualnej i zgonu. Rokowania są poważne, zwłaszcza w przypadku noworodków, gdzie śmiertelność może sięgać 50%.

Częstość występowania zaburzeń cyklu mocznikowego szacuje się na 1:35 000 urodzeń, a niedobór NAGS jest bardzo rzadki. W Unii Europejskiej występowanie tej choroby szacuje się na 0,00125 na 10 000 osób.

Źródło: Nr: OT.422.30.2019

Cytrulinemia

Cytrulinemia wynika z deficytu syntazy kwasu argininobursztynowego, w której dochodzi do gromadzenia się cytruliny. Jest autosomalnym recesywnie dziedzicznym zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego i detoksykacji amoniaku charakteryzującym się podwyższonym stężeniem cytruliny w surowicy i amoniaku.

Choroba objawia się wieloma objawami, w tym noworodkową encefalopatią hiperamonemiczną z letargiem, napadami padaczkowymi i śpiączką; zaburzenia czynności wątroby we wszystkich grupach wieku; epizody hiperamonemii i objawów neuropsychiatrycznych u dzieci lub dorosłych lub w niektórych przypadkach mogą być bezobjawowe (wykryte w programach badań przesiewowych noworodków). Cytrullinemia jest podzielona na dwie główne grupy, które są kodowane przez różne geny. W hiperamonemiach wrodzonych skuteczność leczenia warunkowana jest jego wczesnym wdrożeniem, koniecznie przed wystąpieniem śpiączki. Terapia ma na celu jak najszybszą eliminację amoniaku z organizmu, co warunkuje zminimalizowanie ryzyka uszkodzeń OUN i zgonu. Najefektywniejsza metoda to hemodializa. Inne to uruchomienie alternatywnych dróg metabolicznych przez dożylnie podanie benzoesu sodu i fenyloalaninu oraz dożylnego preparatu argininy. Należy pamiętać o ograniczeniu białka w diecie przy zachowaniu wysokiej liczby kalorii w postaci stężonej glukozy i lipidów oraz suplementacji niezbędnych aminokwasów. W pewnych przypadkach można rozważyć transplantację wątroby, ew. z wcześniejszym przeszczepem komórek wątroby.

Źródło: Nr: OT.4311.2.2019

Zespół Leigha

Zespół Leigha (podostra martwiejąca encefalopatia) jest progresywną chorobą neurometaboliczną, która prowadzi do degeneracji ośrodkowego układu nerwowego i w konsekwencji wczesnej śmierci. Charakteryzuje się obecnością symetrycznych ognisk martwiczych w strukturach podkorowych, pniu mózgu oraz rdzeniu kręgowym. W chorobie dochodzi do zaburzenia procesów oddychania komórkowego, co prowadzi do zaburzeń zaopatrzenia tkanek w energię. Choroba występuje z częstością 1:36 000 urodzeń. Według portalu orpha.net częstość występowania choroby szacuje się na 1-9 przypadków na 100 000 osób. Zespół Leigha dotyka z taką samą częstością niemowlęta płci męskiej i żeńskiej. Choroba Leigha jest nieuleczalna i jak dotąd brak jest skutecznych metod leczenia przyczynowego. W celu utrzymania odpowiedniej jakości życia zaleca się suplementację witamin lub kofaktorów, w tym witaminy B1 (tiamina) oraz witaminy B2 (ryboflawina) i koenzymu Q10. Ich skuteczność zależy od wady podstawowej. Kwasicę mleczanową wyrównuje się z zastosowaniem wodorowęglanu sodu lub cytrynianu sodu. Chorzy z niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej, powinni stosować dietę ketogenną.

Źródło: Nr: OT.4211.21.2023

Tyrozynemia

Tyrozynemia typu 1 (ang. Tyrosinemia type I, Hereditary Tyrosinemia type I (HT1), Hepatorenal tyrosinemia (HT-1), Niedobór FAH, Tyrozynemia wątrobowo-nerkowa, Defekt fumaryloacetoacetazy), ICD-10 E70.2, to dziedziczna (dziedziczona w sposób autosomalny recesywny), wrodzona wada katabolizmu tyrozyny, wynikająca z nieprawidłowej aktywności hydrolazy fumaryloacetoocetanu (FAH). Charakteryzuje się postępującą chorobą wątroby, dysfunkcją kanalików nerkowych, przełomami podobnymi do porfirii i radykalną poprawą po wdrożeniu leczenia nityzynomem. Niskobiałkowa dieta i leczenie nityzynomem prowadzi do ponad 90% przeżycia w dobrej kondycji. Pierwsze objawy zwykle występują we wczesnym dzieciństwie. Nieleczona tyrozynemia typu I może prowadzić do uszkodzeń nerek i wątroby (pogorszenie ostre lub przewlekłe), osłabienia kości (opóźniony wzrost, krzywica), napadów zaburzeń układu nerwowego oraz podwyższonego ryzyka raka wątrobowokomórkowego (ok. 37% u osób nieleczonych), a w konsekwencji do zgonu przed 10 rokiem życia.

Tyrozynemia typu 2 (ang. Tyrosinemia type II; Richner Hanhart syndrome; TAT deficiency; Tyrosine transaminase deficiency; Keratosis palmoplantaris with corneal dystrophy; Oregon type tyrosinemia; Tyrosinosis oculocutaneous type; Tyrosine aminotransferase deficiency; Oculocutaneous tyrosinemia; Tyrozynemia typu II; Tyrozynemia spowodowana niedoborem aminotransferazy tyrozyny (TAT); Tyrozynemia oczno-skórna; Zespół Richnera i Hanharta; Rogowiec dłoniowo-podeszwowy - dystrofia rogówki), ICD-10 E70.2, to dziedziczna (dziedziczona w sposób autosomalny recesywny) wrodzona wada metabolizmu tyrozyny charakteryzująca się hipertyrozynemią z objawami oczno-skórnymi oraz w niektórych przypadkach niepełnosprawnością intelektualną. Objawy pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. Stosowanie diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę oraz leczenie nityzynomem pomaga ograniczać objawy. W niektórych przypadkach na zmiany skórne pomaga stosowanie doustnych retinoidów.

Tyrozynemia typu 3 to wrodzona wada metabolizmu tyrozyny charakteryzująca się łagodną hipertyrozynemią oraz podwyższonym poziomem 4-hydroksyfenylopirogonianu, 4-hydroksyfenylomleczanu i 4-hydroksyfenyloocetanu. Jeśli leczenie zostanie wprowadzone odpowiednio wcześniej tj. dieta z eliminacją białka oraz podawanie leków zmniejszających poziom aminokwasów we krwi, znacznie spada ryzyko wystąpienia opóźnienia umysłowego. Ponadto objawy mogą ustąpić (lub w ogóle się nie pojawić).

Źródło: Nr: OT.4211.29.2023

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia.

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.450.2024.2.KB z dnia 06.06.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: FruitiVits, proszek, saszetki 6 g, we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii glutarowej typu I, acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie liazy adenilobursztynianowej, deficycie liazy argininobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), deficycie OTC, deficycie NAGS, cytrulinemii, deficycie LCHAD, deficycie transportera glukozy typu I, padaczce lekoopornej, zespole Leigha, homocystynurii, glikogenozie, tyrozynezemii.

W przedmiotowych wskazaniach w 2023 roku, w ramach importu docelowego, wydano 48 zgód na refundację ww. śsspz na łączną liczbę 246 opakowań zbiorczych.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena jednego opakowania refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 506,18 zł za 1 opakowanie zbiorcze (30 saszetek). Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits w okresie styczeń - grudzień 2023 r.

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski*	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację
acyduria izowalerianowa	1	1	6
acydurii metylomalonowa	3	4	24
acyduria propionowa	2	4	24
deficyt dehydrogenazy pirogronianowej	4	6	30
deficyt liazy argininobursztynianowej	1	1	6
deficyt transkarbamylazy ornitynowej (OTC)	1	2	6
deficyt syntetazy N- acetylglutaminianu (NAGS)	1	1	6
cytrulinemia	1	1	3
deficyt dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD)	2	3	24
deficyt transportera glukozy typu I	7	10	36
padaczka lekooporna	3	6	21
homocystynuria	1	1	6
glikogenoza	5	5	36
tyrozynezemia	1	3	18

Źródło: dane MZ; dla wskazań: acyduria glutarowa typu 1, deficyt liazy adenilobursztynianowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS1), zespół Leigha nie sprowadzono śsspz FruitiVits w 2023 r.

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 07.10-05.11.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: management of /guidelines/ treatment, aciduria, urea cycle disorder, rare diseases oraz nazw specyficznych dla danych jednostek chorobowych w języku polskim i angielskim.

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Szukano wytycznych opublikowanych po zakończeniu prac nad raportem nr OT.4311.24.2020, zaś dla nowo dodanych wskazań bez ograniczenia czasowego.

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 12 dokumentów.

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego FriutiVits został wskazany w wytycznych British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego jako jeden z kilku preparatów podawanych w celu suplementacji witamin i minerałów (BDA 2020).

Suplementacja witaminowo-mineralna jest zalecana w leczeniu acydurii glutarowej typu 1 (E-IMD 2024 ag), padaczki lekoopornej (LICE 2023), homocystynurii (BDA 2020), tyrozydemii (Chinsky 2017, BDA 2020).

Ponadto, polecana jest suplementacja poszczególnych witamin i/lub minerałów:

- witaminy B12 w acydurii metylomalonowej i propionowej (E-IMD 2024 am, Forny 2021),
- witaminy B6 w homocystynurii (Zalecenia Dietetyczne 2020),
- witaminy D i wapnia w padaczce lekoopornej (NICE 2022, LICE 2023).

Wytyczne dla pozostałych wskazań nie odnoszą się do suplementacji mineralno-witaminowej.

Nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych dla wskazań: deficyt lizy adenylbursztynianowej, zespół Leigha.

W raporcie nr OT.4311.24.2020 odnalezione wytyczne wskazują na zasadność suplementacji witaminowo-mineralnej we wskazaniach: padaczka lekooporna, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt lizy adenylbursztynianowej, zaburzenia przemiany aminokwasów, acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego, glikogenozy oraz zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych.

