



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Milupa Basic-f we wskazaniach:

**deficyt CACT, deficyt VLCAD, chłonkotok (w tym stan
po zabiegach kardiochirurgicznych),
abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej
(hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia),
deficyt lipazy lipoproteinowej**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.25.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4211.9.2021)

Data ukończenia: 29 sierpnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 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. z 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 (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 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. z 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. z 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. z 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. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
- 2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	4
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	12
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	12
3.2. Opis badań włączonych do analizy	13
3.3. Wyniki publikacji włączonych do przeglądu	14
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	19
3.5. Ograniczenia badań i analizy	19
4. Opinie ekspertów klinicznych	20
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	23
6. Podsumowanie	25
7. Źródła	29
8. Załączniki	31
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	31

Wykaz skrótów

AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APO-CII	Apolipoproteina C II
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
CACTD	Niedobór translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. <i>carnitine-acylcarnitine translocase deficiency</i>)
EFA	Niezbędne kwasy tłuszczowe (ang. <i>essential fatty acid</i>)
FDA	Food and Drug Administration
FSC	Rodzinny zespół chylomicronemii (ang. <i>familial chylomicronemia syndrome</i>)
GPD1	Dehydrogenaza glicerolo-3-fosforanowa 1
HDL	Lipoproteiny o dużej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
LCT	Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. <i>long-chain triglyceride</i>)
LDL	Lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
LF	Niskołuszczowa (ang. <i>low fat</i> ;))
LPL	Lipaza lipoproteinowa
MCT	Średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. <i>medium-chain triglyceride</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Śsspż	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)
VLCAD	Dehydrogenaza acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. <i>very-long chain acyl-CoA dehydrogenase</i>)
VLF	Bardzo niskołuszczowa (ang. <i>very low fat</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

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.), niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.9.2021 (nr zlecenia w BIP 25/2021¹, Milupa Basic-f we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2021 oraz rekomendacja Prezesa nr 47/2021 wydane na podstawie ww. opracowania były pozytywne. Pod uwagę wzięto fakt, że wnioskowane wskazania obejmują grupy rzadkich zaburzeń metabolicznych oraz fakt, iż finansowanie wnioskowanego produktu w ramach importu docelowego prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego.

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.

Ponadto, w zleceniu Ministerstwa Zdrowia (pismo znak: PLD.45341.588.2024.2.KB z 17 lipca 2024 r.) oprócz ocenianych w 2021 r. wskazań uwzględniono dodatkowo deficyt VLCAD. Biorąc pod uwagę powyższe, dla wskazania deficyt VLCAD przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa bez zastosowania ograniczeń czasowych dla wyszukiwania dowodów.

Poniżej zamieszczono krótki opis ww. problemu zdrowotnego.

Deficyt VLCAD

Niedobór dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCAD deficiency, VLCADD*) jest dziedzicznym zaburzeniem mitochondrialnej beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych ze zmiennymi objawami, w tym z: kardiomiopatią, hipoglikemią hipoketotyczną, chorobą wątroby, nietolerancją wysiłku fizycznego i rabdomiolizą.

Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok. 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń. Na stronie internetowej orpha.net zamieszczono informację, iż na świecie zostało zareportowanych 400 przypadków deficytu VLCAD (nie podano okresu, w jakim zbierano powyższe dane). Częstość występowania deficytu w Niemczech wynosi 1/50 000.

Pacjenci z początkiem objawów występującym we wczesnym okresie niemowlęcym – najczęściej umierają w 1 r.ż. Pacjenci, u których objawy ujawniają się w późnym okresie niemowlęcym, dzieciństwie lub okresie dojrzewania mają dobre rokowanie, pod warunkiem wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Źródło: Raport Liquigen nr OT.4211.17.2023, orpha.net

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.588.2024.2.KB z dnia 17.07.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-f w 2023 r. wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, szacunkowa cena netto środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-f wynosi 230,27 PLN za opakowanie². W 2023 r. wydano łącznie 16 zgód na refundację produktu Milupa Basic-f dla 10 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 151,3 tys. PLN.

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7273-25-2021-zlc>

² Szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny śsspż pochodzą z raportu z ZSMOPL z czerwca 2024 r.).

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-f w 2023 r.

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [PLN]	Inne produkty lecznicze lub śspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
deficyt CACT	1	2	192	44 211,84	DocOmega MCT Oil
deficyt VLCAD	1	3	99	22 796,73	Complete Amino Acid Mix, DocOmega, Lipistart, Liquigen, MCT Oil, MCT Procal, Monogen, Paediatric Seravit SOS
chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)	4	5	105	24 178,35	Lipistart MCT Oil
abetalipoproteinemia	1	1	76	17 500,52	brak
zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)	2	2	58	13 355,66	MCT Oil Quantalan Vasosan P
deficyt lipazy lipoproteinowej	1	3	127	29 244,29	brak
Łącznie*	10	16	657	151 387,39	-

* Oszacowania własne analityków

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 13.08.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w poprzednim opracowaniu AOTMiT dla produktu Milupa Basic-f w roku 2021 (OT.4211.9.2021) dla wskazań: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej. Ponadto wyszukiwano wytyczne kliniczne dotyczące rozpoznania deficytu VLCAD (wskazanie dodane względem poprzedniego raportu).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- strony towarzystw naukowych:
 - polskie:
 - Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu,
 - Polskie Towarzystwo Dietetyki (PTD),
 - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci (PTDK)
 - ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism,
 - European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Disease
 - British Inherited Metabolic Disorders Group (BIMDG),
 - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI);
 - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN),
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN),
- pozostałe źródła:
 - Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>
 - Turning Research into Practice (TRIP), <https://www.tripdatabase.com/>
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
 - National Health and Medical Research Council, <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>,
 - National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), www.guideline.gov
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *CACT deficiency*, *VLCAD deficiency*, *carnitine-acylcarnitine translocase deficiency*, *familial lipoprotein lipase deficiency*, *chylothorax*, *abetalipoproteinemia*, *hypercholesterolaemia*, *dyslipidaemias*.

Poniżej zamieszczono odnalezione wytyczne opublikowane po dacie wyszukiwania w poprzednim opracowaniu Milupa Basic-f (data wyszukiwania: 09.04.2021 r.) oraz wytyczne dotyczące deficytu VLCAD bez ograniczenia czasowego wyszukiwania.

Tabela 2 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zaburzenia metabolizmu tłuszczów: zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, deficyt VLCAD	
Kaenkumchorn 2023 (USA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów	Artykuł dotyczy postępowania dietetycznego w metabolicznych chorobach wątroby Deficyt VLCAD Postępowanie dietetyczne obejmuje ograniczenie spożycia tłuszczów długołańcuchowych, suplementację średniołańcuchowymi trójglicerydami (MCT) i umiarkowane zwiększenie spożycia węglowodanów. Należy unikać przedłużonego postu. Tolerancję wysiłku można poprawić poprzez suplementację MCT i węglowodanów. Niezbędne kwasy tłuszczowe należy uzupełniać, optymalnie olejem z orzechów włoskich, olejem sojowym lub olejem z zarodków pszenicy. Należy unikać przekarmiania.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SERN / GMDI 2022 (Stany Zjednoczone i Świat)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p> <p>Wytyczne dotyczące sposobu odżywiania – deficyt VLCAD</p> <p>Terapia niedoboru VLCAD zależy od stopnia niedoboru enzymu i zazwyczaj opiera się na ograniczeniu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie, suplementacji średniołańcuchowych triglicerydów oraz unikaniu zbyt długich przerw w jedzeniu.</p> <p>Wszyscy chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem VLCAD powinni unikać długotrwałych przerw w jedzeniu, bez względu na ciężkość choroby. Sugerowana przerwa pomiędzy posiłkami jest różna w zależności od wieku pacjenta. Noworodki powinny być karmione w odstępach 3-4 godzinnych. Przerwa nocna w żywieniu niemowląt w wieku 9-12 miesięcy powinna mieścić się w zakresie 8-10 godzin. Maksymalna przerwa nocna u dzieci powyżej 12 miesięcy powinna mieścić się w zakresie 10-12 godzin. Dorośli powinni przed snem spożywać przekąskę zawierającą węglowodany złożone. Zalecana jest suplementacja średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT).</p> <p>W przypadku podejrzenia deficytu VLCAD u niemowląt należy zachować środki ostrożności do czasu potwierdzenia diagnozy. Niemowlęta asymptomatyczne mogą być karmione piersią lub mlekiem modyfikowanym bez jednoczesnej suplementacji MCT, jeśli są przestrzegane odpowiednie środki ostrożności.</p> <p>Przy ustalaniu zaleceń żywieniowych dotyczących składu tłuszczu w diecie należy wziąć pod uwagę wiek, ciężkość choroby i historię kliniczną pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku osób z łagodną postacią VLCAD nie jest konieczne zastępowanie części kwasów tłuszczowych długołańcuchowych (LCF) w diecie MCT, o ile pacjent pozostaje bezobjawowy i przestrzega wytycznych dotyczących postu i leczenia choroby. • W przypadku osób z umiarkowaną postacią VLCAD należy ograniczyć LCF do 15-30% szacowanego zapotrzebowania energetycznego, biorąc pod uwagę wiek, nasilenie choroby i wywiad kliniczny. • W przypadku osób z ciężką postacią VLCAD należy ograniczyć LCF do 10-15% szacowanego zapotrzebowania energetycznego, biorąc pod uwagę wiek, stopień zaawansowania choroby i wywiad kliniczny. • Zmniejszenie LCF poniżej 10% całkowitego spożycia energii może nie przynieść dodatkowych korzyści klinicznych, nawet u osób o ciężkim fenotypie VLCAD. • Po określeniu zapotrzebowania pacjenta na LCF należy dodać do diety suplementację MCT by pokryć całkowite zapotrzebowanie na tłuszcze. • W przypadku niemowląt i dzieci z VLCAD, które są zdrowe i przybierają na wadze odpowiednio do wieku, do oszacowania zapotrzebowania energetycznego należy użyć obliczeń szacowanego zapotrzebowania energetycznego dla wieku i poziomu aktywności fizycznej. <p>(siła dowodów: umiarkowana)</p> <p>Należy rozważyć, dostosowane do wieku i stopnia ciężkości choroby ograniczenie LCF w diecie z jednoczesną suplementacją niezbędnych kwasów tłuszczowych. Należy zwracać uwagę na źródła tłuszczu, aby umożliwić dostarczenie właściwej ilości niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aby uniknąć deficytów niezbędnych kwasów tłuszczowych u dzieci ograniczających spożycie LCF i suplementujących MCT wskazane jest przyjmowanie środków spożywczych zawierających kwas arachidonowy (ARA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA). • W przypadku pacjentów wymagających dodatkowych źródeł niezbędnych kwasów tłuszczowych w celu normalizacji profilu tłuszczów, do diety należy dodać źródła pokarmu, w tym oleje o wyższym stężeniu kwasu linolowego (LA) i kwasu α-linolenowego (ALA). • Spożycie kwasu linolowego powinno stanowić 3–6% całkowitego zapotrzebowania energetycznego, a kwasu α-linolenowego 0,5–1,2% całkowitej energii dla normalizacji profilu niezbędnych kwasów tłuszczowych w osoczu lub czerwonych krwinkach. • Jeśli stężenie DHA w osoczu jest nieprawidłowe mimo modyfikacji diety, należy rozważyć suplementację DHA. • Jeśli wymagana jest suplementacja DHA, zalecane dawki wynoszą 60 mg/dobę dla niemowląt i małych dzieci oraz 100 mg/dobę dla starszych grup wiekowych. <p>(siła zaleceń: umiarkowana)</p> <p>Karmienie piersią powinno być podtrzymywane u dzieci z deficytem VLCAD z uwzględnieniem następujących wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U asymptomatycznych dzieci z łagodną postacią deficytu VLCAD dozwolone jest karmienie piersią bez suplementacji MCT, tak długo dopóki mleko kobiece pokrywa zapotrzebowanie energetyczne oraz przybieranie dziecka na masie jest prawidłowe. • Dzieci z umiarkowaną postacią deficytu VLCAD, bez objawów choroby mogą być karmione mlekiem kobiecym. Warto rozważyć suplementację środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego ubogimi w LCF i bogatymi w MCT. • U dzieci z ostrym deficytem VLCAD, u których nie występują objawy, podstawowym źródłem pożywienia powinny być preparaty medyczne ubogie w LCF i bogate w MCT.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U dzieci z objawami deficytu VLCAD w zależności od nasilenia objawów można rozważyć częściowe karmienie mlekiem kobiecym w połączeniu z suplementacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego ubogich w LCF i jednocześnie bogatych w MCT. • Jeśli karmienie piersią zostało przerwane podczas dekompensacji metabolicznej, należy rozważyć ponowne wprowadzenie karmienia piersią po ustabilizowaniu stanu dziecka oraz gdy mleko matki pokrywa zapotrzebowanie energetyczne dziecka. <p>(siła zaleceń: konsensus ekspercki)</p> <p>Poziom i jakość dowodów: <i>Umiarkowana – grupa ekspertów jest przekonana, że korzyści przewyższają ryzyko (lub że ryzyko wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej), ale jakość dowodów nie jest tak silna (stopień II lub III)</i> <i>Konsensus ekspercki – opinie ekspertów (stopień IV) potwierdzają zalecenia zawarte w wytycznych, mimo że dostępne dowody naukowe nie dostarczają spójnych wyników lub brak jest badań kontrolowanych.</i></p>
<p>BIMDG 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów – zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych <u>Zaburzenia β-oksydacji, m.in.: deficyt VLCAD</u></p> <p>Zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych powodują niezdolność do metabolizowania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Bez uważnego i odpowiedniego leczenia dietetycznego choroba może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia mózgu i śmierci.</p> <p>Leczenie dietetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ograniczenie lipolizy/unikanie długich okresów głodzenia (może być konieczne podawanie surowej skrobi kukurydzianej); • dostarczanie odpowiedniej ilości energii (60% energii pochodzi z węglowodanów); • spożycia długołańcuchowych trójglicerydów – 5-15% kalorii pochodzących z tłuszczu (w zależności od stanu); • suplementacja olejem/emulsjami/proszkiem MCT (średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, ang. medium chain triglycerides) (dostarczają 20-25% kalorii); • suplementacja witamin, minerałów, niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. <p>Produkty MCT w zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</p> <p>Produkty na bazie MCT są niezbędne do zaspokojenia zapotrzebowania energetycznego podczas stosowania diety o niskiej zawartości LCF, pod warunkiem, że MCT jest tolerowane.</p> <p>Dawkowanie: dawkę i rodzaj produktu powinien zawsze ustalić specjalista dietetyk w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta; podanie doustnie lub przez sondę nosowo-żołądkową/gastrostomijną.</p> <p>W czasie ciąży: konieczne postępowanie dietetyczne i regularna kontrola stanu pacjentki.</p> <p>Zalecane produkty, m.in.: Monogen (84% MCT, 16% LCF), Low Fat Module (4,6% MCT, 89,1% LCF), MCT Oil (100% MCT), Liquigen (96,4% MCT), Lipistart (80% MCT, 20% LCF), MCT procal (99% MCT).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych</u></p> <p>W zaburzeniach oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych u noworodków może dojść do noworodkowej kwasicy mleczanowej z kardiomiopatią i hepatopatią.</p> <p><u>Leczenie dietetyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta niskotłuszczowa, wysokowęglowodanowa. • Monitorowanie stężenia niezbędnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi. • Unikanie pozostawiania na czczo. W ciągu dnia regularne spożywanie posiłków i ograniczanie 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), Bebilon pepti 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><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
Chłonnokotok	
<p>Lion 2022 Konsensus ekspertów</p>	<p>Opracowanie zaleceń dotyczących postępowania w przypadku pooperacyjnego chłonnokotoku u dzieci z wrodzoną wadą serca – konsensus ekspertów</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
(USA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	<p><u>Leczenie chłonnokotoku o dużej objętości</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli wypływ z drenu klatki piersiowej wynosi >20 ml/kg/dzień po 24-72-godzinym okresie stosowania diety o zmodyfikowanej zawartości tłuszczu rekomenduje się rozpoczęcie diety nil per os (łac. nil per os – nic w podaniu doustnym) z całkowitym żywieniem pozajelitowym i monitorowanie wypływu z drenu klatki piersiowej codziennie, aby ustalić, kiedy pacjent kwalifikuje się do leczenia chłonnokotoku o niskiej objętości. Przejęcie z leczenia chłonnokotoku o dużej objętości do leczenia o chłonnokotoku o małej objętości na podstawie objętości wydzieliny z drenażu klatki piersiowej następuje przy uzyskaniu wypływu o objętości <10 ml/kg/dzień. Jeśli wydzielina z drenażu klatki piersiowej wynosi <10 ml/kg/dzień w dowolnym momencie następuje przejście do ramienia leczenia o małej objętości i wznowienie/rozpoczęcie diety dojelitowej o zmodyfikowanej zawartości tłuszczu. <p><u>Leczenie chłonnokotoku o małej objętości</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kontynuować dietę o obniżonej zawartości tłuszczu przez 4-5 dni, jeśli po początkowym 24- lub 72-godzinym okresie próbnym diety o obniżonej zawartości tłuszczu wydajność przewodu piersiowego pozostaje ≤20 ml/kg/dobę lub gdy wydajność drenu piersiowego wynosi <10 ml/kg/dobę w dowolnym momencie u pacjentów o chłonnokotoku dużej objętości. Kontynuować dietę o obniżonej zawartości tłuszczu przez co najmniej 2 tygodnie do maksymalnie 4 tygodni od momentu rozpoczęcia/wznowienia diety po każdym dniu nil per os. <p>Autorzy wytycznych wskazują, że nie opracowano dotychczas znormalizowanego podejścia do leczenia tego schorzenia, pomimo, że chłonnokotok po raz pierwszy opisano już w 1972 r.</p> <p>Poziom i jakość dowodów: „Konsensus” zdefiniowano jako ≥ 80% odpowiedzi ekspertów »zgadzam się« lub »zdecydowanie się zgadzam« z danym zaleceniem.</p>
Abetalipoproteinemia	
Takahashi 2021 Konsensus ekspertów (Japonia) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów	<p>Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia abetalipoproteinemii (ABL)</p> <p><u>W leczeniu pacjentów z abetalipoproteinemią standard opieki obejmuje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ograniczenie spożycia tłuszczu jest konieczne, aby zapobiec wystąpieniu biegunki tłuszczowej. Całkowite spożycie tłuszczu powinno być ograniczone do mniej niż 30% całkowitego spożycia energii lub mniej niż 15 do 20 g dziennie, a nawet mniej niż 5 g dziennie u dzieci. Zwiększona ilość tłuszczu w stolcu może wywoływać kamieć szczawianową poprzez wiązanie wapnia w diecie i zwiększanie wchłaniania szczawianów w diecie. Można temu zapobiec, zapewniając wystarczającą ilość wapnia w diecie, odpowiednie spożycie płynów i zmniejszenie ilości szczawianów w diecie.) Spożycie odpowiedniej ilości kalorii jest niezbędne, aby uniknąć opóźnienia wzrostu. Złe wchłanianie tłuszczu może prowadzić do złego wchłaniania węglowodanów, białek i innych składników odżywczych. Dieta o obniżonej zawartości tłuszczu może złagodzić wtórne zaburzenia wchłaniania. Podawanie średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) może pomóc w korygowaniu niedożywienia, szczególnie u niemowląt. Ponieważ zwłóknienie wątroby jest potencjalnym działaniem niepożądanym MCT, poziom enzymów wątrobowych powinien być stale monitorowany. Należy unikać długotrwałego podawania MCT. <p><u>Zalecana suplementacja:</u></p> <p>egzogenne kwasy tłuszczowe (doustnie), wysoka dawka witaminy A (doustnie), wit. D, wit. K, w przypadku niedokrwistości konieczna może być suplementacja żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)	
Shiba 2023 Konsensus ekspertów (Japonia) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów	<p>Zalecenia dietetyczne w hipercholesterolemii u dzieci.</p> <p>Całkowite spożycie energii powinno odpowiadać zapotrzebowaniu kalorycznemu według wieku i wzrostu. Stosunek energetyczny powinien wynosić 20%–25% tłuszczu i 50%–60% węglowodanów. Nasycone kwasy tłuszczowe powinny zapewniać mniej niż 7% zapotrzebowania energetycznego, a cholesterol mniej niż 200 mg/dzień. Należy ograniczyć spożycie kwasów tłuszczowych trans.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>

Skróty: CACT – niedobór translokazy karnitynoacylokarnitynowej; LCF – długołańcuchowe kwasy tłuszczowe; MCT – średniołańcuchowe trójglicerydy (ang. medium chain triglycerides); VLCAD – deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów wytycznych tj.: rekomendacje brytyjskie BIMDG 2020 dot. postępowania przy zaburzeniach oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, polskie Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 oraz prace zbiorowe ekspertów klinicznych: Kaenkumchorn 2023, SERN / GMDI 2022 dot. zaleceń dietetycznych w deficycie VLCAD, Lion 2022 opracowanie zaleceń dotyczących postępowania w przypadku pooperacyjnego chłonnokotoku u dzieci z wrodzoną wadą serca, Takahashi 2021 dot.

diagnostyki i leczenia abetalipoproteinemii oraz konsensus ekspertów Shiba 2023 dot. postępowania w hipercholesterolemii.

Leczenie deficytu VLCAD według odnalezionych wytycznych obejmuje m.in. dietę niskotłuszczową oraz ograniczenie tłuszczów długołańcuchowych. U dzieci zalecana jest suplementacja z zastosowaniem preparatów, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zastąpiono średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT). Natomiast u niemowląt w zależności od nasilenia objawów można rozważyć częściowe karmienie mlekiem kobiecym w połączeniu z suplementacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

W zakresie leczenia chłonnokotoku konsensus ekspertów Lion 2022 rekomenduje całkowite leczenie pozajelitowe (łac. *nihil per os* – nic doustnie) i dietę o obniżonej zawartości tłuszczu.

Leczenie abetalipoproteinemii według konsensusu ekspertów Takahashi 2021 obejmuje dietę o obniżonej zawartości tłuszczu oraz karmienie preparatami, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zastąpiono średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT) oraz suplementację wit. A, D, K oraz wit B12. Autorzy wytycznych zaznaczają, że dieta o obniżonej zawartości tłuszczu może złagodzić wtórne zaburzenia wchłaniania, a ograniczenie spożycia tłuszczu jest konieczne, aby zapobiec wystąpieniu biegunki tłuszczowej.

Konsensus japońskich ekspertów Shiba 2023 dot. postępowania w hipercholesterolemii u dzieci zaleca ograniczenie spożycia kwasów tłuszczowych trans. Eksperti wskazują, że nasycone kwasy tłuszczowe powinny stanowić mniej niż 7% stosunku energetycznego w diecie.

W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych w 2021 r. (OT.4211.9.2021) odnaleziono łącznie 10 publikacji dotyczących wskazań: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej. Nie odnaleziono natomiast wytycznych dotyczących abetalipoproteinemii. Odnalezione opracowania wskazują, iż standardem leczenia w analizowanych wskazaniach było ścisłe przestrzeganie specjalistycznej diety o obniżonej zawartości tłuszczów i doustna suplementacja witaminami.

Zalecenia dotyczące deficytu CACT, chłonnokotoku (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemii, zaburzeń gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia), deficytu lipazy lipoproteinowej odnalezione w ramach aktualizacji pozostają zgodne z zaleceniami przedstawionymi w poprzednim raporcie Agencji.

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego śsspż we wskazaniach: deficyt lipazy lipoproteinowej, deficytu CACT. Natomiast w raporcie z 2021 r. (OT.4211.9.2021) odnaleziono 2 dokumenty wytycznych dot. leczenia deficytu CACT: BIMDG 2020 (Wielka Brytania), konsensus ekspertów Yamada 2018 (Japonia), polskie wytyczne PTK z 2011 r. dot. postępowania dietetycznego w deficycie lipazy lipoproteinowej oraz 3 dokumenty wytycznych dot. zaburzeń gospodarki lipidowej: polskie wytyczne PTK z 2018 r., Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych SFEL z 2013 r. orz europejskie wytyczne ESC/EAS 2019. Leczenie niedoboru CACT (wg wytycznych brytyjskich BIMDG 2020 oraz japońskich Yamada 2018) obejmuje zwykle dietę niskotłuszczową, częste dostarczanie posiłków oraz ograniczenie tłuszczów długołańcuchowych. Wg japońskich ekspertów zalecane jest karmienie dzieci preparatami dla niemowląt, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zastąpiono średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT). W ramach opisanego przez polskich ekspertów klinicznych, podsumowania wytycznych ESC/EAS 2011 uzyskano konsensus, w którym stwierdzono, że zalecenia dotyczące leczenia hipertriglicydemii mają zastosowanie również w przypadku deficytu lipazy lipoproteinowej.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 14 sierpnia 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 Milupa Basic-f we wskazaniach: deficyt CACT (translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. *carnitine-acylcarnitine translocase*)), chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 6.04.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.9.2021. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

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

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci pediatryczni z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> deficytu CACT; chłonkotoku (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych); abetalipoproteinemia; zaburzeń gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia); deficytu lipazy lipoproteinowej. 	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Milupa Basic-f W przypadku braku odnalezienia informacji dotyczących ww. produktu zdecydowano o włączeniu badań, w których stosowano mieszanki beztłuszczowe lub niskotłuszczowe. Z względu na fakt, iż mieszanki bez/niskotłuszczowe stosuje wraz preparatami uzupełniającymi MCT, przedstawiono również wyniki dla mieszanek niskotłuszczowych wzbogaconych MCT.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem postępowania dietetycznego. W przypadku braku badań oceniających skuteczność samej terapii żywieniowej dodatkowo uwzględniono możliwość włączenia do analizy badań, w których oceniana była skuteczność terapii złożonych.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań z niższych poziomów dowodów naukowych.	<ul style="list-style-type: none"> publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, abstrakty konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

Ponadto, w dniu 16 sierpnia 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-f we wskazaniu: deficyt VLCAD. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do przeglądu.

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

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci pediatryczni z rozpoznaniem deficytu VLCAD	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Milupa Basic-f	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
	W przypadku braku odnalezienia informacji dotyczących ww. produktu zdecydowano o włączeniu badań, w których stosowano mieszanki beztłuszczowe lub niskotłuszczowe. Z względu na fakt, iż mieszanki bez/niskotłuszczowe stosuje wraz preparatami uzupełniającymi MCT, przedstawiono również wyniki dla mieszanek niskotłuszczowych wzbogaconych MCT.	
Komparator	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem postępowania dietetycznego. W przypadku braku badań oceniających skuteczność samej terapii żywieniowej dodatkowo uwzględniono możliwość włączenia do analizy badań, w których oceniana była skuteczność terapii złożonych.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań z niższych poziomów dowodów naukowych.	<ul style="list-style-type: none"> publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, abstrakty konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

Przeprowadzone strategie wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8.1 do niniejszego opracowania.

Przyjęto założenie, że u niemowląt do 6 mies. życia można stosować jedynie mleko matki (odłuszczone lub nie), mleka zastępcze lub mieszanki odżywcze, dlatego też włączano wszystkie publikacje dotyczące dzieci do 6 mies. ż. (stosowanie pokarmów stałych >6 mies. ż.). Natomiast u starszych dzieci mieszanki będą stanowiły uzupełnienie diety, w związku tym odrzucano publikacje, w których wskazano na stosowanie diety niskotłuszczowej, jednak bez informacji o stosowaniu mieszanek.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeglądu nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań klinicznych dotyczących bezpośrednio oceny skuteczności produktu Milupa Basic-f w ocenianych wskazaniach.

Zidentyfikowano jeden opis przypadku dotyczący deficytu VLCAD (Scalais 2014), w którym podano informację o zastosowaniu produktu Milupa Basic-f.

W pozostałych odnalezionych publikacjach wskazano na zastosowanie leczenia dietetycznego z wykorzystaniem preparatów Monogen (kompletna mieszanka niskotłuszczowa zawierająca MCT, Nutricia), Liquigen (emulsja MCT, Nutricia), Beneprotein (mieszanka białkowa, Nestle), Tolerex R (bardzo niskotłuszczowa mieszanka, Nestle), MCTprocal (mieszanka zawierająca MCT, Nestle), Lipasorb Formula (mieszanka zawierająca MCT, Mead-Johnson). Powyższe preparaty różnią się składem od produktu Milupa Basic-f, przy czym podobnie jak oceniany produkt stanowią śsspż o obniżonej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i stosowane były jako elementy leczenia diety niskotłuszczową z lub bez suplementacji MCT.