Tabela 2. Rekomendacje kliniczne dotyczące suplementacji witaminowo-mineralnej w ocenianych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Aktualizacja wytycznych praktyki klinicznej dla wskazań opisanych w raporcie nr. OT.4311.24.2020	
acyduria glutarowa typu I	
BDA 2020 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji	Zalecenia praktyczne British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego Suplementacja powinna być dopierana indywidualnie w zależności od diety dziecka (w tym karmieniu przez sondę). W celu lepszego wchłaniania dawkę dobową można podzielić na kilka porcji. Preparaty stosowane w celu suplementacji: <ul style="list-style-type: none"> • <u>FriutiVits proszek do sporządzania roztworu o smaku pomarańczowym (Vitaflor) w saszetkach po 6 g: u dzieci w wieku 3-10 lat,</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Paediatric Seravit proszek bezsmakowy (Nutricia): 14g u dzieci w wieku 0-6 mies., 17g u dzieci w wieku 6-12 mies., 25g u dzieci w wieku 1-7 lat, 35 g u dzieci w wieku 7-14 lat Forceval Soluble Junior (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 6 lat Forceval Soluble Adult (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 12 lat Phlexy-Vits proszek (Nutricia): 1 saszetka 7 g u dzieci w wieku > 11 lat <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>Boy 2022 (Niemcy) Źródło finansowania Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ); Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS); Arbeitsgemeinschaft WissenschaftlichMedizinische Fachgesellschaften (AWMF) <u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia acydurii glutarowej typu I <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u> Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy stosować dietę o niskiej zawartości lizyny u wszystkich pacjentów w wieku do 6 lat. Aby zapewnić wystarczające spożycie białka, należy dodatkowo podawać mieszanki aminokwasów bez lizyny o obniżonej zawartości tryptofanu i wzbogacone w argininę. (A, 1+ do 2+) Po 6 roku życia leczenie dietetyczne powinno przebiegać zgodnie ze schematem dostosowanym do wieku który opiera się na bezpiecznych poziomach spożycia białka i pozwala uniknąć nadmiernego spożycia pokarmów o wysokiej zawartości lizyny. Zmianie diety powinny towarzyszyć regularne porady dietetyczne. (B, 2** do 3) Można nie stosować argininy jako pojedynczego aminokwasu w leczeniu podtrzymującym lub w nagłych wypadkach. Nie ma dowodów na korzyści kliniczne z jej stosowania w leczeniu podtrzymującym lub w nagłych wypadkach. Oprócz przyjmowania argininy w naturalnej żywności i AAM, dodatkowa suplementacja argininy nie jest zalecana (0, 2+ do 2-) <p><u>Klasyfikacja poziomu dowodów zgodnie z SIGN:</u> <i>Poziom 1++ Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań z randomizacją (RCT) lub RCT a bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego</i> <i>Poziom 1+ Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne badań z randomizacją (RCT) lub RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego</i> <i>Poziom 1- Metaanalizy, systematyczne przeglądy badań z randomizacją (RCT) lub RCT o wysokim ryzyku błędu</i> <i>Poziom 2++ Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań klinicznych/kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania przypadków/grupy kontrolnej lub badań kohortowych o bardzo niskim ryzyku wystąpienia efektu zakłócającego lub błędu systematycznego oraz o wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowego.</i> <i>Poziom 2+ Dobrze przeprowadzone badania kliniczne/kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku wystąpienia efektu zakłócającego lub błędu systematycznego oraz ze średnim prawdopodobieństwem związku przyczynowego</i> <i>Poziom 2- Badania kliniczne/kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia efektu zakłócającego lub błędu systematycznego oraz ze znacznym ryzykiem, że przedstawiony związek nie jest przyczynowy.</i> <i>Poziom 3 Badania nieanalityczne, np. indywidualne opisy przypadków, serie przypadków</i> <i>Poziom 4 Opinia eksperta</i></p>
<p>E-IMD 2024 ag (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>	<p>Wytyczne The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) dotyczące leczenia acydurii glutarowej typu 1 <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits.</u> Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy stosować dietę o niskiej zawartości lizyny (tj. ograniczenie spożycia lizyny do bezpiecznego poziomu) z dodatkowym podawaniem suplementów aminokwasów bez lizyny i ze zmniejszoną zawartością/wykluczeniem tryptofanu, w szczególności u pacjentów bezobjawowych do 6. roku życia.[C] Karnitynę należy suplementować przez całe życie pacjenta.[C] <p>Poza wskazanymi wyżej zaleceniami w opisie wytycznych pojawiła się adnotacja, że podczas ratunkowego leczenia szpitalnego należy stosować mieszanki aminokwasów nie zawierające lizyny, z ograniczoną zawartością tryptofanu podawane doustnie lub przez sondę. <u>Dieta taka powinna być suplementowana o minerały i pierwiastki śladowe.</u> <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> C: zalecenie powstało w oparciu o badania z poziomu 2+, które można bezpośrednio odnieść do ocenianej populacji lub w oparciu o ekstrapolację dowodów z poziomu 2++</p>
acyduria metylomalonowa	
<p>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wybranych wrodzonych wrodzone wad metabolizmu: kwasica metylomalonowa</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Witamina B12 u chorych reagujących na nią. • Dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia praktyczne British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego</p> <p>Suplementacja powinna być dopierana indywidualnie w zależności od diety dziecka (w tym karmieniu przez sondę). W celu lepszego wchłaniania dawkę dobową można podzielić na kilka porcji.</p> <p>Preparaty stosowane w celu suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>FruitVits proszek do sporządzania roztworu o smaku pomarańczowym (Vitaflor) w saszetkach po 6 g:</u> u dzieci w wieku 3-10 lat. • Paediatric Seravit proszek bezsmakowy (Nutricia): 14g u dzieci w wieku 0-6 mies., 17g u dzieci w wieku 6-12 mies., 25g u dzieci w wieku 1-7 lat, 35 g u dzieci w wieku 7-14 lat • Forceval Soluble Junior (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 6 lat • Forceval Soluble Adult (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 12 lat • Phlexy-Vits proszek (Nutricia): 1 saszetka 7 g u dzieci w wieku > 11 lat <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>E-IMD 2024 am/ap (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>	<p>Wytyczne The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) dotyczące leczenia acydurii metylomalonowej i acydurii propionowej</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oprócz diety, w długoterminowym leczeniu MMA/PA najczęściej stosuje się leczenie farmakologiczne polegające na podawaniu L-karnityny, antybiotyków redukujących florę jelitową oraz witaminy B12.[C] • Odpowiedź na witaminę B12 powinna być oceniona u każdego pacjenta z acydurią metylomalonową. U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie wit. B12 należy kontynuować jej podawanie jako terapię długoterminową.[C] <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: C: zalecenie powstało w oparciu o badania z poziomu 2+, które można bezpośrednio odnieść do ocenianej populacji lub w oparciu o ekstrapolację dowodów z poziomu 2++</i></p>
<p>Forny 2021 (Świat) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Zalecenia międzynarodowego zespołu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia acydurii metylomalonowej (MMA) i propionowej (PA)</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się dietę ubogobiałkową (pochodzenia naturalnego) z uwzględnieniem zapotrzebowania zależnego od wieku, w celu zapewnienia wyrównania metabolicznego (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba) • Sugeruje się suplementację L-karnityną w celu poprawy wyrównania metabolicznego (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba) • Rekomenduje się ocenę odpowiedzi na <u>pozajelitowe podanie witaminy B12 u wszystkich pacjentów z podejrzeniem MMA</u> (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna) <p><i>Siła i jakość rekomendacji: w ocenie posłużono się metodologią GRADE</i></p>
acyduria propionowa	
<p>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wybranych wrodzonych wad metabolizmu: kwasica propionowa</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę. • Karnityna: 50-100 mg/kg/dobę <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia praktyczne British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego</p> <p>Suplementacja powinna być dopierana indywidualnie w zależności od diety dziecka (w tym kamieniu przez sondę). W celu lepszego wchłaniania dawkę dobową można podzielić na kilka porcji.</p> <p>Preparaty stosowane w celu suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>FruitVits proszek do sporządzania roztworu o smaku pomarańczowym (Vitaflor) w saszetkach po 6 g: u dzieci w wieku 3-10 lat.</u> • Paediatric Seravit proszek bezsmakowy (Nutricia): 14g u dzieci w wieku 0-6 mies., 17g u dzieci w wieku 6-12 mies., 25g u dzieci w wieku 1-7 lat, 35 g u dzieci w wieku 7-14 lat • Forceval Soluble Junior (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 6 lat • Forceval Soluble Adult (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 12 lat • Phlexy-Vits proszek (Nutricia): 1 saszetka 7 g u dzieci w wieku > 11 lat <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> <i>nie podano.</i></p>
<p>E-IMD 2024 am/ap (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>	<p>Wytyczne The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) dotyczące leczenia acydurii metylomalonowej i acydurii propionowej</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oprócz diety, w długoterminowym leczeniu MMA/PA najczęściej stosuje się leczenie farmakologiczne polegające na podawaniu L-karnityny, antybiotyków redukujących florę jelitową oraz witaminy B12.[C] <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> <i>C: zalecenie powstało w oparciu o badania z poziomu 2+, które można bezpośrednio odnieść do ocenianej populacji lub w oparciu o ekstrapolację dowodów z poziomu 2++</i></p>
<p>Forny 2021 (Świat) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Zalecenia międzynarodowego zespołu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia acydurii metylomalonowej (MMA) i propionowej (PA)</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się dietę ubogobiałkową (pochodzenia naturalnego) z uwzględnieniem zapotrzebowania zależnego od wieku, w celu zapewnienia wyrównania metabolicznego (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba) • Sugeruje się suplementację L-karnityną w celu poprawy wyrównania metabolicznego (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba) • Rekomenduje się ocenę odpowiedzi na <u>pozajelitowe podanie witaminy B12 u wszystkich pacjentów z podejrzeniem MMA</u> (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna) <p><u>Siła i jakość rekomendacji:</u> <i>w ocenie posłużono się metodologią GRADE</i></p>
deficyt dehydrogenazy pirogronowej	
<p>NICE 2022 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE) dotyczące postępowania przy leczeniu padaczki u dzieci, ludzi młodych i dorosłych</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8.1.1. <u>Rozważ dietę ketogeniczną</u> pod nadzorem specjalisty z ośrodka o trzecim stopniu referencyjności u pacjentów w niektórymi zespołami padaczkowymi o początku w dzieciństwie na przykład: zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (zespół niedoboru GLUT1), <u>padaczka związana z niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej</u>, zespół napadów padaczkowych dziecięcych, padaczka z napadami mioklonicznymi-tonicznymi (zespół Doose'a), zespół Draveta, zespół Lennox-Gastaut'a, padaczka lekooporna jeśli inne opcje leczenia okazały się nieskuteczne lub nie są odpowiednie. <p><u>Siła wskazań i rekomendacji:</u> <i>Nie podano</i></p>
deficyt liazy adenylobursztynianowej	
	Nie odnaleziono.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1	
<p>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wybranych wrodzonych wrodzone wad metabolizmu: zaburzenia cyklu mocznikowego</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podawanie argininy w dawkach zależnych od defektu: 100–200 mg/kg/dobę w syntetaza karbamylo-fosforanowa/ transkarbamyloaza ornitynowa <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p>
<p>BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia praktyczne British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acyduurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego</p> <p>Suplementacja powinna być dopierana indywidualnie w zależności od diety dziecka (w tym kamieniu przez sondę). W celu lepszego wchłaniania dawkę dobową można podzielić na kilka porcji.</p> <p>Preparaty stosowane w celu suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>FruitVits proszek do sporządzania roztworu o smaku pomarańczowym (Vitaflor) w saszetkach po 6 g: u dzieci w wieku 3-10 lat.</u> • Paediatric Seravit proszek bezsmakowy (Nutricia): 14g u dzieci w wieku 0-6 mies., 17g u dzieci w wieku 6–12 mies., 25g u dzieci w wieku 1–7 lat, 35 g u dzieci w wieku 7–14 lat • Forceval Soluble Junior (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 6 lat • Forceval Soluble Adult (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 12 lat • Phlexy-Vits proszek (Nutricia): 1 saszetka 7 g u dzieci w wieku > 11 lat <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p>
<p>E-IMD 2024 ucd (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego (UCD)</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suplementy zawierające niezbędne aminokwasy lub aminokwasy rozgałęzione mogą stanowić część leczenia dietetycznego.[C] • Wszyscy pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) powinni być monitorowani pod kątem stężenia argininy w osoczu. Większość pacjentów z UCD (oprócz hiperargininemii) będzie potrzebować suplementacji L-argininy.[C] <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> C: zalecenie powstało w oparciu o badania z poziomu 2+, które można bezpośrednio odnieść do ocenianej populacji lub w oparciu o ekstrapolację dowodów z poziomu 2++</p>
deficyt dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD)	
<p>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wybranych wrodzonych wrodzone wad metabolizmu: zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta niskotłuszczowa, wysokowęglowodanowa. • Monitorowanie stężenia niezbędnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi. • Unikanie pozostawania na czczo. W ciągu dnia regularne spożywanie posiłków i ograniczenie głodu w nocy. U niemowląt w wieku > 9–12 miesięcy można podawać przed snem surową skrobię kukurydzianą (1–1,5 g/kg) w celu prewencji nocnej hipoglikemii. • Z wyjątkiem niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych MCADD (w tym zaburzeniu MCT są przeciwwskazane), w pozostałych zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych można stosować trójglicerydy o średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (MCT), co prowadzi do obniżenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. W tych okolicznościach można sięgnąć po mieszanki bogate w MCT – Lipistart (Vitaflor), Monogen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson), Babilonpepti MCT (Nutricia), Humana MCT (Humana), MCT Peptide (SHS International), a także preparaty w postaci płynu będące czystymi MCT, jak np. Liquigen lub MCT Oil (SHS International). <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
deficyt transportera glukozy typu I	
<p>SIGN 2021 (Szkocja) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) dotyczące leczenia padaczki u dzieci i młodzieży. <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u> Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji w przypadku padaczki towarzyszącej deficytowi transportera glukozy 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dieta ketogeniczna jest zalecana u dzieci z deficytem transportera glukozy 1 i powinna być wprowadzona jak najszybciej po diagnozie (silna rekomendacja). <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>Silna: interwencje powinny być zastosowane, eksperci są przekonani, że w większości przypadków interwencja</i></p>
padaczka lekooporna	
<p>SIGN 2021 (Szkocja) <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) dotyczące leczenia padaczki u dzieci i młodzieży. <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u> Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> U dzieci z padaczką oporną na leczenie należy zaproponować dietę ketogeniczną jako opcjonalną formę terapii (silna rekomendacja). Dieta ketogeniczna powinna być rozważona, gdy dziecko nie odpowiedziało na leczenie dwoma lekami przeciwpadaczkowymi. Dieta ketogeniczna powinna być stosowana przez co najmniej 3 miesiące u dzieci z padaczką lekooporną celem oceny skuteczności, z uwzględnieniem jej kontynuacji w oparciu o bilans korzyści i ryzyka przy każdej wizycie i po 2 latach ciągłego stosowania (silna rekomendacja) Dieta ketogeniczna jest zalecana u dzieci z deficytem transportera glukozy 1 i powinna być wprowadzona jak najszybciej po diagnozie (silna rekomendacja). Powinna być kontynuowana w późniejszym wieku. (poziom rekomendacji: dobra praktyka). <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>Silna rekomendacja: interwencję należy zastosować (ang. should be used), a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód LUB interwencji nie należy stosować, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej szkód niż korzyści;</i> <i>Dobra praktyka: rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów Wytycznych</i></p>
<p>NICE 2022 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE) dotyczące postępowania przy leczeniu padaczki u dzieci, ludzi młodych i dorosłych <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits.</u> Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 4.3.4. Należy pamiętać, że długotrwałe leczenie niektórymi lekami przeciwdrgawkowymi (takimi jak karbamazepina, fenytoina, prymidon i walproinian sodu) wiąże się ze zmniejszoną gęstością mineralną kości i zwiększonym ryzykiem osteomalacji. Postępuj zgodnie z zaleceniami bezpieczeństwa MHRA dotyczącymi leków przeciwpadaczkowych: działania niepożądane na kości i <u>rozważ suplementację witaminy D i wapnia u osób narażonych na ryzyko.</u> 5.5.7 Jeśli leczenie trzeciej linii okaże się nieskuteczne w przypadku napadów tonicznych lub atonicznych u dzieci, <u>należy rozważyć dietę ketogeniczną jako leczenie uzupełniające pod nadzorem zespołu ds. diety ketogenicznej.</u> 8.1.1. <u>Rozważ dietę ketogeniczną pod nadzorem specjalisty z ośrodka o trzecim stopniu referencyjności u pacjentów w niektórych zespołach padaczkowych o początku w dzieciństwie na przykład: zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (zespół niedoboru GLUT1), padaczka związana z niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej, zespół napadów padaczkowych dziecięcych, padaczka z napadami mioklonicznie-atonicznymi (zespół Doose'a), zespół Draveta, zespół Lennox-Gastauta, padaczka lekooporna jeśli inne opcje leczenia okazały się nieskuteczne lub nie są odpowiednie.</u> <p><u>Siła wskazań i rekomendacji:</u> <i>Nie podano</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>LICE 2023 (Włochy) <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne the Italian League against Epilepsy dotyczące stosowania diety ketogenicznej u chorych na padaczkę <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits.</u> Suplementacja zalecana podczas stosowania diety ketogenicznej: Najczęściej stosowana suplementacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>preparaty multiwitaminowo-mineralne bez cukru zawierające również pierwiastki śladowe, w tym selen</u> • wapń i wit. D odpowiadające dobowemu zapotrzebowaniu <p>Suplementacja wpierająca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cytrynian potasu • witamina D • prebiotyki bez cukru, • środki przeczyszczające: błonnik pokarmowy, olej mineralny, czopki glicerynowe • karnityna (w przypadku niedoboru i/lub objawów u pacjenta) • olej MCT lub olej kokosowy (źródło MCT) <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u> <i>nie podano.</i></p>
homocystynuria	
<p>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wybranych wrodzonych wrodzone wad metabolizmu: homocystynuria <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u> Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Witamina B6: 50–100 mg/dobę i więcej. • Dieta uboga w metioninę: niemowlęta 20–40 mg/kg/dobę; dzieci starsze 12–25 mg/kg/dobę (głównie ubogie w metioninę białka roślinne lub syntetyczne źródła aminokwasów). • Zwiększona podaż cystyny (30–300 mg/kg/dobę). <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> <i>nie podano.</i></p>
<p>BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia praktyczne British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: homocystynuria Spożycie witamin, minerałów, pierwiastków śladowych, niezbędnych kwasów tłuszczowych i długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych powinno być wystarczające, aby spełnić wymagania żywieniowe odpowiednie do wieku. Ze względu na ograniczenie białka w diecie, wymagana jest suplementacja. Wiele bezmetioninowych substytutów białka zawiera wymagane składniki odżywcze, jeśli nie wskazane są osobno stosowane preparaty witaminowo-mineralne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>FruitVits proszek do sporządzania roztworu o smaku pomarańczowym (Vitaflor) w saszetkach po 6 g: u dzieci w wieku 3-10 lat.</u> • Paediatric Seravit proszek bezsmakowy (Nutricia): 14g u dzieci w wieku 0-6 mies., 17g u dzieci w wieku 6-12 mies., 25g u dzieci w wieku 1-7 lat, 35 g u dzieci w wieku 7-14 lat • Forceval Soluble Junior (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 6 lat • Forceval Soluble Adult (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 12 lat • Phlexy-Vits proszek (Nutricia): 1 saszetka 7 g u dzieci w wieku > 11 lat <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> <i>nie podano.</i></p>
Nowe wskazania ze zlecenia MZ	
acyduria izowalerianowa	
<p>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wybranych wrodzonych wrodzone wad metabolizmu: kwasica izowalerianowa <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u> Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta ubogobiałkowa i suplementy aminokwasowe ubogie w izoleucynę. • Karnityna. • Glicyna