W części zidentyfikowanych doniesień nie podano szczegółowych informacji w zakresie nazw i składów mieszanek wykorzystanych w terapii.

Ogółem, w wyniku przeprowadzonego przeglądu (tj. przegląd aktualizacyjny oraz przegląd dla nowego wskazania) do analizy włączono:

- deficyt CACT: retrospektywne badanie kohortowe Ambrose 2022;
- chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych): retrospektywne badanie obserwacyjne Shahzad 2023;
- abetalipoproteinemia: opis przypadku Eke 2021;
- zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia): opisy przypadków: Dahl 2021, Ozturk 2021, Wang 2021;
- deficyt lipazy lipoproteinowej: badanie retrospektywno-prospektywne Xia 2023, retrospektywne badanie obserwacyjne Yoldas Celik 2024;

- deficyt VLCAD (nowe wskazanie): retrospektywne badanie kohortowe Ambrose 2022, opisy przypadków: Alaei 2022, Scalais 2014, Ficicioglu 2009, Cox 1998.

3.3. Wyniki publikacji włączonych do przeglądu

Deficyt CACT

W retrospektywnym badaniu Ambrose 2022 opisano pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnego utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i metabolizmu karnityny, w tym dwoje dzieci z deficytem CACT. U dziecka manifestującego objawy, diagnozę postawiono w okresie noworodkowym, u dziecka nie manifestującego objawów dopiero w 4. r.ż. Dzieciom zalecono stosowanie diety niskotłuszczowej wzbogaconej o MCT. Autorzy wskazują, że przestrzeganie diety pozwalało na lepszą kontrolę choroby.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyka i wyniki włączonych badań dla wskazania deficyt CACT

Badanie	Metodyka	Wyniki
Ambrose 2022 <u>Źródła finansowania:</u> Northern Alberta Clinical Trials and Research Centre (NACTRC) for Summer Student Research Award to Anastasia Ambrose, Ultragenyx Pharmaceutical	<u>Typ badania:</u> retrospektywne badanie kohortowe* <u>Populacja:</u> Spośród pacjentów kliniki metabolicznej wybrano chorych cierpiących na schorzenia związane z defektami mitochondrialnego utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i metabolizmu karnityny (w tym deficytem CACT). Opisano objawy, metody i efekty leczenia. Porównano wyniki pacjentów manifestujących objawy oraz asymptomatycznych. - Grupa symptomatyczna: 1 dziecko – wiek 3 lata – diagnoza CACT - zdiagnozowane w okresie noworodkowym; maksymalny okres bez jedzenia 12h, <u>Interwencja:</u> dieta: 32g MCT procal+120mL mleka odtłuszczonego + 25% roztworu węglowodanowego +1300mL wody; - Grupa asymptomatyczna: 1 dziecko – wiek 8 lat – diagnoza CACT - zdiagnozowane w wieku 4 lat; maksymalny okres bez jedzenia 12h, <u>Interwencja:</u> dieta: 48 g MCT procal+120mL mleka odtłuszczonego + 25% roztworu węglowodanowego + 1150mL wody	Przestrzeganie diety wiązało się z lepszą kontrolą choroby. U pacjentów nie stosujących się do zaleceń częściej dochodziło do zaostrzenia objawów, dekompensacji metabolicznej, a nawet hospitalizacji.

*do badania włączono pacjentów z defektami mitochondrialnego utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i metabolizmu karnityny (w tym z deficytem CACT) leczonych w klinice Uniwersytetu w Albercie; powyżej przedstawiono dane dotyczące pacjentów pediatrycznych z wnioskowanym wskazaniem – CACTD

Skróty: CACT – translokaza karnitynoacylokarnitynowa (ang. carnitine-acylcarnitine translocase), MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium-chain triglyceride)

Chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiologicznych)

W retrospektywnym badaniu Shahzad 2023 opisano pacjentów wymagających leczenia kardiologicznego, u których rozwinęło się pooperacyjne powikłanie w postaci chłonnokotoku. Odpowiedź na leczenie przy zastosowaniu diety niskotłuszczowej z suplementacją MCT (w tym z wykorzystaniem mieszanki Monogen) uzyskano u 76/96 (79,1%) pacjentów. U pacjentów, u których nie uzyskano kontroli chłonnokotoku w wyniku zastosowania diety, stosowano inne terapie, takie jak karmienie pozajelitowe, leki lub operacje.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyka i wyniki włączonych badań dla wskazania chłonnokotok

Badanie	Metodyka	Wyniki
Shahzad 2023 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	<u>Typ badania:</u> retrospektywne badanie obserwacyjne <u>Populacja:</u> 96 pacjentów, u których stwierdzono chłonnokotok jako powikłanie po operacji kardiologicznej <u>Interwencja:</u> Dieta MCT (Monogen), karmienie pozajelitowe, operacje	- 76/96 (79,1%) pacjentów odpowiedziało na leczenie pierwszej linii – dieta MCT (preparat Monogen) - 20,8% pacjentów nie odpowiedziało na leczenie dietą, u 18 zastosowano karmienie pozajelitowe, u 16 oktreotydy, u 4 przeprowadzono kolejne zabiegi operacyjne, u 2 zastosowano midodrynę; mimo zastosowanego leczenia 3 pacjentów zmarło

Skróty: MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium-chain triglyceride)

Abetalipoproteinemia

W publikacji Eke 2021 przedstawiono opis dziewczynki ze zdiagnozowaną abetalipoproteinemią, u której od 5. mies. ż. obserwowano słaby przyrost masy ciała, częste biegunki, wzdęty brzuch oraz opóźnienie rozwoju. W ramach terapii zalecono niskotłuszczową dietę uzupełnioną MCT. Początkowo zastosowano suplementację niezbędnych kwasów tłuszczowych, wysokie dawki witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz żelazo, kwas foliowy, cynk, suplementy multiwitaminowe. Podczas kolejnych wizyt dostosowywano dawki witaminy E. Stan dziecka znacząco się poprawił. Objawy obserwowane na początku badania ustąpiły a opóźnienie rozwojowe zostało wyrównane. Większość parametrów mieściło się w zakresie normy, poza poziomem witaminy E, który pozostawał na bardzo niskim poziomie, pomimo suplementacji wysokich dawek.

Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia)

Odnaleziono 3 opisy przypadków niemowląt (Dahl 2021, Ozturk 2021, Wang 2021), u których wykryto podwyższony poziom trójglicerydów oraz inne zaburzenia w wynikach panelu lipidowego. Mimo różnego typu zaburzeń, u wszystkich zastosowano dietę niskotłuszczową z wykorzystaniem m.in. specjalnych mieszanek o obniżonej zawartości tłuszczu (w 2 przypadkach suplementowaną MCT), uzyskując poprawę wyników panelu lipidowego.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka i wyniki włączonych badań dla wskazania zaburzenia gospodarki lipidowej

Badanie	Metodyka	Wyniki
Dahl 2021	<p><u>Typ badania:</u> opis przypadku</p> <p><u>Populacja:</u> Chłopiec z wrodzonym zespołem nerczycowym, z wysokim poziomem trójglicerydów, niskim poziomem HDL</p> <p><u>Interwencja:</u> Dieta niskotłuszczowa (odtłuszczone mleko matki suplementowane MCT i produktem Beneprotein; dodatkowo produkt Tolorex R)</p>	<p>9-dniowy chłopiec został przyjęty do szpitala w związku z obrzękiem prawej nogi. Badania wykazały rozległą zakrzepicę żył głębokich, niski poziom albumin w surowicy i białkomocz, co sugerowało zespół nerczycowy. Badania genetyczne wykazały autosomalny recesywny wariant NPHS1 jako etiologię choroby nerek.</p> <p>2 tyg. po przyjęciu do szpitala panel lipidowy wykazał rosnący poziom trójglicerydów oraz dodatkowe zaburzenia niski poziom HDL i graniczny poziom LDL. W tym czasie dziecko było karmione wyłącznie piersią. Wprowadzono modyfikację diety polegającą na podawaniu odtłuszczonego mleka matki z dodatkiem MCT (produkt Beneprotein). Ze względu na ryzyko niedoboru niezbędnych kwasów tłuszczowych (EFA) w takiej diecie, co 2-3 mies. monitorowano ich poziom, w razie potrzeby wprowadzając modyfikacje. Dodatkowo podawano bardzo niskotłuszczową mieszankę (produkt Tolorex R) z powodu niskiej podaży mleka matki. W 6. mies. ż. zaczęto wprowadzać do diety pokarmy stałe o niskiej zawartości tłuszczu oraz suplementację witaminą K.</p> <p>W 9 mies. ż. dziecko trafiło do szpitala z powodu bakteriemii. W tym czasie podawano dziecku nieodtłuszczone mleko matki, co spowodowało wzrost stężenia trójglicerydów. Po ponownym podaniu mleka odtłuszczonego stężenie trójglicerydów spadło.</p> <p>Dziecko rosło i rozwijało się prawidłowo.</p>
Ozturk 2021	<p><u>Typ badania:</u> opis przypadku</p> <p><u>Populacja:</u> Dziewczynka urodzona przedwcześnie ze zdiagnozowaną retinopatią wcześniaczą, u której wykryto bardzo wysoki poziom trójglicerydów we krwi</p> <p><u>Interwencja:</u> Ścisła dieta niskotłuszczowa, 10-15% dziennego spożycia kalorii pochodzące z tłuszczu[^]</p>	<p>Dziewczynka urodzona w 26. tyg. ciąży. Jej masa urodzeniowa wynosiła 680 g. U dziecka stwierdzono krwotok śródkomorowy, przetrwaly przewod tętniczy, zaburzenia oddychania oraz retinopatię wcześniaczą.</p> <p>W wieku odpowiadającym 35. tyg. ciąży została skierowana na zabieg laserowej fotokoagulacji. Podczas kontroli pozabiegowej w wieku odpowiadającym 39. tyg. ciąży zaobserwowano obraz wskazujący na lipemię siatkówki. Wcześniejsze wyniki nie wskazywały na zaburzenia lipidowe. Odnotowano bardzo wysoki poziom trójglicerydów (10 000 mg/dL, przy normie <150 mg/dL) oraz wysoki i niski poziom LDL i HDL (odpowiednio 490 mg/dL przy normie <130 mg/dL i 19 mg/dL przy normie >40 mg/dL). Wykluczono wtórną hiperlipidemię. Badanie fizykalne nie wykazało żadnych objawów związanych z wysokim poziomem trójglicerydów i/lub cholesterolu. Badania genetyczne wykluczyły niedobór apolipoproteiny C-II i lipazy lipoproteinowej.</p> <p>Zalecono ścisłą dietę niskotłuszczową, uwzględniającą 10-15% dziennego spożycia kalorii pochodzących z tłuszczu. W ciągu 6 tyg. stężenia trójglicerydów i cholesterolu wróciły do normy. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej stwierdzono całkowitą regresję lipemii siatkówki. Zalecono przestrzeganie diety niskotłuszczowej i obserwację przez specjalistę chorób metabolicznych.</p>
Wang 2021	<p><u>Typ badania:</u> opis przypadku</p> <p><u>Populacja:</u> Dziewczynka, u której zdiagnozowano przejściową</p>	<p>Do szpitala skierowano dziewczynkę w wieku 1 mies. i 25 dni, z powodu utrzymującej się żółtaczki i powiększenia wątroby, trwających 50 dni. Od urodzenia dziecko było karmione sposobem mieszanym, a wzrost i rozwój przebiegały prawidłowo.</p> <p>W 3 dobie życia zdiagnozowano hiperbilirubinemię noworodkową. Przez ponad miesiąc stosowano probiotyki, doustną chińską mieszankę ziołową Yinzh Huang oraz antybiotyki, jednak nie zmniejszyło to żółtaczki.</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p>hipertriglicerydemię dziecięcą</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>dieta niskotłuszczowa suplementowana MCT[^]</p>	<p>W badaniach stwierdzono umiarkowanie żółtawą skórę i błony śluzowe oraz hepatomegalię oraz podwyższone poziomy bilirubiny całkowitej i pośredniej oraz podwyższony poziom trójglicerydów na czczo. Badania genetyczne potwierdziły niedobór GPD1.</p> <p>Zdiagnozowano również przejściową hipertriglicerydemię dziecięcą i zalecono dietę niskotłuszczową suplementowaną MCT.</p> <p>W 13. mies. ż. poziom trójglicerydów wrócił do normy. W 16. mies. ż. dziecko wykazywało prawidłowy wzrost i brak hepatosplenomegalii, jednak utrzymywały się podwyższone poziomy transaminaz i stłuszczenie wątroby.</p>

[^] w publikacji nie podano nazw stosowanych środków spożywczych

Skróty: EFA – niezbędne kwasy tłuszczowe (ang. essential fatty acid), GPD1 – dehydrogenaza glicerolo-3-fosforanowa 1, HDL – lipoproteiny o dużej gęstości (ang. high-density lipoprotein), LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein), MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium-chain triglyceride)

Deficyt lipazy lipoproteinowej

W dwóch badaniach, retrospektywno-prospektywnym Xia 2023 i retrospektywnym Yoldas Celik 2024, opisano pacjentów z rzadkimi deficytami LPL (lipazy lipoproteinowej) i APO-CII (apolipoproteiny C-II). U wszystkich pacjentów stosowano dietę niskotłuszczową lub bardzo niskotłuszczową o różnym poziomie energii pochodzącej z tłuszczu. W badaniu Xia 2023 po okresie obserwacji pacjentom stosującym dietę niskotłuszczową zalecono zmianę diety na bardzo niskotłuszczową, w związku z zaobserwowaną lepszą kontrolą objawów u pacjentów stosujących dietę bardzo niskotłuszczową. W badaniu Yoldas Celik 2024 wszystkim pacjentom zalecono dietę niskotłuszczową suplementowaną MCT i kwasami tłuszczowymi omega-3, co pozwoliło na lepszą kontrolę choroby (u starszych dzieci w połączeniu z lekami).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyka i wyniki włączonych badań dla wskazania deficyt LPL