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.
BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Zalecenia praktyczne British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego Suplementacja powinna być dopierana indywidualnie w zależności od diety dziecka (w tym karmieniu przez sondę). W celu lepszego wchłaniania dawkę dobową można podzielić na kilka porcji. Preparaty stosowane w celu suplementacji: <ul style="list-style-type: none"> • <u>FruitVits proszek do sporządzania roztworu o smaku pomarańczowym (Vitaflor) w saszetkach po 6 g: u dzieci w wieku 3-10 lat.</u> • Paediatric Seravit proszek bezsmakowy (Nutricia): 14g u dzieci w wieku 0-6 mies., 17g u dzieci w wieku 6-12 mies., 25g u dzieci w wieku 1-7 lat, 35 g u dzieci w wieku 7-14 lat • Forceval Soluble Junior (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 6 lat • Forceval Soluble Adult (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 12 lat • Phlexy-Vits proszek (Nutricia): 1 saszetka 7 g u dzieci w wieku > 11 lat <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.
E-IMD 2024 ai (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Wytyczne The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) dotyczące leczenia acydurii izowalerianowej <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits.</u> Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji: <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku ciężkiej dekomensacji metabolicznej u pacjenta z acydurią izowalerianową nie wolno opóźniać terapii i należy rozpocząć leczenie ratunkowe w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rehydratacja pacjentów odwodnionych ○ Suplementacja/zwiększenie karnityny i/lub glicyny ○ Zmniejszenie spożycia białka lub całkowite zaprzestanie spożycia białka w ciężkich przypadkach ○ Dostarczanie odpowiedniej ilości kalorii. [D] • Spożycie naturalnego białka powinno być ograniczone w celu zmniejszenia obciążenia kwasem izowalerianowym, ale powinno zapewniać co najmniej bezpieczne poziomy spożycia zalecane przez FAO/WHO/UNU 2007. Nadmierne ograniczenie naturalnego białka może prowadzić do katabolizmu, zaburzonego wzrostu i niestabilności metabolicznej. [D] • Spożycie leucyny powinno zapewniać co najmniej bezpieczne poziomy spożycia zalecane przez FAO/WHO/UNU 2007, a wszelkie ograniczenia powinny być poparte spełnieniem wymagań energetycznych odpowiednich do wieku. Nadmierne ograniczenie leucyny może prowadzić do katabolizmu, utraty wagi i niestabilności metabolicznej.[D]. <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> D: dowody z poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolacja wyników badań z poziomu 2
deficyt liazы argininobursztynianowej	
Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wybranych wrodzonych wad metabolizmu: zaburzenia cyklu mocznikowego <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u> Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji: <ul style="list-style-type: none"> • Stałe utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej • Podawanie argininy w dawkach zależnych od defektu: 600 mg/kg/dobę w liazы argininobursztynianowa/syntaza arginino-bursztynianowa. <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.
BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Zalecenia praktyczne British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego Suplementacja powinna być dopierana indywidualnie w zależności od diety dziecka (w tym karmieniu przez sondę). W celu lepszego wchłaniania dawkę dobową można podzielić na kilka porcji. Preparaty stosowane w celu suplementacji: <ul style="list-style-type: none"> • <u>FruitVits proszek do sporządzania roztworu o smaku pomarańczowym (Vitaflor) w saszetkach po 6 g: u dzieci w wieku 3-10 lat.</u> • Paediatric Seravit proszek bezsmakowy (Nutricia): 14g u dzieci w wieku 0-6 mies., 17g u dzieci w wieku 6-12 mies., 25g u dzieci w wieku 1-7 lat, 35 g u dzieci w wieku 7-14 lat