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Xia 2023</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>National Key R&D Program of China; Shanghai Healthcare Commission Project; Clinical Research Center for Congenital Adrenal Insufficiency, School of Pediatrics, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Shanghai Municipal Nature Science Foundation</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <p>badanie retrospektywno-prospektywne</p> <p><u>Populacja:</u></p> <p>19 pacjentów pediatrycznych (poniżej 9 r.ż.) z niedoborem LPL-FSC (niedobór lipazy lipoproteinowej, rodzinny zespół chylomikronemii) zdiagnozowanym na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniku FCS\geq10 zgodnie z zaleceniami panelu FCS, - białelicznymi wariantami LPL sklasyfikowanymi jako patogenne lub prawdopodobnie patogenne <p><u>Ośrodek:</u></p> <p>Xin Hua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Podział na grupy wg diet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niskotłuszczowa (LF): 21-25% energii z tłuszczu, n=5; - bardzo niskotłuszczowa (VLF): 5-16% energii z tłuszczu, n=8; - zawierająca MCT (MCT): 13-34% energii z tłuszczu, w tym 3-24% z MCT i 5-16% z LCT, n=6 <p>Podział wynikał z dotychczas stosowanej diety. Na wizycie oceniającej oceniono wyniki badań i wprowadzono modyfikacje w celu osiągnięcia lepszej kontroli objawów.</p> <p>Stosowane preparaty: MCTprocal, Monogen</p> <p>Dodatkowa suplementacja witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach i 2-4% energii z tłuszczu kwasami α-linolenowym i linolenowym</p> <p>Okres stosowania diety przed wizytą oceniającą 2,6\pm2,4 lat</p>	<p>U pacjentów w grupach VLF i MCT (podaż energii z LCT <20%) odnotowano istotnie statystycznie niższy poziom trójglicerydów w porównaniu do pacjentów w grupie LF.</p> <p>W grupie LF z ciężką hipertriglicerydemią poziom trójglicerydów spadł po ograniczeniu podaży LCT <20%.</p>
<p>Yoldas Celik 2024</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>brak finansowania</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <p>retrospektywne badanie obserwacyjne</p> <p><u>Populacja:</u></p> <p>12 pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowanym niedoborem APO-CII (apolipoproteiny C II) (mediana wieku postawienia diagnozy wniosła 60 dni (13 dni – 10 lat), leczonych w Katedrze Pediatrii Metabolicznej i Żywienia Wydziału Medycy Uniwersytetu Ege w Turcji.</p>	<p>Wszystkim pacjentom zalecono stosowanie diety niskotłuszczowej z suplementacją MCT i kwasów omega-3.</p> <p>U 9 pacjentów zastosowano leczenie fibratem (mediana wieku rozpoczęcia 9,5\pm4,8 lat).</p> <p>Stosowanie diety (i leków) pozwoliło na lepszą kontrolę</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p>Najczęstsze objawy obejmowały: surowicę lipemiczną, ból brzucha, wymioty, podwyższony poziom trójglicerydów. 7 pacjentów miało co najmniej jeden epizod zapalenia trzustki.</p> <p><u>Interwencja:</u> dieta niskotłuszczowa suplementowana MCT i kwasami tłuszczowymi omega-3[^] (zawartość tłuszczy (łącznie z MCT): 28%±3,2% całkowitej energii; zawartość białek: 12%±4,4% całkowitej energii; zawartość węglowodanów: 60%±2,7% całkowitej energii)</p>	objawów, np. obniżenie poziomu trójglicerydów.

[^] w publikacji nie podano nazw stosowanych środków spożywczych

Skróty: APO-CII – apolipoproteina C II, FSC – rodzinny zespół chylomikronemii (ang. familial chylomicronemia syndrome), LCT – długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. long-chain triglyceride), LF – niskotłuszczowa (ang. low fat); LPL – lipaza lipoproteinowa, MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium-chain triglyceride), VLF – bardzo niskotłuszczowa (ang. very low fat)

Deficyt VLCAD

W odnalezionych publikacjach, retrospektywnym badaniu kohortowym (Ambrose 2022) oraz 4 opisach przypadków (Alaei 2022, Scalais 2014, Ficicioglu 2009, Cox 1998), u dzieci ze zdiagnozowanym deficytem VLCAD stosowano dietę niskotłuszczową (szczególnie z ograniczeniem LCT) z dobrym skutkiem. Autorzy publikacji Ambrose 2022, Ficicioglu 2009 i Cox 1998 podkreślają, że stosowanie właściwej diety pozwala ograniczyć występowanie poważnych objawów i zapobiegać epizodom dekompensacji metabolicznej. W przedstawionych publikacjach stosowano różne produkty (m.in. Monogen, MCT procal w połączeniu z odtłuszczonym mlekiem), ale tylko w jednej (Scalais 2014) opisano stosowanie produktu Basic-f (w połączeniu z produktem Liquigen (MCT)).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Charakterystyka i wyniki włączonych badań dla wskazania deficyt VLCAD

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Ambrose 2022 <u>Źródła finansowania:</u> Northern Alberta Clinical Trials and Research Centre (NACTRC) for Summer Student Research Award to Anastasia Ambrose, Ultragenyx Pharmaceutical</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne badanie kohortowe*</p> <p><u>Populacja:</u> Spośród pacjentów kliniki metabolicznej wybrano chorych cierpiących na schorzenia związane z defektami mitochondrialnego utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i metabolizmu karnityny (w tym z deficytem VLCAD). Opisano objawy, metody i efekty leczenia. Porównano wyniki pacjentów manifestujących objawy oraz asymptomatycznych.</p> <p>- Grupa symptomatyczna: 1 dziecko z VLCADD – zdiagnozowane w okresie noworodkowym, w okresie badania 7 mies., Interwencja: brak planu leczenia;</p> <p>- Grupa asymptomatyczna: 3 dzieci z VLCADD - 1 dziecko 7-letnie zdiagnozowane w okresie noworodkowym; Interwencja: dieta: MCT, 30% węglowodanów, przed ćwiczeniami przekąska węglowodanowa; - 1 dziecko – 12 lat - zdiagnozowane w okresie noworodkowym; Interwencja: dieta: MCT, 25% roztworu Solcarb, w dniach intensywnych ćwiczeń dodatkowo 17,5 ml MCT, w trakcie ćwiczeń 25% Solcarb lub Gatorade, po ćwiczeniach 100-200 kcal przekąska składająca się z 3 części węglowodanów i 1 części białka - 1 dziecko – 9 lat - zdiagnozowane w okresie noworodkowym;</p>	<p>Przestrzeganie diety wiązało się z lepszą kontrolą choroby. U pacjentów nie stosujących się do zaleceń częściej dochodziło do zaostrzenia objawów, dekompensacji metabolicznej, a nawet hospitalizacji.</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
	Interwencja: dieta: MCT, 53 g Solcarb + 200mL wody lub 200mL doustnego roztworu elektrolitów	
Alaei 2022	<p><u>Typ badania:</u> opis 2 przypadków**</p> <p>Populacja: 35-dniowa dziewczynka, u której zdiagnozowano VLCADD</p> <p>Interwencja: Mieszanka bogata w MCT[^]</p>	<p>U 35-dniowej dziewczynki zaobserwowano wymioty, słabe przyjmowanie pokarmu, słabe przybieranie na wagę, letarg oraz podejrzewano sepsę. Badanie fizykalne wykazało znaczne zahamowanie wzrostu, hipotonię i hepatomegalię. Stwierdzono nawracające epizody hipoglikemii, podawano wlewy glukozy. Hipoglikemia i pogorszenie stanu nawracały po wznowieniu karmienia piersią i zmniejszeniu wlewu glukozy. Stwierdzono kardiomiopatię.</p> <p>Profil acylokarnityny wykazał specyficzne cechy zgodne z VLCADD lub niedoborem karnitynopalmitylotransferazy 2 (CPT-2), dlatego rozpoczęto stosowanie mieszanki bogatej w MCT. Odnotowano znaczną poprawę, stopniowo zmniejszono wlewy glukozy i wypisano dziecko.</p> <p>Podczas kolejnych wizyt odnotowano wzrost masy ciała i wzrostu, do wartości prawidłowych. Badania genetyczne potwierdziły diagnozę VLCADD.</p>
Scalais 2014	<p><u>Typ badania:</u> opis przypadku</p> <p><u>Populacja:</u> Noworodek obserwowany na oddziale intensywnej terapii ze względu na historię rodzinną (zgon 2 noworodków w 24. i 34. godzinie życia)</p> <p><u>Interwencja:</u> doraźnie: wlew 10% roztworu glukozy; długoterminowo: produkty Basic-f oraz Liquigen (MCT), doustna ryboflawina</p>	<p>Początkowo wyniki badań laboratoryjnych były prawidłowe. Zaobserwowano epizody przyspieszonego oddechu oraz czkawki. W 30 godzinie życia u chłopca wystąpiły hipoglikemia, znaczny wzrost poziomu kinazy kreatyniny, kwasu mlekowego oraz kwasu pirogronowego. Stężenie amoniaku było nieznacznie podwyższone. Wykonano badanie profilu acylokarnityny, które wskazało na niedobór VLCAD.</p> <p>Zastosowano ciągły wlew 10% roztworu glukozy. Zalecono stosowanie specjalnej diety – produkty Basic-f oraz Liquigen (MCT), ponadto podawano doustnie ryboflawinę.</p> <p>W ciągu pierwszego roku życia wystąpiły epizody kwasicy mleczanowej i rabdomiolizy wynikające z infekcji wirusowych związanych ze słabym doustnym przyjmowaniem pokarmów.</p> <p>Dziecko rozwija się prawidłowo.</p>
Ficcioglu 2009	<p><u>Typ badania:</u> opis przypadku</p> <p><u>Populacja:</u> 11 mies. chłopiec z diagnozą VLCADD, po przypadkowym spożyciu wysokotłuszczowej mieszanki (Ketocal)</p> <p><u>Interwencja:</u> doraźnie: wlew 10% dekstrozy + Monogen długoterminowo: od czasu diagnozy po urodzeniu/po epizodzie – dieta niskotłuszczowa suplementowana MCT (produkt Monogen, olej rzepakowy)</p>	<p>U chłopca wykryto VLCADD podczas rutynowego screeningu noworodków. Od czasu diagnozy stosował niskotłuszczową dietę, wzbogaconą MCT (Monogen, olej rzepakowy; ok. 25% kalorii pochodzących z tłuszczu, 50% MCT, 50% LCT).</p> <p>W wieku 11 mies., podczas wizyty u krewnych, przez pomyłkę podano produkt Ketocal (wysokotłuszczowa mieszanka, zawierająca ok. 90% energii pochodzącej z LCT, stosowana u pacjentów na diecie ketogenicznej).</p> <p>W wyniku przyjęcia wysokotłuszczowej mieszanki, u dziecka wystąpił epizod dekompensacji metabolicznej (pierwszy w życiu), w związku z czym został przyjęty do szpitala. Przywrócono stosowanie produktu Monogen oraz doraźnie podano 10% roztwór dekstrozy dożylnie. Po zastosowaniu interwencji wyniki badań wróciły do poziomu sprzed epizodu.</p>
Cox 1998	<p><u>Typ badania:</u> opis przypadku</p> <p><u>Populacja:</u> 5-mies. dziewczynka, u której zdiagnozowano VLCADD</p> <p><u>Interwencja:</u> od momentu diagnozy do ok 30 mies. ż. produkt Lipasorb Formula (mieszanka z wysoką zawartością MCT i niską LCT), suplementowany polikozą (polimer glukozy) i olejem MCT – w ciągu dnia, ciągle nocne karmienie przez sondę nosowo-żołądkową mieszanką Vivinex</p>	<p>U dziewczynki w 2. dobie życia zaobserwowano słabe przyjmowanie pokarmu z piersi, letarg, słabe ukrwienie i hipoglikemię. Podano dożylnie antybiotyki i dekstrozę, uzyskano poprawę.</p> <p>W 4 mies. życia zaobserwowano pocenie i krztuszenie podczas karmienia.</p> <p>W 5 mies. ż. wystąpiły biegunka, wymioty nieżółciowe, drażliwość, epizody wpatrywania i zmniejszona reaktywność. Badania wykazały hepatomegalię, hipotonię, hiperrefleksję oraz przerost obu komór serca. Badania laboratoryjne wykazały kwasicę metaboliczną oraz podwyższone poziomy AIAT, AspAT, kreatyniny, fosfokinazy kreatyniny, azotu mocznikowego, amoniaku, kwasu moczowego oraz wolnych kwasów tłuszczowych. Poziom karnityny w osoczu był niski. Badanie acylokarnityny oraz retrospektywna analiza karty krwi noworodkowej wykazały nieprawidłowy wzór.</p> <p>Podano płyny, leki obkurczające naczynia krwionośne i antybiotyki oraz zwiększono dawkę dekstrozy. W ciągu 24h odnotowano poprawę. W drugim dniu rozpoczęto doustne podawanie karnityny. Odstawiono leki nasercowe. W 3. dniu hospitalizacji rozpoczęto stosowanie diety – w ciągu dnia</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
		<p>produkt Lipasorb Formula (86% MCT, 14% LCT) suplementowany polikozą i olejem MCT, ciągłe nocne karmienie przez sondę nosowo-żołądkową mieszanką Vivinex. Taka dieta dostarczała 34% kalorii z tłuszczu (89% MCT i 11% LCT), z czego 3,7% dostarczały LCT.</p> <p>Dziecko wypisano po 3 tyg. pobytu w szpitalu.</p> <p>Od 6 mies. rozpoczęto podawanie stałych pokarmów o niskiej zawartości tłuszczu/beztłuszczowe, zwiększając podaż kalorii z LCT do 5-10%. Od 8 do 30 mies. ż. o godzinie 2 w nocy podawano mleko modyfikowane, następnie przed snem surową skrobię kukurydzianą w odtłuszczonym mleku lub przekąskę bogatą w węglowodany. W 24. mies. podaż tłuszczu zmniejszono z 34% do 20% całkowitej podaży kalorii, utrzymując podaż LCT na poziomie 10%. Dziewczynka je często w ciągu dnia oraz spożywa wysokowęglowodanowe przekąski przed i w trakcie zabawy/ćwiczeń. Utrzymano suplementację karnityną. Wzrost i rozwój dziecka przebiegał prawidłowo.</p>

*do badania włączono pacjentów z defektami mitochondrialnego utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i metabolizmu karnityny (w tym z deficytem VLCAD) leczonych w klinice Uniwersytetu w Albercie; powyżej przedstawiono dane dotyczące pacjentów pediatrycznych z wnioskowanym wskazaniem – VLCADD

** przedstawiono jeden z dwóch opisanych w pracy przypadków, ze względu na brak informacji o stosowaniu mieszanek u starszego dziecka
 ^ w publikacji nie podano nazw stosowanych środków spożywczych

Skróty: AlAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, LCT – długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. long-chain triglyceride), MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium-chain triglyceride), VLCAD – dehydrogenaza acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. very-long chain acyl-CoA dehydrogenase)

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ulotki Milupa Basic-f

Środki ostrożności:

Produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza.