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Forceval Soluble Junior (Alliance): 1 tabletkę musująca u dzieci w wieku > 6 lat Forceval Soluble Adult (Alliance): 1 tabletkę musująca u dzieci w wieku > 12 lat Phlexy-Vits proszek (Nutricia): 1 saszetka 7 g u dzieci w wieku > 11 lat <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p>
<p>E-IMD 2024 ucd (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego (UCD) <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Suplementy zawierające niezbędne aminokwasy lub aminokwasy rozgałęzione mogą stanowić część leczenia dietetycznego.[C] Wszyscy pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) powinni być monitorowani pod kątem stężenia argininy w osoczu. Większość pacjentów z UCD (oprócz hiperargininemii) będzie potrzebować suplementacji L-argininy.[C] <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> C: zalecenie powstało w oparciu o badania z poziomu 2+, które można bezpośrednio odnieść do ocenianej populacji lub w oparciu o ekstrapolację dowodów z poziomu 2++</p>
cytrulinemia	
<p>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wybranych wrodzonych wrodzone wad metabolizmu: zaburzenia cyklu mocznikowego <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stale utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p>
<p>BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia praktyczne British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego</p> <p>Suplementacja powinna być dopierana indywidualnie w zależności od diety dziecka (w tym karmieniu przez sondę). W celu lepszego wchłaniania dawkę dobową można podzielić na kilka porcji.</p> <p>Preparaty stosowane w celu suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>FruitVits proszek do sporządzania roztworu o smaku pomarańczowym (Vitaflor) w saszetkach po 6 g: u dzieci w wieku 3-10 lat,</u> Paediatric Seravit proszek bezsmakowy (Nutricia): 14g u dzieci w wieku 0-6 mies., 17g u dzieci w wieku 6-12 mies., 25g u dzieci w wieku 1-7 lat, 35 g u dzieci w wieku 7-14 lat Forceval Soluble Junior (Alliance): 1 tabletkę musująca u dzieci w wieku > 6 lat Forceval Soluble Adult (Alliance): 1 tabletkę musująca u dzieci w wieku > 12 lat Phlexy-Vits proszek (Nutricia): 1 saszetka 7 g u dzieci w wieku > 11 lat <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p>
<p>E-IMD 2024 ucd (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego (UCD) <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Suplementy zawierające niezbędne aminokwasy lub aminokwasy rozgałęzione mogą stanowić część leczenia dietetycznego.[C] Wszyscy pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) powinni być monitorowani pod kątem stężenia argininy w osoczu. Większość pacjentów z UCD (oprócz hiperargininemii) będzie potrzebować suplementacji L-argininy.[C] <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> C: zalecenie powstało w oparciu o badania z poziomu 2+, które można bezpośrednio odnieść do ocenianej populacji lub w oparciu o ekstrapolację dowodów z poziomu 2++.</p>
deficyt transkarbamyazy ornitynowej (OTC)	
<p>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wybranych wrodzonych wrodzone wad metabolizmu: zaburzenia cyklu mocznikowego <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Stale utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia praktyczne British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego</p> <p>Suplementacja powinna być dopierana indywidualnie w zależności od diety dziecka (w tym karmieniu przez sondę). W celu lepszego wchłaniania dawkę dobową można podzielić na kilka porcji.</p> <p>Preparaty stosowane w celu suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>FruitiVits proszek do sporządzania roztworu o smaku pomarańczowym (Vitaflor) w saszetkach po 6 g: u dzieci w wieku 3-10 lat.</u> Paediatric Seravit proszek bezsmakowy (Nutricia): 14g u dzieci w wieku 0-6 mies., 17g u dzieci w wieku 6-12 mies., 25g u dzieci w wieku 1-7 lat, 35 g u dzieci w wieku 7-14 lat Forceval Soluble Junior (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 6 lat Forceval Soluble Adult (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 12 lat Phlexy-Vits proszek (Nutricia): 1 saszetka 7 g u dzieci w wieku > 11 lat <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>E-IMD 2024 ucd (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego (UCD)</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitiVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Suplementy zawierające niezbędne aminokwasy lub aminokwasy rozgałęzione mogą stanowić część leczenia dietetycznego.[C] Wszyscy pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) powinni być monitorowani pod kątem stężenia argininy w osoczu. Większość pacjentów z UCD (oprócz hiperargininemii) będzie potrzebować suplementacji L-argininy.[C] <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: C: zalecenie powstało w oparciu o badania o poziomie 2+, które można bezpośrednio odnieść do ocenianej populacji lub w oparciu o ekstrapolację dowodów z poziomu 2++.</i></p>
deficyt syntetazy N- acetylglutaminianu	
<p>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wybranych wrodzonych wad metabolizmu: zaburzenia cyklu mocznikowego</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitiVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stale utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia praktyczne British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego</p> <p>Suplementacja powinna być dopierana indywidualnie w zależności od diety dziecka (w tym karmieniu przez sondę). W celu lepszego wchłaniania dawkę dobową można podzielić na kilka porcji.</p> <p>Preparaty stosowane w celu suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>FruitiVits proszek do sporządzania roztworu o smaku pomarańczowym (Vitaflor) w saszetkach po 6 g: u dzieci w wieku 3-10 lat.</u> Paediatric Seravit proszek bezsmakowy (Nutricia): 14g u dzieci w wieku 0-6 mies., 17g u dzieci w wieku 6-12 mies., 25g u dzieci w wieku 1-7 lat, 35 g u dzieci w wieku 7-14 lat Forceval Soluble Junior (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 6 lat Forceval Soluble Adult (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 12 lat Phlexy-Vits proszek (Nutricia): 1 saszetka 7 g u dzieci w wieku > 11 lat <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>EIMD 2024 ucd (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego (UCD)</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitiVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementy zawierające niezbędne aminokwasy lub aminokwasy rozgałęzione mogą stanowić część leczenia dietetycznego.[C] • Wszyscy pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) powinni być monitorowani pod kątem stężenia argininy w osoczu. Większość pacjentów z UCD (oprócz hiperargininemii) będzie potrzebować suplementacji L-argininy.[C] <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> C: zalecenie powstało w oparciu o badania z poziomu 2+, które można bezpośrednio odnieść do ocenianej populacji lub w oparciu o ekstrapolację dowodów z poziomu 2++</p>
zespół Leigha	
	Nie odnaleziono
tyrozynemia	
<p>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wybranych wrodzonych wrodzone wad metabolizmu: tyrozynemia <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits, ani suplementacji witaminowo-mineralnej podawanej doustnie.</u> Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji: Tyrozynemia typu I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta uboga w metioninę, fenyloalaninę i tyrozinę (FEN i TYR 25-30-50 mg/kg/dobę). • Mieszanki na import docelowy: TYR Anamix Infant, Junior, Milupa TYR 1, Milupa TYR 2 prima, Milupa TYR 2 secunda, Milupa TYR 3, XPHEN TYR, TYR Anamix Junior LQ – Milupa-Nutricia, TYR LophlexLQ – SHS International. <p>Tyrozynemia typu II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta ubogobiałkowa. • Dieta uboga w fenyloalaninę i tyrozinę. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> <i>nie podano.</i></p>
<p>BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia praktyczne British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: dziedziczne tyrozynemie Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta niskobiałkowa • Suplementy proteinowe nie zawierające tyrozyny i fenyloalaniny • Jeśli wskazane powyżej suplementy diety nie pokrywają dziennego zapotrzebowania na witaminy i minerały, należy stosować preparaty witaminowo-mineralne: <ul style="list-style-type: none"> ○ FruitVits proszek do sporządzania roztworu o smaku pomarańczowym (Vitaflor) w saszetkach po 6 g: u dzieci w wieku 3-10 lat. ○ Paediatric Seravit proszek bezsmakowy (Nutricia): 14g u dzieci w wieku 0-6 mies., 17g u dzieci w wieku 6-12 mies., 25g u dzieci w wieku 1-7 lat, 35 g u dzieci w wieku 7-14 lat ○ Forceval Soluble Junior (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 6 lat ○ Forceval Soluble Adult (Alliance): 1 tabletkę musującą u dzieci w wieku > 12 lat ○ Phlexy-Vits proszek (Nutricia): 1 saszetka 7 g u dzieci w wieku > 11 lat <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> <i>nie podano.</i></p>
<p>Chinsky 2017 (Stany Zjednoczone, Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Health Resources and Services Administration (HRSA), grant H46MC24090 oraz grant edukacyjny uzyskany od SERGG (Southeastern Regional Genetics Group) oraz grant od Swedish Orphan Biovitrum</p>	<p>Konsensus grupy ekspertów ze Stanów Zjednoczonych i Kanady w zakresie diagnostyki i leczenia tyrozynemii typu I <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż FruitVits.</u> Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6.1. Zaleca się kontrolę zawartości tyrozyny w diecie, aby utrzymać stężenie tyrozyny w osoczu między 200 a 600 μmol/L. [62% silna zgoda, 25% zgoda, 12% neutralna; jakość dowodów C] • 6.2. Zaleca się kontrolę spożycia fenyloalaniny aby utrzymać przyjęte normy dla stężenia fenyloalaniny w osoczu, w tym celu można stosować gotowe mieszanki. [38% silna zgoda, 62% zgoda, jakość dowodów: D] • 6.3. Zaleca się stosowanie odpowiedniej do wieku dawki witamin i minerałów, aby wspierać prawidłowy rozwój u dzieci i utrzymanie stanu zdrowia u dorosłych. [88% zdecydowana zgoda, 12% zgoda; jakość dowodów: C] <p><i>Sila rekomendacji i jakość dowodów:</i> <i>jakość dowodów w oparciu o kryteria jakości dowodów zaproponowane przez Amerykańską Akademię Pediatrii:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>A: dobrze zaprojektowane RCT lub badania diagnostyczne na odpowiednich populacjach, B: RCT lub badania diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami i spójne dowody z badań obserwacyjnych, C: badania obserwacyjne (kliniczno-kontrolne i kohortowe), D: opinia eksperta, opisy przypadków</p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniach 15-23 października 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 FruitVits we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, deficyt liazy adenilobursztynianowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), deficyt LCHAD, deficyt transportera glukozy typu I, padaczka lekooporna, zespołem Leigha, homocystynuria, glikogenoza. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.03.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu Nr: OT.4311.24.2020. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

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

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> acyduria glutarowa typu I acyduria metylomalonowa acyduria propionowa deficyt dehydrogenazy pirogronianowej deficyt liazy adenilobursztynianowej deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1) deficyt dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD) deficyt transportera glukozy typu I padaczka lekooporna homocystynuria glikogenoza 	Populacja inna niż zdefiniowano.
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitVits	Inna niż wskazano.
Komparatory	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż zdefiniowano, np. doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA, dotyczące skuteczności klinicznej, tj.: <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, 	Badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, analizy ekonomiczne, artykuły pogładowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej • badania przekrojowe • opisy przypadków 	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe • publikacje w języku polskim lub angielskim • publikacje opublikowane po 18.03.2021 r. (po 03.01.2018 r. w przypadku tocznia rumieniowatego układowego) 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych, • publikacje w językach innych niż polski i angielski

2) przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania we wskazaniach: acyduria izowalerianowa, deficyt liazy argininobursztynianowej, deficyt OTC, deficyt NAGS, cytrulinemia, zespół Leigha, tyrozynergia. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy.

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

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> • acyduria izowalerianowa, • deficyt liazy argininobursztynianowej • deficyt transkarbamylazy ornitynowej, • deficyt syntetazy N- acetylgutaminianu • cytrulinemia • zespół Leigha • tyrozynergia 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitVits	Inna niż wskazano.
Komparatory	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż zdefiniowano, np. doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA, dotyczące skuteczności klinicznej, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej • badania przekrojowe • opisy przypadków 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, analizy ekonomiczne, artykuły pogładowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe • publikacje w języku polskim lub angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych, • publikacje w językach innych niż polski i angielski

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 nowych wskazań) nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ulotki FruitVits⁵

Wskazania:

Do stosowania w leczeniu dietetycznym restrykcyjnych diet leczniczych, np. diety ketogenicznej oraz przy wrodzonych wadach metabolizmu od 4 roku życia.