Przeznaczony jest dla niemowląt i małych dzieci.

Preparat nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia.

Preparatu nie należy stosować pozajelitowo.

Na stronach URPL, EMA, FDA i WHO nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-f.

3.5. Ograniczenia badań i analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak dowodów wyższego poziomu jakości dotyczących bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu.

Jednocześnie odnalezione badania retrospektywne cechują się licznymi ograniczeniami metodologicznymi – niewielka liczebność, inny cel badawczy, brak szczegółowego opisu wyników dotyczących leczenia dietetycznego.

Należy też wskazać, że w części włączonych badań stosowano inne mieszanki niskotłuszczowe, w tym również mieszanki wzbogacone MCT, a w części nie podano szczegółowych informacji na temat stosowanych środków spożywczych.

Niemniej należy zauważyć, że wnioskowane wskazania należą do grupy chorób rzadkich lub rzadko występujących objawów i powikłań, w związku z czym liczebność populacji jest niewielka a dopuszczenie na rynek środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

4. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad opracowaniem otrzymano jedną opinię ekspercką. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, Konsultantka Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej jako kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana, wskazuje, iż preparat Milupa Basic-f jest jedynym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie zawiera tłuszczu, natomiast zawiera pozostałe niezbędne składniki odżywcze a włączenie tego preparatu do diety w ocenianych wskazaniach umożliwi opracowanie planu diety według potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem jego wieku i stanu klinicznego.

Jako aktualnie stosowane technologie medyczne w deficycie CACT i VLCAD, w opinii wskazano m.in. preparaty o obniżonej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zawierające MCT w tym np.: Lipistart, Monogen i/lub zawierające tylko MCT np. MCT Oil.

Szczegółową treść przekazanej opinii zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 10. Stanowisko eksperta klinicznego

Pytanie	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>We wszystkich w/w wskazaniach tj. wrodzonych wadach metabolizmu, stanowiących zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, stosowane leczenie dietetyczne powinno być indywidualnie dopasowane, obejmujące ograniczenie w różnym stopniu podaży tłuszczów i/lub udziału kwasów tłuszczowych LCT, MCT, nasyconych lub nienasyconych. W przypadku deficytu VLCAD dobór optymalnego dla danego pacjenta leczenia zależy w dużym stopniu od postaci choroby związanej głównie ze zidentyfikowanym genotypem. Postacie z łagodnym wariantem molekularnym deficytu VLCAD zwykle nie wymagają stosowania restrykcyjnej diety w oparciu o np. preparat Milupa Basic-f. Dodatkowo realizacja zaleceń dietetycznych w oparciu o produkty dozwolone i zbilansowanie diety jest często trudna ze względu na ryzyko niedoborów różnych składników odżywczych. Nie ma opcjonalnego preparatu względem Basic-F o zbliżonym składzie.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	<i>W każdym ośrodku, który zajmuje się leczeniem dietetycznym powyższych jednostek chorobowych bezwzględnie powinien być zatrudniony wykwalifikowany dietetyk, specjalizujący się w tego rodzaju terapii medycznej. Porady dietetyczne powinny być wpisane w koszyk świadczeń gwarantowanych i refundowane przez NFZ. Skrócenie czasu procedury importu docelowego.</i>
Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	<i>W sytuacji nieprawidłowo stosowanej ocenianej technologii; w tym np. bez kontroli diety, istnieje ryzyko deficytów pokarmowych w zakresie niezbędnego udziału tłuszczów np. PUFA, DHA itp. Dieta z użyciem preparatu Milupa Basic-F wymaga (zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu) uzupełnienia w kwasy tłuszczowe LCT i/lub MCT w ilościach dostosowanych do indywidualnego stanu metabolicznego i tolerancji tłuszczu. Terminy procedury wniosków na import docelowy są niezwykle długie, co może powodować znaczne opóźnienia w rozpoczęciu leczenia dietetycznego z użyciem preparatu Milupa Basic-F. Zagrożenia przerwania ciągłości stosowania środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wynikające z oczekiwań na opinie potwierdzające zasadność stosowania u pacjenta już leczonego danym preparatem jak np. Milupa Basic-F.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	<i>Nie identyfikuję takowych.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce	<i>Nie identyfikuję takowych.</i>

Pytanie	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
(tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci z wyrównanym stanem metabolicznym stosujący aktualnie inne preparaty zawierające MCT (np. Lipistart, Monogen, Bebilon pepti MCT).</i>
Kluczowe przyczyny dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana/nie powinna być finansowana.	a) powinna być finansowana ze środków publicznych: <i>Preparat Milupa Basic -F jest jedynym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie zawiera tłuszczu, natomiast zawiera pozostałe niezbędne składniki odżywcze. Włączenie tego preparatu do diety we wskazaniach podanych na początku formularza umożliwia opracowanie planu diety według potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem jego wieku i stanu klinicznego.</i> b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych: nie podano

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
deficyt CACT	Preparaty o obniżonej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zawierające MCT jak np. Lipistart czy Monogen i/lub zawierające tylko MCT np. MCT Oil	<i>Brak rejestru takich danych</i>	-
	Triheptanoina	100%	100%
deficyt VLCAD	Preparaty o obniżonej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zawierające MCT jak np. Lipistart czy Monogen i/lub zawierające tylko MCT np. MCT Oil	<i>Brak rejestru takich danych</i>	-
chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)	<i>Poza zakresem pediatrii metabolicznej</i>	-	-
abetalipoproteinemia	<i>Brak rejestru takich danych</i>	-	-
zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)		-	-
deficyt lipazy lipoproteinowej		-	-

W odniesieniu do liczebności analizowanej populacji, prof. Sykut-Cegielska wskazała, iż obecnie w Polsce jest 2 chorych z deficytem CACT, z których każdy mógłby stosować analizowany produkt oraz ok. 50 chorych z deficytem VLCAD, spośród których u 20-30% będzie stosowało ocenianą technologię, jeśli będzie refundowana. Ekspert nie wskazała liczebności populacji z pozostałymi analizowanymi wskazaniami, jednocześnie przedstawiając odsetek chorych, który mógłby stosować ocenianą technologię.

Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Liczebność populacji według stanowiska eksperta klinicznego

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
deficyt CACT	2	<1	100%	<i>Szacunki własne</i>
deficyt VLCAD	ok. 50	1-13	ok. 20-30%	<i>Szacunki własne</i>

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Poza zakresem pediatrii metabolicznej</i>
abetalipoproteinemia	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>ok. 80-100%</i>	<i>Szacunki własne</i>
zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>ok. 10-30%</i>	<i>Szacunki własne</i>
deficyt lipazy lipoproteinowej	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>ok. 100%</i>	<i>Szacunki własne</i>

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.588.2024.2.KB) w 2023 r. wydano łącznie 16 zgód na refundację produktu Milupa Basic-f dla 10 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 151,3 tys. PLN. Jednocześnie z danych przekazanych przez MZ wynika, iż dla pacjentów w analizowanych wskazaniach były sprowadzane również inne niż wnioskowany, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego w tym: Complete Amino Acid Mix, DocOmega, Lipistart, Liquigen, MCT Oil, MCT Procal, Monogen, Paediatric Seravit SOS (szczegółowe zestawienie śsspż sprowadzanych w ramach importu docelowego znajduje się w Tabeli 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-f w 2023 r.

Ponadto, zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, szacunkowa cena netto śsspż żywieniowego Milupa Basic-f wynosi 230,27 PLN za opakowanie (szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową³). Na tej podstawie analitycy Agencji oszacowali cenę detaliczną za opakowanie jednostkowe oraz cenę dla płatnika publicznego. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ

Produkt	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	WDŚ [PLN]	Cena dla płatnika [PLN]
Milupa Basic-f, 300g	230,27 [^]	248,53	3,20	245,33

[^]zgodnie z pismem MZ (PLD.45341.588.2024.2.KB): cena środka spożywczego Milupa Basic-f to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową

Skróty: CD – cena detaliczna, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Ze względu na to, że oceniany śsspż stosowany jest jako uzupełnienie diety u dzieci w różnym wieku i masie ciała co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie oraz zmienny czas i sposób stosowania dobrany indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego, oszacowanie liczby opakowań niezbędnych do prowadzenia leczenia żywieniowego nie jest możliwe.

W związku z powyższym, na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ poglądowo oszacowano średnią liczbę opakowań produktu Milupa Basic-f przypadającą na jednego pacjenta rocznie oraz średni roczny koszt stosowania produktu Milupa Basic-f u jednego pacjenta w danym wskazaniu.

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta w zależności od rozpoznania oszacowano na ok. 47,1 tys. PLN w przypadku deficytu CACT, ok. 24,3 tys. PLN dla deficytu VLCAD, 25,5 tys. PLN dla chłonkotoku, 18,64 tys. PLN dla abetalipoproteinemii, 14,23 tys. PLN dla zaburzeń gospodarki lipidowej oraz 31,27 tys. PLN dla deficytu lipazy lipoproteinowej.

Liczebność populacji we wskazaniach przyjęto na podstawie danych MZ otrzymanych za rok 2023. Należy zaznaczyć, że w ramach wskazań: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonkotok, abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia) oraz deficyt lipazy lipoproteinowej niniejsze opracowanie stanowi aktualizację oceny z 2021 r. Biorąc powyższe pod uwagę można przypuszczać, że liczba pacjentów wskazana w zleceniu MZ (dla których wydana została już zgoda na refundację w okresie styczeń 2023 r. – grudzień 2023 r. nie ulegnie znacznej zmianie, ze względu na fakt, iż stosowanie produktu Milupa Basic-f będzie kontynuowane w tej samej grupie pacjentów. Ponadto, zgodnie z danymi dołączonymi do zlecenia z 2021 roku, w 2019 r. produkt Milupa Basic-f sprowadzono dla pojedynczych pacjentów we wskazaniach: chłonkotok (3 pacjentów); abetalipoproteinemia (1 pacjent); zaburzenia gospodarki lipidowej (1 pacjent). Powyższe dane wskazują, iż populacja pacjentów, dla których sprowadzony jest produkt Milupa Basic-f, pomimo rozszerzenia wskazań po 3 latach nie uległ znaczącej zmianie.

Zgodnie z oszacowaniem analityków, przy uwzględnieniu liczebności populacji na podstawie danych MZ (10 pacjentów) refundacja śsspż Milupa Basic-f w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości 161 tys. PLN w horyzoncie rocznym.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

³ dane nt. ceny śsspż pochodzą z raportu z ZSMOPL z czerwca 2024 r.

Tabela 14 Średni koszt stosowania produktu Milupa Basic-f oraz liczba opakowań przypadająca na jednego pacjenta na podstawie danych udostępnionych przez MZ

Produkt	Wskazanie	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach*	Liczba sprowadzonych opakowań*	Liczba opakowań przypadająca na jednego pacjenta*	Średni koszt roczny terapii jednego pacjenta [PLN]	Średni koszt roczny terapii [PLN]
Milupa Basic-f, 300g	Zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT	1	192	192	47 103,36	47 103,36
	Deficyt VLCAD	1	99	99	24 287,67	24 287,67
	Chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)	4	105	26	6 378,58	25 514,32
	Abetalipoproteinemia	1	76	76	18 645,08	18 645,08
	Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)	2	58	29	7 114,57	14 229,14
	Deficyt lipazy lipoproteinowej	1	127	127	31 156,91	31 267,40
	Razem		10	657	549	134 686,17

* dane na podstawie zlecenia MZ, dane za 2023 r.

W ramach obliczeń przeanalizowano również wariant zakładający liczebność populacji oszacowaną na podstawie opinii ekspertki, Dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultantki Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, tj. 2 chorych z deficytem CACT oraz 10-15 chorych z deficytem VLCAD. Ankietowana ekspertka nie wskazała liczebności pacjentów w pozostałych wskazaniach (szczegóły zawarto w Tabeli 12).

W odniesieniu do liczebności analizowanej populacji, prof. Sykut-Cegielska wskazała, iż obecnie w Polsce jest 2 chorych z deficytem CACT, z których każdy mógłby stosować analizowany produkt oraz ok. 50 chorych z deficytem VLCAD, spośród których u 20-30% będzie stosowało ocenianą technologię, jeśli będzie refundowana. Ekspert nie wskazała liczebności populacji z pozostałymi analizowanymi wskazaniami, jednocześnie przedstawiając odsetek chorych, który mógłby stosować ocenianą technologię.

Uwzględniając powyższe dane, zastosowanie produktu Milupa Basic-f w populacji pacjentów z deficytem CACT (2 pacjentów) wiązałoby się z wydatkami płatnika publicznego na poziomie ok. 94,2 tys. PLN, natomiast w populacji pacjentów z deficytem VLCAD (10-15 pacjentów) od 242,8 tys. PLN do 364,3 tys. PLN.

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 15. Średnie koszty stosowania śsspz Milupa Basic-f dla płatnika publicznego z uwzględnieniem liczebności populacji oszacowanej na podstawie opinii eksperta

Produkt	Wskazanie	Liczba pacjentów oszacowana na podstawie opinii eksperta	Liczba opakowań przypadająca na jednego pacjenta*	Średni koszt roczny terapii [PLN]
Milupa Basic-f, 300g	deficyt CACT	2	192	94 206,72
	deficyt VLCAD	10-15	99	242 877 – 364 315

* dane na podstawie zlecenia MZ, dane za 2023 r.

Łącznie, przy uwzględnieniu liczebności populacji obliczonej na podstawie opinii eksperckiej dla wskazań deficyt VLCAD i CACT oraz liczebności populacji na podstawie danych MZ dla wskazań chłonkotok, abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz deficyt lipazy lipoproteinowej, refundacja śsspz Milupa Basic-f w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości od 426,7 tys. PLN do 548,2 tys. w horyzoncie rocznym.

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.), niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.9.2021 (nr zlecenia w BIP 25/2021⁴, Milupa Basic-f we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2021 oraz rekomendacja Prezesa nr 47/2021 wydane na podstawie ww. opracowania były pozytywne. Pod uwagę wzięto fakt, że wnioskowane wskazania obejmują grupy rzadkich zaburzeń metabolicznych oraz fakt, iż finansowanie wnioskowanego produktu w ramach importu docelowego prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego.

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.

Ponadto, w zleceniu Ministerstwa Zdrowia (pismo znak: PLD.45341.588.2024.2.KB z 17 lipca 2024 r.) oprócz ocenianych w 2021 r. wskazań uwzględniono dodatkowo deficyt VLCAD. Biorąc pod uwagę powyższe, dla wskazania deficyt VLCAD przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa bez zastosowania ograniczeń czasowych dla wyszukiwania dowodów.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów wytycznych tj.: rekomendacje brytyjskie BIMDG 2020 dot. postępowania przy zaburzeniach oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, polskie Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 oraz prace zbiorowe ekspertów klinicznych: Kaenkumchorn 2023, SERN / GMDI 2022 dot. zaleceń dietetycznych w deficycie VLCAD, Lion 2022 opracowanie zaleceń dotyczących postępowania w przypadku pooperacyjnego chłonkotoku u dzieci z wrodzoną wadą serca, Takahashi 2021 dot. diagnostyki i leczenia abetalipoproteinemii oraz konsensus ekspertów Shiba 2023 dot. postępowania w hipercholesterolemii.

Leczenie deficytu VLCAD według odnalezionych wytycznych obejmuje m.in. dietę niskotłuszczową oraz ograniczenie tłuszczów długołańcuchowych. U dzieci zalecana jest suplementacja z zastosowaniem preparatów, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zastąpiono średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT). Natomiast u niemowląt w zależności od nasilenia objawów można rozważyć częściowe karmienie mlekiem kobylicym w połączeniu z suplementacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

W zakresie leczenia chłonkotoku konsensus ekspertów Lion 2022 rekomenduje całkowite leczenie pozajelitowe (łac. *nihil per os* – nic doustnie) i dietę o obniżonej zawartości tłuszczu.

Leczenie abetalipoproteinemii według konsensusu ekspertów Takahashi 2021 obejmuje dietę o obniżonej zawartości tłuszczu oraz karmienie preparatami, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zastąpiono średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT) oraz suplementację wit. A, D, K oraz wit. B12. Autorzy wytycznych zaznaczają, że dieta o obniżonej zawartości tłuszczu może złagodzić wtórne zaburzenia wchłaniania, a ograniczenie spożycia tłuszczu jest konieczne, aby zapobiec wystąpieniu biegunki tłuszczowej.

Konsensus japońskich ekspertów Shiba 2023 dot. postępowania w hipercholesterolemii u dzieci zaleca ograniczenie spożycia kwasów tłuszczowych trans. Eksperti wskazują, że nasycone kwasy tłuszczowe powinny stanowić mniej niż 7% zapotrzebowania energetycznego w diecie.

⁴ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7273-25-2021-zlc>

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego śspz we wskazaniach: deficyt lipazy lipoproteinowej, deficytu CACT. Natomiast w raporcie z 2021 r. (OT.4211.9.2021) odnaleziono 2 dokumenty wytycznych dot. leczenia deficytu CACT: BIMDG 2020 (Wielka Brytania), konsensus ekspertów Yamada 2018 (Japonia), polskie wytyczne PTK z 2011 r. dot. postępowania dietetycznego w deficycie lipazy lipoproteinowej oraz 3 dokumenty wytycznych dot. zaburzeń gospodarki lipidowej: polskie wytyczne PTK z 2018 r., Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych SFEL z 2013 r. orz europejskie wytyczne ESC/EAS 2019. Leczenie niedoboru CACT (wg wytycznych brytyjskich BIMDG 2020 oraz japońskich Yamada 2018) obejmuje zwykle dietę niskotłuszczową, częste dostarczanie posiłków oraz ograniczenie tłuszczów długołańcuchowych. Wg japońskich ekspertów zalecane jest karmienie dzieci preparatami dla niemowląt, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zastąpiono średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT). W ramach opisanego przez polskich ekspertów klinicznych, podsumowania wytycznych ESC/EAS 2011 uzyskano konsensus, w którym stwierdzono, że zalecenia dotyczące leczenia hipertriglicerydemii mają zastosowanie również w przypadku deficytu lipazy lipoproteinowej.

Zalecenia dotyczące deficytu CACT, chłonnokotoku (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemii, zaburzeń gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficytu lipazy lipoproteinowej odnalezione w ramach aktualizacji pozostają zgodne z zaleceniami przedstawionymi w poprzednim raporcie Agencji.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono 1 retrospektywne badanie kohortowe dla deficytu CACT (Ambrose 2022), 1 retrospektywne badanie obserwacyjne dla chłonnokotoku (Shahzad 2023), 1 opis przypadku dla abetalipoproteinemii (Eke 2021), 3 opisy przypadków dla zaburzeń gospodarki lipidowej (Dahl 2021, Ozturk 2021, Wang 2021) oraz 2 badania dla deficytu lipazy lipoproteinowej (retrospektywno-prospektywne badanie Xia 2023 i retrospektywne badanie obserwacyjne Yoldas Celik 2024).

Wyniki badań uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej pozostają spójnie z wynikami opisanymi w poprzedniej ocenie (raport nr OT.4211.9.2021).

W ramach nowego przeglądu dla deficytu VLCAD odnaleziono 1 retrospektywne badanie kohortowe (Ambrose 2022) i 4 opisy przypadków (Alaei 2022, Scalais 2014, Ficicioglu 2009, Cox 1998). U wszystkich opisanych pacjentów stosowano dietę niskotłuszczową (dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjentów) również jako terapię uzupełniającą.

We włączonych badaniach stosowano różne mieszanki niskotłuszczowe, w tym również mieszanki wzbogacone MCT. W części publikacji nie podano szczegółowych informacji na temat stosowanych środków spożywczych. Informację o zastosowaniu produktu Milupa Basic-f podano w jednym opisie przypadku dotyczącym deficytu VLCAD (Scalais 2014).

Poniżej przedstawiono podsumowanie raportowanych wyników dla poszczególnych wskazań.

Deficyt CACT

W retrospektywnym badaniu Ambrose 2022 opisano pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnego utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i metabolizmu karnityny, w tym dwoje dzieci z deficytem CACT. W wynikach wskazano, że przestrzeganie diety niskotłuszczowej wzbogaconej o MCT pozwalało na lepszą kontrolę choroby.

Chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)

W retrospektywnym badaniu Shahzad 2023 opisano pacjentów wymagających leczenia kardiochirurgicznego, u których rozwinęło się pooperacyjne powikłanie w postaci chłonnokotoku. Odpowiedź na leczenie przy zastosowaniu diety niskotłuszczowej z suplementacją MCT (w tym z wykorzystaniem mieszanki niskotłuszczowej) uzyskano u 76/96 (79,1%) pacjentów.

Abetalipoproteinemia

W publikacji Eke 2021 przedstawiono opis dziewczynki ze zdiagnozowaną abetalipoproteinemią, u której w ramach terapii zalecono niskotłuszczową dietę uzupełnioną MCT oraz wysokimi dawkami witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, żelazem, kwasem foliowym, cynkiem i suplementami multiwitaminowymi. Stan dziecka znacząco się poprawił. Objawy obserwowane na początku badania ustąpiły a opóźnienie rozwojowe zostało wyrównane.

Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)

Odnaleziono 3 opisy przypadków niemowląt (Dahl 2021, Ozturk 2021, Wang 2021), u których wykryto podwyższony poziom trójglicerydów oraz inne zaburzenia w wynikach panelu lipidowego. Mimo różnego typu zaburzeń, u wszystkich zastosowano dietę niskotłuszczową z wykorzystaniem m.in. specjalnych mieszanek o obniżonej zawartości tłuszczu (w 2 przypadkach suplementowaną MCT), uzyskując poprawę wyników panelu lipidowego.

Deficyt lipazy lipoproteinowej

W dwóch badaniach, retrospektywno-prospektywnym Xia 2023 i retrospektywnym Yoldas Celik 2024, opisano pacjentów z rzadkimi deficytami LPL (lipazy lipoproteinowej) i APO-CII (apolipoproteiny C-II). U wszystkich pacjentów stosowano dietę niskotłuszczową lub bardzo niskotłuszczową o różnym poziomie energii pochodzącej z tłuszczu. W badaniu Xia 2023 po okresie obserwacji pacjentom stosującym dietę niskotłuszczową zalecono zmianę diety na bardzo niskotłuszczową, w związku z zaobserwowaną lepszą kontrolą objawów u pacjentów stosujących dietę bardzo niskotłuszczową. W badaniu Yoldas Celik 2024 wszystkim pacjentom zalecono dietę niskotłuszczową suplementowaną MCT i kwasami tłuszczowymi omega-3, co pozwoliło na lepszą kontrolę choroby (u starszych dzieci w połączeniu z lekami).

Deficyt VLCAD

W odnalezionych publikacjach, retrospektywnym badaniu kohortowym (Ambrose 2022) oraz 4 opisach przypadków (Alaei 2022, Scalais 2014, Ficiocioglu 2009, Cox 1998), u dzieci ze zdiagnozowanym deficytem VLCAD stosowano dietę niskotłuszczową (szczególnie z ograniczeniem LCT) z dobrym skutkiem. Autorzy publikacji Ambrose 2022, Ficiocioglu 2009 i Cox 1998 podkreślają, że stosowanie właściwej diety pozwala ograniczyć występowanie poważnych objawów i zapobiegać epizodom dekompensacji metabolicznej. W przedstawionych publikacjach stosowano różne śsspż. W publikacji Scalais 2014 wskazano na stosowanie produktu Basic-f (w połączeniu z produktem Liquigen (MCT)).

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak dowodów wyższego poziomu jakości dotyczących bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu. Jednocześnie odnalezione badania retrospektywne cechują się licznymi ograniczeniami metodologicznymi – niewielka liczebność, inny cel badawczy, brak szczegółowego opisu wyników dotyczących leczenia dietetycznego. Należy też wskazać, że w części włączonych badań stosowano inne mieszanki niskotłuszczowe, w tym również mieszanki wzbogacone MCT, a w części nie podano szczegółowych informacji na temat stosowanych środków spożywczych.

Niemniej należy zauważyć, że wnioskowane wskazania należą do grupy chorób rzadkich lub rzadko występujących objawów i powikłań, w związku z czym liczebność populacji jest niewielka a dopuszczenie na rynek środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad opracowaniem otrzymano jedną opinię ekspercką.

Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, Konsultantka Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej jako kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana wskazuje, iż preparat Milupa Basic-f jest jedynym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie zawiera tłuszczu, natomiast zawiera pozostałe niezbędne składniki odżywcze, a włączenie tego preparatu do diety w ocenianych wskazaniach umożliwia opracowanie planu diety według potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem jego wieku i stanu klinicznego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2023 r. wydano łącznie 16 zgód na refundację produktu Milupa Basic-f dla 10 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 151,3 tys. PLN.

Na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ poglądowo oszacowano średnią liczbę opakowań produktu Milupa Basic-f przypadającą na jednego pacjenta rocznie oraz średni roczny koszt stosowania produktu Milupa Basic-f u jednego pacjenta w danym wskazaniu. Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta w zależności od rozpoznania oszacowano na ok. 47,1 tys. PLN w przypadku deficytu CACT, ok. 24,3 tys. PLN dla deficytu VLCAD, 25,5 tys. PLN dla chłonkotoku, 18,64 tys. PLN dla abetalipoproteinemii, 14,23 tys. PLN dla zaburzeń gospodarki lipidowej oraz 31,27 tys. PLN dla deficytu lipazy lipoproteinowej.

Zgodnie z oszacowaniem analityków, przy uwzględnieniu liczebności populacji na podstawie danych MZ (10 pacjentów) refundacja śśspz Milupa Basic-f w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości 161 tys. PLN w horyzoncie rocznym.

W ramach obliczeń przeanalizowano również wariant zakładający liczebność populacji oszacowany na podstawie opinii ekspertki dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultantki Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej: 2 chorych z deficytem CACT oraz 10-15 chorych z deficytem VLCAD. Ankietowana ekspertka nie wskazała liczebności pacjentów w pozostałych wskazaniach. Uwzględniając powyższe dane, zastosowanie produktu Milupa Basic-f w populacji pacjentów z deficytem CACT wiązałoby się z wydatkami płatnika publicznego na poziomie ok. 94,2 tys. PLN, natomiast w populacji pacjentów z deficytem VLCAD od 242,8 tys. PLN do 364,3 tys. PLN.

Łącznie, przy uwzględnieniu liczebności populacji obliczonej na podstawie opinii eksperckiej dla wskazań deficyt VLCAD i CACT oraz liczebności populacji na podstawie danych MZ dla wskazań chłonek, abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz deficyt lipazy lipoproteinowej (ogółem 20-25 chorych), refundacja śśspz Milupa Basic-f w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości od 426,7 tys. PLN do 548,2 tys. w horyzoncie rocznym.

Należy mieć na uwadze, że obliczenia te mają charakter jedynie poglądowy, z uwagi na indywidualny dobór dawkowania i czas trwania terapii produktem Milupa Basic-f oraz niepewność dotyczącą liczebności chorych w kolejnych latach.