Dawkowanie:

Ustalana jest przez lekarza lub dietetyka i zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.

Ważne informacje:

- Należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Odpowiednie dla dzieci od 4 roku życia.
- Nie stosować dożylnie. Tylko do stosowania dojelitowego.
- Nie stosować jako jedyne źródło pożywienia.

3.4. Podsumowanie analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem analizy jest brak odnalezionych dowodów spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu.

W procesie wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono publikacje, które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy, ale odnoszą się do zastosowania poszczególnych witamin lub składników mineralnych zawartych w śspz FruitiVits w ocenianych wskazaniach:

- **Corsello 2023** - przegląd systematyczny literatury mający na celu m.in. ocenę wpływu diety ketogenicznej na wzrost oraz stan odżywienia populacji pediatrycznej z padaczką lekooporną, zaburzeniami metabolicznymi (m.in. niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, glikogenoza) oraz niektórymi nowotworami.
 - Odnaleziono dowody wskazujące, iż dieta ketogeniczna może skutkować niedoborami witamin i minerałów, m.in. wit. B1, karnityny, kwasu foliowego, wapnia, magnezu, selenu, miedzi, które utrzymywały się pomimo rozpoczęcia suplementacji.
 - Wnioski autorów: profilaktyczne podawanie preparatów suplementujących witaminy i minerały powinno być rozważane przed rozpoczęciem diety ketogenicznej; aby uniknąć niedoborów należy indywidualnie dobierać suplementację, z tego powodu również nie da się ustalić zalecanych dawek poszczególnych witamin i minerałów.
- **Prudencio 2020** – prospektywne badanie przekrojowe (ang. cross-section) mające na celu ocenę adekwatności suplementacji mikroelementami w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży (0-19 lat) z padaczką lekooporną (N=39) leczonych dietą ketogeniczną;
 - Wszystkim pacjentom zalecono rozpoczęcie diety ketogenicznej z jednoczesnym rozpoczęciem suplementacji multiwitaminowej i mikroelementami; spożycie składników odżywczych oceniano

⁵ https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasj266/files/2020-06/FruitiVits_datasheet_final.pdf, data odczytu: 15.10.2024 r.

- 3 dni przed rozpoczęciem oraz po 3 miesiącach stosowania diety ketogenicznej skojarzonej z suplementacją.
- Wyniki: ocena suplementacji w poszczególnych grupach wiekowych wskazywała, iż co najmniej jeden pacjent w każdej grupie wiekowej miał niedobory folianów, wapnia, magnezu, witamin A i C, fosforu; odsetek niedoborów mikroelementów zrastał z wiekiem, niezależnie od płci; najniższe niedobory zaobserwowano w przypadku witaminy B12.
 - Wnioski autorów: uzyskane wyniki wskazują na znaczenie zindywidualizowanych protokołów suplementacji i monitorowania spożycia składników odżywczych.
- **Ogawa 2023** - opis przypadku niemowlęcia z niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej leczonego dieta ketogeniczną oraz wysokimi dawkami witaminy B1 (450 mg/dobę), co przyniosło korzystny efekt w postaci poprawy hiperamonemii.
 - Analiza metabolomu moczu wykazała, że suplementacja witaminą B1 zmniejszyła całkowitą ilość aminokwasów w moczu (tj. glicyny, alaniny, seryny, treoniny, waliny, leucyny, izoleucyny, lizyny, argininy, histydyny, metioniny, cysteiny, proliny, glutaminy, kwasu glutaminowego, asparaginy, kwasu asparaginowego, tyrozyny, fenyloalaniny i tryptofanu), a efekt ten nasilił się po wdrożeniu diety ketogenicznej.
 - **Gong 2020** – opis przypadku pacjenta pediatrycznego z zespołem Leigha mający na celu m.in. ocenę skuteczności leczenia dieta ketogeniczną, witaminą B1, koenzymem Q10 oraz L-karnityną.
 - Wyniki: leczenie przyniosło poprawę stanu zdrowia pacjenta, szczególnie w zakresie siły mięśniowej.
 - **Lee 2022** – prospektywne badanie jednośrodkowe mające na celu ocenę zależności pomiędzy dawką witaminy D3 a hiperkalciurią/ kamicą układu moczowego u pacjentów pediatrycznych z padaczką lekooporną (N=49) leczonych dietą ketogeniczną oraz optymalizacja dawek witaminy D3 w celu zapobiegania powikłaniom nerkowym.
 - pacjenci poza stosowaniem diety ketogenicznej stosowali suplementację preparatami wielowitaminowymi, L-karnityną, wapniem i witaminą D3 (cholekalcyferol).
 - Wyniki: zaobserwowano odwrotną zależność między stosunkiem Uca/Ucr a poziomem 25-OH-D3, co oznacza, że suplementacja witaminy D jest pomocna w zapobieganiu hiperkalciurii związanej z dietą ketogeniczną.
 - Wnioski autorów: w celu zapobiegania hiperkalciurii zalecane stężenie 25-OH-D3 wynosi > 40 ng/mL; dieta ketogeniczna u dzieci z padaczką powinna być uzupełniana poprzez suplementację witaminą D3 w dawce 50 IU/kg.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące liczebności populacji i wykorzystania preparatu FruitVits w ocenianych wskazaniach, Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie własnych oszacowań dotyczących liczby osób w Polsce, które odpowiadają wskazaniom zawartym w zleceniu.

W raporcie wykorzystano opinię jednego eksperta 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 5. Stanowisko eksperta klinicznego

Pytanie	Prof. IMiD, dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Dostępne na rynku suplementy diety nie mają statusu leku lub żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, nieznana jest ich jakość i bezpieczeństwo stosowania. Poza tym wiele suplementów diety to preparaty niekompletne pod względem składu odżywczego oraz zawierające inne niepożądane składniki (np. węglowodany, które są p-wskazane w terapii dietą ketogeniczną).</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	<i>Skrócenie czasu realizacji wniosków na import docelowy. Wprowadzenie porad dietetycznych do koszyka świadczeń gwarantowanych, wymóg zatrudniania dietetyka w placówkach zajmujących się chorobami rzadkimi, w tym przede wszystkim wrodzonymi wadami metabolizmu.</i>
Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	<i>Długie terminy realizacji preparatów FSMP w procedurze importu docelowego, co może opóźnić rozpoczęcie leczenia lub prowadzić do braku ciągłości leczenia. Nagłe przerwy w refundacji, związane z oczekiwaniem na zaopiniowanie przez AOTMiT.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	<i>Stosowanie preparatu w sytuacjach braku ewidentnych wskazań. Jednak należy zaznaczyć, że jeśli pacjent objęty jest opieką zespołu terapeutycznego, w skład którego wchodzi dietetyk, ryzyko nadużyć czy niewłaściwego zastosowania jest znikome, ponieważ postępowanie dietetyczne jest na bieżąco monitorowane i dostosowywane do stanu klinicznego pacjenta.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci ze znacznym ryzykiem niedoborów pokarmowych na dietach restrykcyjnie ograniczających spożycie wielu pokarmów, np. diety niskowęglowodanowe czy niskobiałkowe.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pacjenci ze złą tolerancją Fruitivits</i> • <i>Pacjenci poniżej 3 roku życia.</i> • <i>Pacjenci bez ryzyka niedoborów witaminowo-mineralnych.</i> • <i>Pacjenci, którzy mają w swojej diecie zapewnioną wystarczającą ilość witamin i składników mineralnych niezbędnych dla prawidłowego rozwoju (np. witaminy i minerały pochodzące z preparatów FSMP)</i>

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.450.2024.2.KB z dnia 6.06.2024 r. oraz informacje uzupełniające przekazane mailowo) w 2023 r. w ramach importu docelowego zrefundowano 246 opakowań środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Fruitivits. Oszacowany na podstawie powyższych informacji koszt refundacji w 2023 r. wyniósł ok. 125 tys. zł. Warto nadmienić, iż w 2023 r. nie sprowadzono śsspż Fruitivits dla następujących wskazań: acyduria glutarowa typu 1, deficyt liazy adenilobursztynianowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS1), zespół Leigha.

Na podstawie danych ze zlecenia MZ oszacowano również średnią liczbę opakowań sspż Fruitivits przypadającą na jednego pacjenta na rok terapii w zależności od wskazania. Najwięcej opakowań śsspż Fruitivits potrzebowali pacjenci z tyrozynemią (średnio 18 opakowań rocznie na jednego pacjenta), najmniej zaś pacjenci z cytrulinemią (średnio 3 opakowania rocznie na jednego pacjenta).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Dane ze zlecenia MZ dotyczące liczby pacjentów oraz liczby opakowań śssp Fruitivits sprowadzonych w 2023 r. w poszczególnych wskazaniach

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Średnia liczba opakowań/pacjenta na rok*	Kwota na jaką wydano zgodę na refundację [zł]*
acyduria izowalerianowa	1	1	6	6	3 037,08
acydurii metylomalonowa	3	4	24	8	12 148,32
acyduria propionowa	2	4	24	12	12 148,32
deficyt dehydrogenazy pirogronianowej	4	6	30	7,5	15 185,40
deficyt liazы argininobursztynianowej	1	1	6	6	3 037,08
deficyt transkarbamylazy ornitynowej (OTC)	1	2	6	6	3 037,08
deficyt syntetazy N- acetylglutaminianu (NAGS)	1	1	6	6	3 037,08
cytrulinemia	1	1	3	3	1 518,54
deficyt dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD)	2	3	24	12	12 148,32
deficyt transportera glukozy typu I	7	10	36	5,1	18 222,48
padaczka lekooporna	3	6	21	7	10 629,78
homocystynuria	1	1	6	6	3 037,08
glikogenoza	5	5	36	7,2	18 222,48
tyrozynemia	1	3	18	18	9 111,24
Razem	33	48	246	7,5	124 520,28

Źródło: dane MZ, *średnia liczba opakowań zakłada wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta, w rzeczywistości zaś dawkowanie zależy od przebiegu choroby, wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta, a dawka powinna być ustalana wyłącznie przez lekarza lub dietetyka; oszacowanie własne analityków Agencji.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wynosiła 506,18 zł za 1 opakowanie zbiorcze zawierające 30 saszetek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z maja 2024 r.). Cenę tę wykorzystano do oszacowania ceny detalicznej, ceny dla płatnika oraz średniego rocznego kosztu terapii z wykorzystaniem produktu Fruitivits dla jednego pacjenta w zależności od rozpoznania.