7. Źródła

Badania pierwotne	
Alaei 2022	Alaei F, Shakiba M, Saneifard H, et al. Defects in Very Long-Chain Fatty Acid Oxidation Presenting as Different Types of Cardiomyopathy. <i>Case Rep Cardiol.</i> 2022 Apr 28;2022:5529355. doi: 10.1155/2022/5529355. PMID: 35531352; PMCID: PMC9072015.
Ambrose 2022	Ambrose A, Sheehan M, Bahl S, et al. Outcomes of mitochondrial long chain fatty acid oxidation and carnitine defects from a single center metabolic genetics clinic. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2022 Sep 15;17(1):360. doi: 10.1186/s13023-022-02512-5. PMID: 36109795; PMCID: PMC9479237.
Yoldas Celik 2024	Yoldas Celik M, Canda E, Yazici H, Erdem F, Yuksel Yanbolu A, Atik Altinok Y, Pariltay E, Akin H, Kalkan Ucar S, Coker M. Long-term clinical outcomes and management of hypertriglyceridemia in children with Apo-CII deficiency. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis.</i> 2024 Jul;34(7):1798-1806. doi: 10.1016/j.numecd.2024.02.006. Epub 2024 Feb 17. PMID: 38503616.
Cox 1998	Cox GF, Souri M, Aoyama T, et al. Reversal of severe hypertrophic cardiomyopathy and excellent neuropsychologic outcome in very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. <i>J Pediatr.</i> 1998 Aug;133(2):247-53. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70228-8. PMID: 9709714.
Dahl 2021	Dahl AR, Armellino AL, Tran CL, Tebben PJ. Skimmed breast milk for treatment of hypertriglyceridemia in an infant with congenital nephrotic syndrome. <i>Nutr Clin Pract.</i> 2022 Apr;37(2):383-387. doi: 10.1002/ncp.10759. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34486165.
Eke 2021	Eke, C B, Marais, A D, De Lacy, R J, et al. (2021). Abetalipoproteinaemia arising from a new variant of microsomal triglyceride transfer protein in a child presenting with chronic fat malabsorption. <i>South African Journal of Child Health</i> , 15(1), 53-56. https://dx.doi.org/10.7196/sajch.2021.v15i1.1767
Ficicioglu 2009	Ficicioglu C, Hussa C. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the effects of accidental fat loading in a patient detected through newborn screening. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2009 Dec;32 Suppl 1:S187-90. doi: 10.1007/s10545-009-1143-7. Epub 2009 Apr 4. PMID: 19333779.
Ozturk 2021	Öztürk T, Karataş Yiğitaslan E, Teke Kısa P, et al. Lipemia Retinalis Diagnosed Incidentally After Laser Photocoagulation Treatment for Retinopathy of Prematurity. <i>Turk J Ophthalmol.</i> 2021 Oct 26;51(5):313-316. doi: 10.4274/tjo.galenos.2021.50051. PMID: 34702847; PMCID: PMC8558691.
Scalais 2014	Scalais E, Bottu J, Wanders RJ, et al. Familial very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency as a cause of neonatal sudden infant death: improved survival by prompt diagnosis. <i>Am J Med Genet A.</i> 2015 Jan;167A(1):211-4. doi: 10.1002/ajmg.a.36803. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25338548.
Shahzad 2023	Shahzad M, Alheraish YA, Beheri RME, et al. Incidence, Risk Factors and Effective Treatment Strategies for Chylothorax After Pediatric Heart Surgeries: Retrospective Analysis of Large Database in Single Institution. <i>J Saudi Heart Assoc.</i> 2023 Jun 30;35(2):169-176. doi: 10.37616/2212-5043.1341. PMID: 37465617; PMCID: PMC10351867.
Wang 2021	Wang J, Sun F, Xu P, et al. Transient infantile hypertriglyceridemia with jaundice: A case report. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2021 Apr 30;100(17):e25697. doi: 10.1097/MD.00000000000025697. PMID: 33907148; PMCID: PMC8084070.
Xia 2023	Xia Y, Zheng W, Du T, et al. Clinical profile, genetic spectrum and therapy evaluation of 19 Chinese pediatric patients with lipoprotein lipase deficiency. <i>J Clin Lipidol.</i> 2023 Nov-Dec;17(6):808-817. doi: 10.1016/j.jacl.2023.09.012. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37858495.
Rekomendacje kliniczne	
BIMDG 2020	British Inherited Metabolic Disease Group: https://bimdg.org.uk/site/formularies.asp ; https://bimdg.org.uk/store/docs/BIMDGDieteticFormulary200920_866032_28092020.pdf
Lion 2022	Liot et. al. Development of consensus recommendations for the management of post-operative chylothorax in paediatric CHD <i>Cardiology in the Young</i> , page 1 of 8. doi: 10.1017/ S104795112200187
Kaenkumchorn 2023	Kaenkumchorn TK, et al. Dietary Management of Metabolic Liver Disease. <i>Current Hepatology Reports (2023)</i> 22:24–32.
SERN i GMDI 2022	https://managementguidelines.net/guidelines.php/146/VLCAD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.4
Shiba 2023	Shiba et. al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022, <i>J Atheroscler Thromb</i> , 2023; 30: 531-557. http://doi.org/10.5551/jat.CR006
Takahashi 2021	Takahashi et. al. Current Diagnosis and Management of Abetalipoproteinemia, <i>J Atheroscler Thromb</i> , 2021; 28: 1009-1019. http://doi.org/10.5551/jat.RV17056
Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019	Albrecht P. et al., Wybrane wrodzone wady metabolizmu (2019) w: Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych, 2019, https://www.dietywpediatrii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu
Pozostałe publikacje	
orpha.net	Niedobór dehydrogenazy bardzo długiego łańcucha acetylo-CoA https://www.orpha.net/pl/disease/detail/26793?name=VLCAD%20deficiency&mode=name (data dostępu 28.08.2024 r.)

Raport nr OT.4211.17.2023	Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację (nr BIP 120/2023) https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8234-120-2023-zlc
Raport nr OT.4211.9.2021	Milupa Basic F we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hypercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację OT.4211.9.2021 (nr BIP 25/2021) https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7273-25-2021-zlc
RPA 47/2021	Rekomendacja nr 47/2021 z dnia 14 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Milupa Basic F we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hypercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej (nr BIP 25/2021) https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7273-25-2021-zlc
SRP 47/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic F w różnych wskazaniach (nr BIP 25/2021) https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7273-25-2021-zlc
Ulotka Milupa Basic-f	Ulotka Milupa Basic-f https://akademianutricia.pl/pdf/produkty/metaboliki/Basic-f.pdf https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/basic-diaeten/milupa-basic-f/ (data dostępu 28.08.2024 r.)

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla wskazań: deficyt CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiologicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej (data wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Diet, Fat Restricted[Title/Abstract]	4
2	fat free[Title/Abstract]	12 646
3	low fat[Title/Abstract]	13 565
4	fat restricted[Title/Abstract]	148
5	Diet, Fat-Restricted[MeSH Terms]	4 084
6	Basic f[Title/Abstract]	13
7	milupa[Title/Abstract]	20
8	(((((Diet, Fat-Restricted[Title/Abstract]) OR (Diet, Fat Restricted[Title/Abstract])) OR (fat free[Title/Abstract])) OR (low fat[Title/Abstract])) OR (fat restricted[Title/Abstract])) OR (fat-restricted[Title/Abstract])) OR (Diet, Fat-Restricted[MeSH Terms])) OR (Basic f[Title/Abstract])) OR (milupa[Title/Abstract])	27 818
9	Chylothorax[MeSH Terms]	3,366
10	chylothorax[Title/Abstract]	4,265
11	lymphorrhea[Title/Abstract]	378
12	((Chylothorax[MeSH Terms]) OR (chylothorax[Title/Abstract])) OR (lymphorrhea[Title/Abstract])	5,215
13	Abetalipoproteinemia[MeSH Terms]	604
14	Abetalipoproteinemia[Title/Abstract]	436
15	Bassen-Kornzweig Disease[Title/Abstract]	8
16	Bassen Kornzweig Disease[Title/Abstract]	8
17	Betalipoprotein Deficiency Diseases[Title/Abstract]	0
18	Bassen-Kornzweig Syndrome[Title/Abstract]	31
19	Disease, Betalipoprotein Deficiency[Title/Abstract]	0
20	(((((Abetalipoproteinemia[MeSH Terms]) OR (Abetalipoproteinemia[Title/Abstract])) OR (Bassen-Kornzweig Disease[Title/Abstract])) OR (Bassen Kornzweig Disease[Title/Abstract])) OR ((("betalipoprotein"[All Fields] OR "betalipoproteins"[All Fields]) AND "deficiency diseases"[Title/Abstract])) OR (Bassen-Kornzweig Syndrome[Title/Abstract])) OR (Disease, Betalipoprotein Deficiency[Title/Abstract])) OR ((("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields]) OR "diseases"[All Fields] OR "disease s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields]) AND "betalipoprotein deficiency"[Title/Abstract])	760
21	Hypercholesterolemia[Title/Abstract]	30,193
22	Hypercholesteremias[Title/Abstract]	2
23	Hypercholesteremia[Title/Abstract]	1,336
24	Hypercholesterolemia[MeSH Terms]	27,615
25	((Hypercholesterolemia[Title/Abstract]) OR (Hypercholesteremias[Title/Abstract])) OR (Hypercholesteremia[Title/Abstract]) OR (Hypercholesterolemia[MeSH Terms])	47,533
26	Hypertriglyceridemia[Title/Abstract]	13,760
27	Hypertriglyceridemias[Title/Abstract]	59
28	Hypertriglyceridemia[MeSH Terms]	8,140
29	((Hypertriglyceridemia[Title/Abstract]) OR (Hypertriglyceridemias[Title/Abstract])) OR (Hypertriglyceridemia[MeSH Terms])	17,514
30	Carnitine-Acylcarnitine Carrier Deficiency[Title/Abstract]	6

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
31	Carnitine Acylcarnitine Carrier Deficiency[Title/Abstract]	6
32	CACT Deficiency[Title/Abstract]	34
33	Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency[Title/Abstract]	74
34	Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency[Supplementary Concept]	15
35	CACT[Title/Abstract]	438
36	((((Carnitine-Acylcarnitine Carrier Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Acylcarnitine Carrier Deficiency[Title/Abstract])) OR (CACT Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency[Supplementary Concept])) OR (CACT[Title/Abstract])	498
37	Chylothorax, congenital[Supplementary Concept]	80
38	(((Chylothorax[MeSH Terms]) OR (chylothorax[Title/Abstract])) OR (lymphorrhoea[Title/Abstract])) OR (Chylothorax, congenital[Supplementary Concept])	5,215
39	lipoprotein lipase deficiency[Title/Abstract]	335
40	Hyperlipoproteinemia[Title/Abstract]	3,271
41	Chylomicronemia[Title/Abstract]	535
42	lpl deficiency[Title/Abstract]	260
43	Hyperlipoproteinemia Type I[MeSH Terms]	669
44	(((lipoprotein lipase deficiency[Title/Abstract]) OR (Hyperlipoproteinemia[Title/Abstract])) OR (Chylomicronemia[Title/Abstract])) OR (lpl deficiency[Title/Abstract])) OR (Hyperlipoproteinemia Type I[MeSH Terms])	4,364
45	((((((((((((Abetalipoproteinemia[MeSH Terms]) OR (Abetalipoproteinemia[Title/Abstract])) OR (Bassen-Kornzweig Disease[Title/Abstract])) OR (Bassen Kornzweig Disease[Title/Abstract])) OR (Betalipoprotein Deficiency Diseases[Title/Abstract])) OR (("betalipoprotein"[All Fields] OR "betalipoproteins"[All Fields]) AND "deficiency diseases"[Title/Abstract])) OR (Bassen-Kornzweig Syndrome[Title/Abstract])) OR (Disease, Betalipoprotein Deficiency[Title/Abstract])) OR (("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "diseases"[All Fields] OR "disease s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields]) AND "betalipoprotein deficiency"[Title/Abstract])) OR (((Hypercholesterolemia[Title/Abstract]) OR (Hypercholesteremias[Title/Abstract])) OR (Hypercholesteremia[Title/Abstract])) OR (Hypercholesterolemia[MeSH Terms])) OR (((Hypertriglyceridemia[Title/Abstract]) OR (Hypertriglyceridemias[Title/Abstract])) OR (Hypertriglyceridemia[MeSH Terms])) OR (((((Carnitine-Acylcarnitine Carrier Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Acylcarnitine Carrier Deficiency[Title/Abstract])) OR (CACT Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency[Supplementary Concept])) OR (CACT[Title/Abstract])) OR (((Chylothorax[MeSH Terms]) OR (chylothorax[Title/Abstract])) OR (lymphorrhoea[Title/Abstract])) OR (Chylothorax, congenital[Supplementary Concept])) OR (((lipoprotein lipase deficiency[Title/Abstract]) OR (Hyperlipoproteinemia[Title/Abstract])) OR (Chylomicronemia[Title/Abstract])) OR (lpl deficiency[Title/Abstract])) OR (Hyperlipoproteinemia Type I[MeSH Terms]))	71,147
46	((((((((((((Abetalipoproteinemia[MeSH Terms]) OR (Abetalipoproteinemia[Title/Abstract])) OR (Bassen-Kornzweig Disease[Title/Abstract])) OR (Bassen Kornzweig Disease[Title/Abstract])) OR (Betalipoprotein Deficiency Diseases[Title/Abstract])) OR (("betalipoprotein"[All Fields] OR "betalipoproteins"[All Fields]) AND "deficiency diseases"[Title/Abstract])) OR (Bassen-Kornzweig Syndrome[Title/Abstract])) OR (Disease, Betalipoprotein Deficiency[Title/Abstract])) OR (("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "diseases"[All Fields] OR "disease s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields]) AND "betalipoprotein deficiency"[Title/Abstract])) OR (((Hypercholesterolemia[Title/Abstract]) OR (Hypercholesteremias[Title/Abstract])) OR (Hypercholesteremia[Title/Abstract])) OR (Hypercholesterolemia[MeSH Terms])) OR (((Hypertriglyceridemia[Title/Abstract]) OR (Hypertriglyceridemias[Title/Abstract])) OR (Hypertriglyceridemia[MeSH Terms])) OR (((((Carnitine-Acylcarnitine Carrier Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Acylcarnitine Carrier Deficiency[Title/Abstract])) OR (CACT Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency[Supplementary Concept])) OR (CACT[Title/Abstract])) OR (((Chylothorax[MeSH Terms]) OR (chylothorax[Title/Abstract])) OR (lymphorrhoea[Title/Abstract])) OR (Chylothorax, congenital[Supplementary Concept])) OR (((lipoprotein lipase deficiency[Title/Abstract]) OR (Hyperlipoproteinemia[Title/Abstract])) OR (Chylomicronemia[Title/Abstract])) OR (lpl deficiency[Title/Abstract])) OR (Hyperlipoproteinemia Type I[MeSH Terms])) AND (((((((Diet, Fat-Restricted[Title/Abstract]) OR (Diet, Fat Restricted[Title/Abstract])) OR (fat free[Title/Abstract])) OR (low fat[Title/Abstract])) OR (fat restricted[Title/Abstract])) OR (fat-restricted[Title/Abstract])) OR (Diet, Fat-Restricted[MeSH Terms])) OR (Basic f[Title/Abstract])) OR (milupa[Title/Abstract]))	1,288
47	((((((((((((((((((((((((((((((((Infant[MeSH Terms]) OR (Child[MeSH Terms])) OR (Adolescent[MeSH Terms])) OR (Puberty[MeSH Terms])) OR (Pediatrics[MeSH Terms])) OR (Schools[MeSH Terms])) OR (Infant*[Title/Abstract])) OR (infancy[Title/Abstract])) OR (Newborn*[Title/Abstract])) OR	4,560,890