Najwyższy roczny koszt przypadający na jednego pacjenta odnotowano w przypadku leczenia tyrozynemii (ok. 9,5 tys. zł) oraz acydurii propionowej i deficytu dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (po ok. 6,3 tys. zł w danym rozpoznaniu), natomiast najmniejsze koszty generuje leczenie cytrulinemii (ok. 1,6 tys. zł). W przypadku pacjentów z rozpoznaniem: acyduria glutarowa typu 1, deficyt liazы adenylobursztynianowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS1), zespół Leigha jako średnią liczbę opakowań niezbędnych do rocznej terapii jednego pacjenta przyjęto uśrednioną wartość z pozostałych wskazań, z uwagi na brak danych (brak refundacji śssp Fruitivits w 2023 r.) Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Koszt wnioskowanej technologii Fruitivits - średni roczny koszt terapii jednego pacjenta – oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Wskazanie	CHB (zł)*	CD (zł)	WDŚ (zł)	Cena dla płatnika (zł)	Średnia liczba opakowań/pacjenta/ rok**	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)**
acyduria izowalerianowa	506,18	531,33	3,20	528,13	6	3 168,78

acydurii metylomalonowa					8	4 225,04
acyduria propionowa					12	6 337,56
deficyt dehydrogenazy pirogronianowej					7,5	3 960,98
deficyt liazy argininobursztynianowej					6	3 168,78
deficyt transkarbamyazy ornitynowej (OTC)					6	3 168,78
deficyt syntetazy N- acetylglutaminianu (NAGS)					6	3 168,78
Cytrulinemia					3	1 584,39
deficyt dehydrogenazy długłańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD)					12	6 337,56
deficyt transportera glukozy typu I					5,1	2 716,10
padaczka lekooporna					7	3 696,91
Homocystynuria					6	3 168,78
Glikogenoza					7,2	3 802,54
Tyrozynemia					18	9 506,34
acyduria glutarowa typu 1					7,8***	4143,66
deficyt liazy adenylobursztynianowej,					7,8***	4143,66
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1)					7,8***	4143,66
zespół Leigha					7,8***	4143,66

Skróty: **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, * zgodnie z pismem MZ (PLD.45341.395.2024.2.KSz): *cena śsspż FruitVits 506,18 zł. to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową*, **oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ, r.; *** liczba opakowań to uśredniona wartość z pozostałych wskazań

Powyższe oszacowanie obarczone jest niepewnością, m.in. ze względu na to, że dawkowanie śsspż FruitVits jest uzależnione od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjentów, a także z uwagi na brak refundacji śsspż FruitVits w części wskazań w 2023 r.

Liczebność populacji pacjentów stosujących śsspż FruitVis w 2023 r. wskazaną w zleceniu MZ przedstawiono w tabeli 1.

Liczebność populacji pacjentów w poszczególnych wskazaniach wskazaną przez ankietowanego eksperta klinicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczebność populacji według eksperta klinicznego

Wskazanie	Prof. IMiD, dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej	
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
acyduria glutarowa typu I	Ok. 20	Ok. 1-4
acyduria izowalerianowa	Ok. 30	Ok. 3-5
acyduria metylomalonowa	Ok. 20	Ok. 2-4
acyduria propionowa	Ok. 15	Ok. 1-2
deficyt dehydrogenazy pirogronianowej	Ok. 20	Brak danych – kilka przypadków w ciągu roku
deficyt liazy adenylobursztynianowej	Brak danych	Brak danych
deficyt liazy argininobursztynianowej	Brak danych	Brak danych

Wskazanie	Prof. IMiD, dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej	
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1	1-2	Brak danych
deficyt transkarbamyazy ornitynowej	Ok. 25	Brak danych
deficyt syntazy N - acetylglutaminianu	2	Brak danych
cytrulinemia	Ok. 10	2-3
deficyt dehydrogenazy acylo - CoA długolącuchowych kwasów tłuszczowych	Ok. 30	3-5
deficyt transportera glukozy typu I	Brak danych statystycznych w Polsce – prawdopodobnie kilkudziesięciu pacjentów.	Brak danych – kilka-kilkanaście przypadków w ciągu roku
padaczka lekooporna	Brak danych	-
zespół Leigha	Ok. 50	Brak danych
homocystynuria	Ok. 30	1-3
glikogenoza	Brak danych	Brak danych
tyrozynemia	Ok. 20	1-2

Przy założeniu, że liczebność populacji będzie zbieżna z danymi przekazanymi w zleceniu MZ za rok 2023, oszacowany roczny koszt terapii całej populacji chorych ponoszony przez płatnika wyniesie blisko 130 tys. zł., z czego:

- największy koszt związany będzie z leczeniem pacjentów z deficytem transportera glukozy typu I oraz glikogenozą (po ok. 19 tys. zł. rocznie),
- najmniejszy roczny koszt terapii obejmie pacjentów z cytrulinemią (ok. 1,6 tys. zł).

Niniejsze oszacowanie nie uwzględnia chorych ze wskazaniem: acyduria glutarowa typu 1, deficyt liazy adenylobursztynianowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1), zespół Leigha z uwagi na niepewność dotyczącą liczebności pacjentów, którzy będą stosować śsspż FruitiVits (wyżej wskazano uśredniony roczny koszt terapii jednego pacjenta jako 4 143,66 zł).

Należy mieć na uwadze, że poniższe obliczenia mają charakter jedynie poglądowy z uwagi na niepewność dotyczącą liczebności populacji, schemat dawkowania FruitiVits zależny od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta oraz niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu śsspż sprowadzanego zza granicy.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonej analizy.

Tabela 9. Roczny koszt terapii całej populacji w oparciu o dane MZ dotyczące liczebności chorych

Wskazanie	Liczba pacjentów	Średnia liczba opakowań/ pacjenta/ rok*	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)**	Średni roczny koszt terapii populacji (zł)
acyduria izowalerianowa	1	6	3 168,78	3 168,78
acydurii metylomalonowa	3	8	4 225,04	12 675,12
acyduria propionowa	2	12	6 337,56	12 675,12
deficyt dehydrogenazy pirogronianowej	4	7,5	3 960,98	15 843,90
deficyt liazy argininobursztynianowej	1	6	3 168,78	3 168,78
deficyt transkarbamyazy ornitynowej (OTC)	1	6	3 168,78	3 168,78
deficyt syntazy N- acetylglutaminianu (NAGS)	1	6	3 168,78	3 168,78
cytrulinemia	1	3	1 584,39	1 584,39

deficyt dehydrogenazy długocłańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD)	2	12	6 337,56	12 675,12
deficyt transportera glukozy typu I	7	5,1	2 716,10	19 012,68
padaczka lekooporna	3	7	3 696,91	11 090,73
homocystynuria	1	6	3 168,78	3 168,78
glikogenoza	5	7,2	3 802,54	19 012,68
tyrozynemia	1	18	9 506,34	9 506,34
Suma	33	-	-	129 919,98
acyduria glutarowa typu 1, deficyt liazy adenilobursztynianowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS1), zespół Leigha	nie sprowadzano śsspż FruitiVits w 2023			

Skróty: bd- brak danych z MZ dla 4 wskazań,

* w celu uproszenia przyjęto założenie, że każdy z pacjentów w ramach danego wskazania zużywa taką samą ilość opakowań śsspż FruitiVits
Źródło: opracowanie własne analityków na podstawie danych ze zlecenia MZ

Warto nadmienić, iż w stosunku po poprzedniej oceny w 2020 r. liczebność populacji, cena zbytu netto śsspż FruitiVits wskazana w zleceniu MZ oraz kwota, na jaką wydano zgody na refundację wzrosły, co przedstawiono w tabeli poniżej. Jednocześnie, poprzednia ocena zasadności refundacji śsspż FruitiVits obejmowała jedenaście wskazań, a obecna ocena dotyczy dodatkowo siedmiu nowych wskazań.

Tabela 10. Porównanie z poprzednią oceną śsspż FruitiVits w zakresie liczebności populacji, ceny zbytu netto wskazanej w zleceniu oraz kwoty refundacji w całej populacji

Źródło	Liczebność populacji	Ilość wydanych zgód na refundację	Liczba zrefundowanych opakowań	Cena zbytu netto* za opakowanie zawierające 30 saszetek [zł]	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]
Dane ze zlecenia MZ zawarte w raporcie OT.4311.24.2020 ⁶	16	brak danych	nie podano	475,20	34 214,40
Dane ze zlecenia MZ zawarte w raporcie OT.4311.20.2024	33	48	246	506,18	124 520,28

*cena śsspż FruitiVits to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową

W informacji przekazanej przez MZ, nie wskazano innych produktów leczniczych i śsspż sprowadzanych w 2023 r. w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach.

Prof. Sykut Cegielska wskazała, iż w analizowanych wskazaniach aktualnie stosowane technologie to:

- Phlexy-Vits (saszetki, tabletki) – „różni się składem od FruitiVits; produkt przeznaczony do stosowania uzupełniającego w restrykcyjnych dietach terapeutycznych u starszych dzieci (11-letnich) i dorosłych jako źródło witamin, minerałów i pierwiastków śladowych”;
- Paediatric Seravit – „różni się składem od FruitiVits, w tym zawiera znaczną ilość węglowodanów; produkt przeznaczony do stosowania uzupełniającego w restrykcyjnych dietach terapeutycznych u niemowląt i dzieci jako źródło witamin, minerałów i pierwiastków śladowych”;
- suplementy diety witaminowo-mineralne – „stosowane tylko w przypadku braku dostępu/ tolerancji na żywność medyczną.”

⁶ szczegóły w raporcie OT.4311.24.2020 str. 20 i 41

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/300/RPT/300_RPT_OT.4311.24.2020_FruitiVits_10032021_BIP.pdf

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 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) pismem z dnia 06.06.2024 r., znak pisma: PLD.45341.450.2024.2.KB Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: FruitVits, proszek, saszetki 6 g, we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii glutarowej typu I, acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie liazy adenilobursztynianowej, deficycie liazy argininobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), deficycie OTC, deficycie NAGS, cytrulinemii, deficycie LCHAD, deficycie transportera glukozy typu I, padaczkę lekoopornej, zespole Leigha, homocystynurii, glikogenozie, tyrozyneimii.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych z raportu nr OT.4311.24.2020 w zakresie istnienia nowych wyuczonych praktyki klinicznej, nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej oraz wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Należy zauważyć, że zakres wskazań w niniejszym opracowaniu uległ modyfikacji względem raportu nr OT.4311.24.2020: dodano następujące wskazania: acyduria izowalerianowa, deficyt liazy argininobursztynianowej, deficyt OTC, deficyt NAGS, cytrulinemia, zespół Leigha, tyrozyneimii).

W ramach uzupełnienia informacji, w dniu 21.10.2024 r. przekazano szczegółowe informacje dotyczące liczby opakowań śsspz FruitVits w poszczególnych wskazaniach.

Łącznie w ocenianych wskazaniach w 2023 roku w ramach importu docelowego wydano 48 zgód na refundację ww. śsspz na łączną liczbę 246 opakowań zbiorczych dla 33 pacjentów.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu refundacja w imporcie docelowym wynosiła 506,18 zł za opakowanie zawierające 30 saszetek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktów do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z maja 2024 r.).

Wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 07.10-05.11.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: management of /guidelines/ treatment, aciduria, urea cycle disorder, rare diseases oraz nazw specyficznych dla danych jednostek chorobowych w języku polskim i angielskim.

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Szukano wytycznych opublikowanych po zakończeniu prac nad raportem nr OT.4311.24.2020, zaś dla nowo dodanych wskazań bez ograniczenia czasowego.

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 12 dokumentów.

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitVits został wskazany w wytycznych British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego jako jeden z kilku preparatów podawanych w celu suplementacji witamin i minerałów (BDA 2020).

Suplementacja witaminowo-mineralna jest zalecana w leczeniu acydurii glutarowej typu 1 (E-IMD 2024 ag), padaczki lekoopornej (LICE 2023), homocystynurii (BDA 2020), tyrozyneimii (Chinsky 2017, BDA 2020).

Ponadto, polecana jest suplementacja poszczególnych witamin i/lub minerałów:

- witaminy B12 w acydurii metylomalonowej i propionowej (E-IMD 2024 am, Forny 2021),
- witaminy B6 w homocystynurii (Zalecenia Dietetyczne 2020),
- witaminy D i wapnia w padaczce lekoopornej (NICE 2022, LICE 2023).

Wytyczne dla pozostałych wskazań nie odnoszą się do suplementacji mineralno-witaminowej.

Nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych dla wskazań: deficyt liazy adenilobursztynianowej, zespół Leigha.

W raporcie nr OT.4311.24.2020 odnaleziono wytyczne wskazują na zasadność suplementacji witaminowo-mineralnej we wskazaniach: padaczka lekooporna, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt liazy adenilobursztynianowe, zaburzenia przemiany aminokwasów, acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego, glikogenozy oraz zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych.

Wskazanie dowodów naukowych

Głównym ograniczeniem analizy jest brak odnalezionych dowodów spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu.

W procesie wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono publikacje, które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy, ale odnoszą się do zastosowania poszczególnych witamin lub składników mineralnych zawartych w śsspż FruitVits w ocenianych wskazaniach:

- **Corsello 2023** - przegląd systematyczny literatury mający na celu m.in. ocenę wpływu diety ketogenicznej na wzrost oraz stan odżywienia populacji pediatrycznej z padaczką lekooporną, zaburzeniami metabolicznymi (m.in. niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, glikogenoza) oraz niektórymi nowotworami.
 - Odnaleziono dowody wskazujące, iż dieta ketogeniczna może skutkować niedoborami witamin i minerałów, m.in. wit. B1, karnityny, kwasu foliowego, wapnia, magnezu, selenu, miedzi, które utrzymywały się pomimo rozpoczęcia suplementacji.
 - Wnioski autorów: profilaktyczne podawanie preparatów suplementujących witaminy i minerały powinno być rozważane przed rozpoczęciem diety ketogenicznej; aby uniknąć niedoborów należy indywidualnie dobierać suplementację, z tego powodu również nie da się ustalić zalecanych dawek poszczególnych witamin i minerałów.
- **Prudencio 2020** – prospektywne badanie przekrojowe (ang. cross-section) mające na celu ocenę adekwatności suplementacji mikroelementami w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży (0-19 lat) z padaczką lekooporną (N=39) leczonych dietą ketogeniczną;
 - Wszystkim pacjentom zalecono rozpoczęcie diety ketogenicznej z jednoczesnym rozpoczęciem suplementacji multiwitaminowej i mikroelementami; spożycie składników odżywczych oceniano 3 dni przed rozpoczęciem oraz po 3 miesiącach stosowania diety ketogenicznej skojarzonej z suplementacją.
 - Wyniki: ocena suplementacji w poszczególnych grupach wiekowych wskazywała, iż co najmniej jeden pacjent w każdej grupie wiekowej miał niedobory folianów, wapnia, magnezu, witamin A i C, fosforu; odsetek niedoborów mikroelementów zrastał z wiekiem, niezależnie od płci; najniższe niedobory zaobserwowano w przypadku witaminy B12.
 - Wnioski autorów: uzyskane wyniki wskazują na znaczenie zindywidualizowanych protokołów suplementacji i monitorowania spożycia składników odżywczych.
- **Ogawa 2023** - opis przypadku niemowlęcia z niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej leczonego dieta ketogeniczną oraz wysokimi dawkami witaminy B1 (450 mg/dobę), co przyniosło korzystny efekt w postaci poprawy hiperamonemii.
 - Analiza metabolomu moczu wykazała, że suplementacja witaminą B1 zmniejszyła całkowitą ilość aminokwasów w moczu (tj. glicyny, alaniny, seryny, treoniny, waliny, leucyny, izoleucyny, lizyny, argininy, histydyny, metioniny, cysteiny, proliny, glutaminy, kwasu glutaminowego, asparaginy, kwasu asparaginowego, tyrozyny, fenyloalaniny i tryptofanu), a efekt ten nasilił się po wdrożeniu diety ketogenicznej.
- **Gong 2020** – opis przypadku pacjenta pediatrycznego z zespołem Leigha mający na celu m.in. ocenę skuteczności leczenia dieta ketogeniczną, witaminą B1, koenzymem Q10 oraz L-karnityną.
 - Wyniki: leczenie przyniosło poprawę stanu zdrowia pacjenta, szczególnie w zakresie siły mięśniowej.
- **Lee 2022** – prospektywne badanie jednośrodkowe mające na celu ocenę zależności pomiędzy dawką witaminy D3 a hiperkalciurią/ kamicą układu moczowego u pacjentów pediatrycznych z padaczką lekooporną

(N=49) leczonych dietą ketogeniczną oraz optymalizacja dawek witaminy D3 w celu zapobiegania powikłaniom nerkowym.

- o pacjenci poza stosowaniem diety ketogenicznej stosowali suplementację preparatami wielowitaminowymi, L-karnityną, wapniem i witaminą D3 (cholekalcyferol).
- o Wyniki: zaobserwowano odwrotną zależność między stosunkiem Uca/Ucr a poziomem 25-OH-D3, co oznacza, że suplementacja witaminy D jest pomocna w zapobieganiu hiperkalciurii związanej z dietą ketogeniczną.
- o Wnioski autorów: w celu zapobiegania hiperkalciurii zalecane stężenie 25-OH-D3 wynosi > 40 ng/mL; dieta ketogeniczna u dzieci z padaczką powinna być uzupełniana poprzez suplementację witaminą D3 w dawce 50 IU/kg.

Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania raportu otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego, prof. J. Sykut-Cegielskiej - Konsultant Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej.

Ekspert w swojej opinii wskazała, że „dostępne na rynku suplementy diety nie mają statusu leku lub żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, nieznana jest ich jakość i bezpieczeństwo stosowania. Poza tym wiele suplementów diety to preparaty niekompletne pod względem składu odżywczego oraz zawierające inne niepożądane składniki (np. węglowodany, które są p-wskazane w terapii dietą ketogenną)”.

W celu usprawnienia procesu dostępu do tego preparatu, ekspert zaprezentowała rozwiązania mogące poprawić sytuację pacjentów w analizowanych wskazaniach, które wiążą się ze „skróceniem czasu realizacji wniosków na import docelowy, wprowadzeniem porad dietetycznych do koszyka świadczeń gwarantowanych czy wymogu zatrudniania dietetyka w placówkach zajmujących się chorobami rzadkimi, w tym przede wszystkim wrodzonymi wadami metabolizmu”.

Jako potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii wymieniła „długie terminy realizacji preparatów FSMP w procedurze importu docelowego, co może opóźnić rozpoczęcie leczenia lub prowadzić do braku ciągłości leczenia”, a także „nagłe przerwy w refundacji, związane z oczekiwaniem na zaopiniowanie przez AOTMiT”.

Populacje, które w ocenie eksperta mogą bardziej skorzystać z tego preparatu to „pacjenci ze znacznym ryzykiem niedoborów pokarmowych na dietach restrykcyjnie ograniczających spożycie wielu pokarmów, np. diety niskowęglowodanowe czy niskobiałkowe” (o ile nie są „pacjentami poniżej 3 roku życia, którzy mają w swojej diecie zapewnioną wystarczającą ilość witamin i składników mineralnych niezbędnych dla prawidłowego rozwoju (np. witaminy i minerały pochodzące z preparatów FSMP), bez ryzyka niedoborów witaminowo-mineralnych oraz nie wykazują złej tolerancji na preparat FruitiVits).

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika publicznego

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ w przedmiotowych wskazaniach w 2023 roku, w ramach importu docelowego, wydano 48 zgód na refundację ww. śsspz na łączną liczbę 246 opakowań zbiorczych.

Na podstawie danych ze zlecenia MZ oszacowano również średnią liczbę opakowań śsspz FruitiVits przypadającą na jednego pacjenta na rok terapii w zależności od wskazania. Najwięcej opakowań śsspz FruitiVits potrzebowali pacjenci z tyrozinemią (średnio 18 opakowań rocznie na jednego pacjenta), najmniej zaś pacjenci z cytrulinemią (średnio 3 opakowania rocznie na jednego pacjenta).

Cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wynosiła 506,18 zł za 1 opakowanie zbiorcze zawierające 30 saszetek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z maja 2024 r.). Cenę tę wykorzystano do oszacowania ceny detalicznej, ceny dla płatnika oraz średniego rocznego kosztu terapii z wykorzystaniem produktu FruitiVits dla jednego pacjenta w zależności od rozpoznania.

Najwyższy roczny koszt przypadający na jednego pacjenta odnotowano w przypadku leczenia tyrozinemii (ok. 9,5 tys. zł) oraz acyduрии propionowej i deficytu dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (po ok. 6,3 tys. zł w danym rozpoznaniu), natomiast najmniejsze koszty generuje leczenie cytrulinemii (ok. 1,6 tys. zł).

Przy założeniu, że liczebność populacji będzie zbliżona z danymi przekazanymi w zleceniu MZ za rok 2023, oszacowany roczny koszt terapii całej populacji chorych ponoszony przez płatnika wyniesie blisko 130 tys. zł., z czego:

- największy koszt związany będzie z leczeniem pacjentów z deficytem transportera glukozy typu I oraz glikogenozą (po ok. 19 tys. zł. rocznie),
- najmniejszy roczny koszt terapii obejmie pacjentów z cytrulinemią (ok. 1,6 tys. zł).

Powyższe oszacowanie obarczone jest niepewnością (wyżej wskazano uśredniony roczny koszt terapii jednego pacjenta), m.in. ze względu na to, że dawkowanie śsspż FruitVits jest uzależnione od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjentów, a także z uwagi na fakt, iż niniejsze oszacowanie nie uwzględnia chorych ze wskazaniem: acyduria glutarowa typu 1, deficyt liazy adenylobursztynianowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS1), zespół Leigha, dla których w 2023 r. brak było refundacji śsspż FruitVits.

Należy mieć na uwadze, że obliczenia te mają charakter jedynie poglądowy, z uwagi na schemat dawkowania FruitVits, niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu śsspż sprowadzanego z zagranicy oraz niepewność dotyczącą liczebności chorych w kolejnych latach.