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
11	(Hypercholesterolemia or Hypercholesteremias or Hypercholesteremia).ab,kw,ti.	45 318
12	exp hypercholesterolemia/	85 593
13	11 or 12	94 291
14	(Hypertriglyceridemia or Hypertriglyceridemias).ab,kw,ti.	20 775
15	exp hypertriglyceridemia/	34 651
16	14 or 15	39 144
17	(lipoprotein lipase deficiency or Hyperlipoproteinemia or Chylomicronemia or Hyperlipoproteinemia Type I or lpl deficiency).ab,kw,ti.	4 155
18	exp hyperlipoproteinemia type 1/	1 285
19	17 or 18	4 680
20	(Carnitine-Acylcarnitine Carrier Deficiency or Carnitine Acylcarnitine Carrier Deficiency or CACT Deficiency or Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency or CACT).ab,kw,ti.	486
21	exp carnitine acyltransferase/	235
22	20 or 21	703
23	7 or 10 or 13 or 16 or 19 or 22	137 264
24	4 and 23	2 501
25	(Infant or infan* or newborn or newborn* or new-born* or baby or baby* or babies or neonat* or perinat* or postnat* or child or child* or schoolchild* or schoolchild or school child or school child* or kid or kids or toddler* or adolescent or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors or minors* or underag* or under ag* or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or puber* or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatrics or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or schools or nursery school* or preschool* or pre school* or primary school* or secondary school* or elementary school* or elementary school or high school* or highschool* or school age or schoolage or school age* or schoolage* or infancy or schools, nursery or infant, newborn).ab,kw,ti.	3 876 849
26	24 and 25	575
27	2021-2024	125

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazań: deficyt CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Basic f OR milupa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	758
#2	MeSH descriptor: [Diet, Fat-Restricted] explode all trees	1 224
#3	(Diet, Fat Restricted OR Diet, Fat Restricted OR Diet, fat free OR Diet, low fat):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10 569
#4	#1 or #2 or #3	11 320
#5	(Chylothorax, congenital OR chylothorax OR lymphorrhea):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	181
#6	MeSH descriptor: [Chylothorax] explode all trees	14
#7	#5 or #6	181
#8	(Carnitine-Acylcarnitine Carrier Deficiency or Carnitine Acylcarnitine Carrier Deficiency or CACT Deficiency or Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency or CACT):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	157
#9	(Abetalipoproteinemia or Bassen Kornzweig Disease or Betalipoprotein Deficiency Disease or Bassen Kornzweig Syndrome or Disease, Betalipoprotein Deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#10	MeSH descriptor: [Abetalipoproteinemia] explode all trees	4
#11	#9 or #10	6
#12	(Hypercholesterolemia or Hypercholesteremias or Hypercholesteremia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8749
#13	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	4279

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
14	Vlcad-H[Title/Abstract]	0
15	Vlcad-C[Title/Abstract]	1
16	Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract]	40
17	Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract]	40
18	Acyl-Coa Dehydrogenase Very Long Chain Deficiency[Title/Abstract]	1
19	Acyl-CoA Dehydrogenase, Very Long-Chain, Deficiency of Acadvl[Title/Abstract]	63
20	Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]	225
21	Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[MeSH Terms]	0
22	vlcad[MeSH Terms]	631
23	VLCAD[Title/Abstract]	355
24	((((((((((((Pearson Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract]) OR (Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization[Title/Abstract] AND exocrine pancreatic dysfunction[Title/Abstract])) OR (((("sideroblastic anaemia"[All Fields] OR "anemia, sideroblastic"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "sideroblastic"[All Fields]) OR "sideroblastic anemia"[All Fields] OR ("sideroblastic"[All Fields] AND "anemia"[All Fields])) AND ("bone marrow"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields]) OR "bone marrow"[All Fields] OR "marrow"[All Fields] OR "cucurbita"[MeSH Terms] OR "cucurbita"[All Fields] OR "marrows"[All Fields] OR "marrow s"[All Fields])) AND "cell vacuolization"[Title/Abstract] AND "exocrine pancreatic dysfunction"[Title/Abstract])) OR (Pearson's marrow-pancreas syndrome[Title/Abstract])) OR (Pearson syndrome[Title/Abstract])) OR (Vlcad-H[Title/Abstract]) OR (Vlcad-H[Title/Abstract]) OR (Vlcad-C[Title/Abstract]) OR (Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Acyl-Coa Dehydrogenase Very Long Chain Deficiency[Title/Abstract]) OR (Acyl-CoA Dehydrogenase, Very Long-Chain, Deficiency of Acadvl[Title/Abstract]) OR (Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[MeSH Terms]) OR (Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[MeSH Terms]) OR (vlcad[MeSH Terms]) OR (VLCAD[Title/Abstract])	976
25	((((((((((((Pearson Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract]) OR (Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization[Title/Abstract] AND exocrine pancreatic dysfunction[Title/Abstract])) OR (((("sideroblastic anaemia"[All Fields] OR "anemia, sideroblastic"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "sideroblastic"[All Fields]) OR "sideroblastic anemia"[All Fields] OR ("sideroblastic"[All Fields] AND "anemia"[All Fields])) AND ("bone marrow"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields]) OR "bone marrow"[All Fields] OR "marrow"[All Fields] OR "cucurbita"[MeSH Terms] OR "cucurbita"[All Fields] OR "marrows"[All Fields] OR "marrow s"[All Fields])) AND "cell vacuolization"[Title/Abstract] AND "exocrine pancreatic dysfunction"[Title/Abstract])) OR (Pearson's marrow-pancreas syndrome[Title/Abstract])) OR (Pearson syndrome[Title/Abstract]) OR (Vlcad-H[Title/Abstract]) OR (Vlcad-H[Title/Abstract]) OR (Vlcad-C[Title/Abstract]) OR (Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Acyl-Coa Dehydrogenase Very Long Chain Deficiency[Title/Abstract]) OR (Acyl-CoA Dehydrogenase, Very Long-Chain, Deficiency of Acadvl[Title/Abstract]) OR (Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[MeSH Terms]) OR (Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[MeSH Terms]) OR (vlcad[MeSH Terms]) OR (VLCAD[Title/Abstract]) AND (((((((Diet, Fat-Restricted[Title/Abstract]) OR (Diet, Fat Restricted[Title/Abstract]) OR (fat free[Title/Abstract]) OR (low fat[Title/Abstract]) OR (fat restricted[Title/Abstract]) OR (fat-restricted[Title/Abstract]) OR (Diet, Fat-Restricted[MeSH Terms]) OR (Basic f[Title/Abstract]) OR (milupa[Title/Abstract]))	24
26	((((((((((((Pearson Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract]) OR (Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization[Title/Abstract] AND exocrine pancreatic dysfunction[Title/Abstract])) OR (((("sideroblastic anaemia"[All Fields] OR "anemia, sideroblastic"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "sideroblastic"[All Fields]) OR "sideroblastic anemia"[All Fields] OR ("sideroblastic"[All Fields] AND "anemia"[All Fields])) AND ("bone marrow"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields]) OR "bone marrow"[All Fields] OR "marrow"[All Fields] OR "cucurbita"[MeSH Terms] OR "cucurbita"[All Fields] OR "marrows"[All Fields] OR "marrow s"[All Fields])) AND "cell vacuolization"[Title/Abstract] AND "exocrine pancreatic dysfunction"[Title/Abstract])) OR (Pearson's marrow-pancreas syndrome[Title/Abstract]) OR (Pearson syndrome[Title/Abstract]) OR (Vlcad-H[Title/Abstract]) OR (Vlcad-H[Title/Abstract]) OR (Vlcad-C[Title/Abstract]) OR (Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Acyl-Coa Dehydrogenase Very Long Chain Deficiency[Title/Abstract]) OR (Acyl-CoA Dehydrogenase, Very Long-Chain, Deficiency of Acadvl[Title/Abstract]) OR (Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[MeSH Terms]) OR (Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency[MeSH Terms]) OR (vlcad[MeSH Terms]) OR (VLCAD[Title/Abstract]) AND (((((((Diet, Fat-Restricted[Title/Abstract]) OR (Diet, Fat Restricted[Title/Abstract]) OR (fat free[Title/Abstract]) OR (low fat[Title/Abstract]) OR (fat restricted[Title/Abstract]) OR (fat-restricted[Title/Abstract]) OR (Diet, Fat-Restricted[MeSH Terms]) OR (Basic f[Title/Abstract]) OR (milupa[Title/Abstract])) AND (((((((Infant[MeSH Terms]) OR (Child[MeSH Terms]) OR (Adolescent[MeSH	10

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Terms)) OR (Puberty[MeSH Terms]) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR (Schools[MeSH Terms]) OR (Infant*[Title/Abstract]) OR (infancy[Title/Abstract]) OR (Newborn*[Title/Abstract]) OR (Baby*[Title/Abstract]) OR (Babies[Title/Abstract]) OR (Neonat*[Title/Abstract]) OR (Preterm*[Title/Abstract]) OR (Prematur*[Title/Abstract]) OR (Postmatur[Title/Abstract]) OR (Postmatur[Title/Abstract]) OR (Child*[Title/Abstract]) OR (Schoolchild*[Title/Abstract]) OR (School age*[Title/Abstract]) OR (Preschool*[Title/Abstract]) OR (Kid[Title/Abstract]) OR (kids[Title/Abstract]) OR (Toddler*[Title/Abstract]) OR (Adoles*[Title/Abstract]) OR (Teen*[Title/Abstract]) OR (Boy*[Title/Abstract]) OR (Girl*[Title/Abstract]) OR (Minors[MeSH Terms]) OR (Minors[Title/Abstract]) OR (Pubert*[Title/Abstract]) OR (Pubescen*[Title/Abstract]) OR (Prepubescen[Title/Abstract]) OR (Prepubescen[Title/Abstract]) OR (Paediatric*[Title/Abstract]) OR (Peadiatric*[Title/Abstract]) OR (Nursery school*[Title/Abstract]) OR (Kindergar[Title/Abstract]) OR (Kindergar[Title/Abstract]) OR (Primary school*[Title/Abstract]) OR (Secondary school*[Title/Abstract]) OR (Elementary school*[Title/Abstract]) OR (High school*[Title/Abstract]) OR (Highschool*[Title/Abstract])	

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania deficyt VLCAD (data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2024 r.).

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(Diet, Fat-Restricted or Fat Restricted or fat free or low fat or fat restricted or fat-restricted).ab,kw,ti.	33 614
2	(milupa or basic f).ab,kw,ti.	57
3	exp low fat diet/	12 582
4	1 or 2 or 3	38 908
5	(Infant or infan* or newborn or newborn* or new-born* or baby or baby* or babies or neonat* or perinat* or postnat* or child or child* or schoolchild* or schoolchild or school child or school child* or kid or kids or toddler* or adolescent or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors or minors* or underag* or under ag* or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or puber* or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatrics or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or schools or nursery school* or preschool* or pre school* or primary school* or secondary school* or elementary school* or elementary school or high school* or highschool* or school age or schoolage or school age* or schoolage* or infancy or schools, nursery or infant, newborn).ab,kw,ti.	3 876 849
6	Pearson Marrow-Pancreas Syndrome.ab,kw,ti.	46
7	(Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction).ab,kw,ti.	0
8	Pearson's marrow-pancreas syndrome.ab,kw,ti.	18
9	Pearson syndrome.ab,kw,ti.	218
10	Vlcad-H.ab,kw,ti.	0
11	Vlcad-C.ab,kw,ti.	1
12	Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency.ab,kw,ti.	49
13	Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency.ab,kw,ti.	49
14	Acyl-Coa Dehydrogenase Very Long Chain Deficiency.ab,kw,ti.	1
15	Acyl-CoA Dehydrogenase, Very Long-Chain, Deficiency of Acadvl.ab,kw,ti.	0
16	Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.ab,kw,ti.	309
17	exp very long chain fatty acid/	2 486
18	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	612
19	17 or 18	3 075
20	4 and 19	42
21	5 and 20	26

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania deficyt VLCAD (data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2024 r.).

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Basic f OR milupa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	758
#2	MeSH descriptor: [Diet, Fat-Restricted] explode all trees	1 224
#3	(Diet, Fat Restricted OR Diet, Fat Restricted OR Diet, fat free OR Diet, low fat):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10 569

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	#1 or #2 or #3	11 320
#5	Infant OR infan* OR newborn OR newborn* OR new-born* OR baby OR baby* OR babies OR neonat* OR perinat* OR postnat* OR child OR child* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child OR school child* OR kid OR kids OR toddler* OR adolescent OR adoles* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR minors* OR underag* OR under ag* OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puberty OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepuberty* OR pediatrics OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR schools OR nursery school* OR preschool* OR pre school* OR primary school* OR secondary school* OR elementary school* OR elementary school OR high school* OR highschool* OR school age OR schoolage OR school age* OR schoolage* OR infancy OR schools, nursery OR infant, newborn	568 667
#6	Pearson Marrow-Pancreas Syndrome	1
#7	Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction	0
#8	Pearson's marrow-pancreas syndrome	1
#9	Pearson syndrome	543
#10	Vlcad-H	0
#11	Vlcad-C	0
#12	Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency	3
#13	Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency	3
#14	Acyl-Coa Dehydrogenase Very Long Chain Deficiency	1
#15	Acyl-CoA Dehydrogenase, Very Long-Chain, Deficiency of Acadvl	0
#16	Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	1
#17	MeSH descriptor: [Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain] explode all trees	7
#18	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	551
#19	#4 and #18	17
#20	#5 and #19	12