7. Źródła

Wytyczne kliniczne

NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, Epilepsies in children, young people and adults, Overview Epilepsies in children, young people and adults Guidance NICE data dostępu 17.10.2024 r.
Boy 2022	Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, et al. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. J Inherit Metab Dis. 2023; 46(3):482-519. doi:10.1002/jimd.12566 data dostępu 15.10.2024 r.
BDA 2020	Shaw V. Clinical Paediatric Dietetics. Fifth Edition. 2020 John Wiley & Sons Ltd.
E-IMD 2024 ag	Glutaric aciduria type I: Quick reference guide. The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD). https://www.e-imd.org/recommendations , data dostępu: 04.11.2024 r.
Zalecenia dietetyczne 2020	Albrecht P, Pituch-Zdanowska A et al. Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych; https://www.dietywpediatrii.pl/ , data dost.: 6.11.2024 r.
E-IMD 2024 am/ap	Methylmalonic and Propionic acidurias: Quick reference guide. The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD). https://www.e-imd.org/recommendations , data dostępu: 04.11.2024 r.
Forny 2021	Forny P, Hörster F, Ballhausen D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. J Inherit Metab Dis. 2021;44:566–592. https://doi.org/10.1002/jimd.12370
E-IMD 2024 ucd	Glutaric aciduria type I: Quick reference guide. The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD). https://www.e-imd.org/recommendations , data dostępu: 04.11.2024 r.
SIGN 2021	SIGN 159: Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline. May 2021. Healthcare Improvement Scotland (HIS).
LICE 2023	De Giorgis V, Tagliabue A, Bisulli F et al. Ketogenic dietary therapies in epilepsy: recommendations of the Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group. Front. Neurol., 10 July 2023 Sec. Epilepsy Vol.14 - 2023 https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1215618 .
E-IMD 2024 ai	Isovaleric Acidemia: Quick reference guide. The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD). https://www.e-imd.org/recommendations , data dostępu: 04.11.2024 r.
Chinsky 2017	Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. Genetics in Medicine Volume 19, Issue 12, December 2017, Pages 1380-1395. https://doi.org/10.1038/gim.2017.101

Pozostałe publikacje

Ulotka FuitVits	https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasj266/files/2020-06/FruitVits_datasheet_final.pdf , data odczytu 15.10.2024 r.
Corsello 2023	Corsello A, Trovato CM, Di Profio E, Cardile S, Campoy C, Zuccotti G, Verduci E, Diamanti A. Ketogenic diet in children and adolescents: The effects on growth and nutritional status. Pharmacol Res. 2023 May;191:106780. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106780. Epub 2023 Apr 22. PMID: 37088260, data dostępu: 31.10.2024 r.
Prudencio 2020	Prudencio MB, de Lima PA, Murakami DK, Sampaio LPB, Damasceno NRT. Micronutrient supplementation needs more attention in patients with refractory epilepsy under ketogenic diet treatment. Nutrition. 2021 Jun;86:111158. doi: 10.1016/j.nut.2021.111158. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33621857, data dostępu: 31.10.2024 r.
Ogawa 2023	Ogawa E, Hishiki T, Hayakawa N, Suzuki H, Kosaki K, Suematsu M, Takenouchi T. Ketogenic diet in action: Metabolic profiling of pyruvate dehydrogenase deficiency. Mol Genet Metab Rep. 2023 Mar 20;35:100968. doi: 10.1016/j.ymgmr.2023.100968. PMID: 36974075; PMCID: PMC10038782, data dostępu: 31.10.2024 r.
Gong 2020	Gong K, Xie L, Wu ZS, Xie X, Zhang XX, Chen JL. Clinical exome sequencing reveals a mutation in PDHA1 in Leigh syndrome: A case of a Chinese boy with lethal neuropathy. Mol Genet Genomic Med. 2021 Apr;9(4):e1651. doi: 10.1002/mgg3.1651. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33661577; PMCID: PMC8123737, data dostępu: 31.10.2024 r.
Lee 2022	Lee M, Lee HI, Song K, Choi HS, Suh J, Kim SH, Chae HW, Kang HC, Lee JS, Kim HD, Kim HS, Kwon A. Association of hypercalciuria with vitamin D supplementation in patients undergoing ketogenic dietary therapy. Front Nutr. 2022 Sep 2;9:970467. doi: 10.3389/fnut.2022.970467. PMID: 36118750; PMCID: PMC9478201, data dostępu: 31.10.2024 r.
raport nr OT.4311.24.2020	FruitVits we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczkę lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenylbursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długłańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.24.2020. Data ukończenia: 10.03.2021 r.

8. Załączniki

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie Medline – wyszukiwanie aktualizacyjne dla ocenianych wcześniej wskazań (data wyszukiwania: 15.10.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Fruitivits	1
#2	ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract] OR ketogenic dietary[Title/Abstract] OR low-protein diet[Title/Abstract] OR low-protein diets [Title/Abstract] OR low-protein dietary [Title/Abstract] OR low-carbohydrate diet[Title/Abstract] OR low-carbohydrate diets [Title/Abstract] OR low-carbohydrate dietary [Title/Abstract]	11 705
#3	vitamin*[Title/Abstract] OR minerals*[Title/Abstract] OR micronutrient*[Title/Abstract]	311 218
#4	((ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract] OR ketogenic dietary[Title/Abstract] OR low-protein diet[Title/Abstract] OR low-protein diets [Title/Abstract] OR low-protein dietary [Title/Abstract] OR low-carbohydrate diet[Title/Abstract] OR low-carbohydrate diets [Title/Abstract] OR low-carbohydrate dietary [Title/Abstract]) AND (vitamin*[Title/Abstract] OR minerals*[Title/Abstract] OR micronutrient*[Title/Abstract]))	448
#5	rare disease* OR metabolic disorder* OR inborn error*	966 493
#6	epilepsy OR epileptic	188 657
#7	((rare disease* OR metabolic disorder* OR inborn error*) OR (epilepsy OR epileptic))	1,148,639
#8	((ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract] OR ketogenic dietary[Title/Abstract] OR low-protein diet[Title/Abstract] OR low-protein diets [Title/Abstract] OR low-protein dietary [Title/Abstract] OR low-carbohydrate diet[Title/Abstract] OR low-carbohydrate diets [Title/Abstract] OR low-carbohydrate dietary [Title/Abstract]) AND (vitamin*[Title/Abstract] OR minerals*[Title/Abstract] OR micronutrient*[Title/Abstract])) AND ((rare disease* OR metabolic disorder* OR inborn error*) OR (epilepsy OR epileptic))	149
#9	((((ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract] OR ketogenic dietary[Title/Abstract] OR low-protein diet[Title/Abstract] OR low-protein diets [Title/Abstract] OR low-protein dietary [Title/Abstract] OR low-carbohydrate diet[Title/Abstract] OR low-carbohydrate diets [Title/Abstract] OR low-carbohydrate dietary [Title/Abstract]) AND (vitamin*[Title/Abstract] OR minerals*[Title/Abstract] OR micronutrient*[Title/Abstract])) AND ((rare disease* OR metabolic disorder* OR inborn error*) OR (epilepsy OR epileptic))) OR (Fruitivits)	150
#10	((((ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract] OR ketogenic dietary[Title/Abstract] OR low-protein diet[Title/Abstract] OR low-protein diets [Title/Abstract] OR low-protein dietary [Title/Abstract] OR low-carbohydrate diet[Title/Abstract] OR low-carbohydrate diets [Title/Abstract] OR low-carbohydrate dietary [Title/Abstract]) AND (vitamin*[Title/Abstract] OR minerals*[Title/Abstract] OR micronutrient*[Title/Abstract])) AND ((rare disease* OR metabolic disorder* OR inborn error*) OR (epilepsy OR epileptic))) OR (Fruitivits) Filters: from 2021/3/1 - 2024/10/21	42

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline – wyszukiwanie dla nowych wskazań (data wyszukiwania: 22.10.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Fruitivits	1
#2	vitamin*[Title/Abstract] OR minerals*[Title/Abstract] OR micronutrient*[Title/Abstract]	311 218
#3	ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract] OR ketogenic dietary[Title/Abstract] OR low-protein diet[Title/Abstract] OR low-protein diets [Title/Abstract] OR low-protein dietary [Title/Abstract] OR low-carbohydrate diet[Title/Abstract] OR low-carbohydrate diets [Title/Abstract] OR low-carbohydrate dietary [Title/Abstract]	11 705
#4	#1 or #2	311 560
#5	#4 and #3	448
#6	isovaleric aciduria or isovaleryl-CoA dehydrogenase deficiency or argininosuccinate lyase deficiency or ornithine transcarbamylase deficiency or N-acetylglutamate synthase deficiency or citrullinemia or Leigh* syndrome or Leigh* disease or tyrosinemia	9 773
#7	#5 and #6	6

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Embase - aktualizacja ocenianych wcześniej wskazań (data wyszukiwania: 22.10.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Fruitivits.ab,ti.	1
#2	(ketogenic diet or ketogenic diets or ketogenic dietary or low-protein diet or low-protein diets or low-protein dietary or low-carbohydrate diet or low-carbohydrate diets or low-carbohydrate dietary).ab,ti.	13145
#3	(vitamin* or minerals* or micronutrient*).ab,ti.	279371
#4	(ketogenic diet or ketogenic diets or ketogenic dietary or low-protein diet or low-protein diets or low-protein dietary or low-carbohydrate diet or low-carbohydrate diets or low-carbohydrate dietary).mp. and (vitamin* or minerals* or micronutrient*).ab,ti. [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]	753
#5	(rare disease* or metabolic disorder* or inborn error*).ab,ti.	112102
#6	(epilepsy or epileptic).ab,ti.	188556
#7	(#5 or #6).ab,ti.	7965712
#8	((ketogenic diet or ketogenic diets or ketogenic dietary or low-protein diet or low-protein diets or low-protein dietary or low-carbohydrate diet or low-carbohydrate diets or low-carbohydrate dietary) and (vitamin* or minerals* or micronutrient*)).mp. and (rare disease* or metabolic disorder* or inborn error* or (epilepsy or epileptic)).ab,ti.	266

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase - wyszukiwanie dla nowych wskazań (data wyszukiwania: 22.10.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Fruitivits.ab,ti.kw.	1
#2	(vitamin* OR minerals* OR micronutrient*)ab.kw,ti.	8 461
#3	(ketogenic diet or ketogenic diets or ketogenic dietary or low-protein diet or low-protein diets or low-protein dietary or low-carbohydrate diet or low-carbohydrate diets or low-carbohydrate dietary).ab,kw,ti.	13 791
#4	1 or 2	330 382
#5	3 and 4	582
#6	(isovaleric aciduria or isovaleryl-CoA dehydrogenase deficiency or argininosuccinate lyase deficiency or ornithine transcarbamylase deficiency or N-acetylglutamate synthase deficiency or citrullinemia or Leigh* syndrome or Leigh* disease or tyrosinemia).ab,kw,ti.	5 198
#7	5 and 6	10

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – aktualizacja ocenianych wcześniej wskazań (data wyszukiwania: 21.10.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Fruitivits	0
#2	vitamin* OR minerals* OR micronutrient*	44 466
#3	ketogenic diet OR ketogenic diets OR ketogenic dietary OR low-protein diet OR low-protein diets OR low-protein dietary OR low-carbohydrate diet OR low-carbohydrate diets OR low-carbohydrate dietary	3 869
#4	#1 or #2	44 466
#5	#3 and #4	290
#6	rare disease* OR metabolic disorder* OR inborn error*	19 505
#7	epilepsy OR epileptic	10 851
#8	#6 or #7	29 958
#9	#5 and #8	58
#10	#9 with Cochrane Library publication date from Mar 2021 to Oct 2024	15

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – wyszukiwanie dla nowych wskazań (data wyszukiwania: 22.10.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Fruitivits	0
#2	vitamin* OR minerals* OR micronutrient*	44 466
#3	ketogenic diet OR ketogenic diets OR ketogenic dietary OR low-protein diet OR low-protein diets OR low-protein dietary OR low-carbohydrate diet OR low-carbohydrate diets OR low-carbohydrate dietary	3 869
#4	#1 or #2	44 466
#5	#3 and #4	290
#6	isovaleric aciduria or isovaleryl-CoA dehydrogenase deficiency or argininosuccinate lyase deficiency or ornithine transcarbamylase deficiency or N-acetylglutamate synthase deficiency or citrullinemia or Leigh* syndrome or Leigh* disease or tyrosinemia	382
#7	#5 and #6	2

8.2 Diagram selekcji publikacji: wyszukiwanie aktualizacyjne i dla nowych wskazań

