



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

## **Cholesterol Module**

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

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: WS.4211.9.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4211.4.2021)

Data ukończenia: 8 maja 2024 r.

## Wykaz skrótów

<b>ABC-C</b>	lista kontrolna (kwestionariusz) nieprawidłowego zachowania u dzieci (ang. <i>Aberrant Behaviour Checklist in children</i> )
<b>ADHD</b>	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>attention deficit hyperactivity disorder</i> )
<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AMSTAR 2</b>	Narzędzie oceny wiarygodności metodologicznej przeglądów systematycznych (ang. <i>A Measurement Tool to Assess systematic Reviews</i> )
<b>ASD</b>	zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. <i>Autism Spectrum Disorder</i> )
<b>CONTACT</b>	organizacja "Kontakt dla Rodzin z Dziećmi z Niepełnosprawnością" (ang. <i>Contact for Families with Disabled Children</i> )
<b>DHCR7</b>	reduktaza 7-dehydrocholesterolowa (ang. <i>7-Dehydrocholesterol reductase</i> )
<b>GTND</b>	Badania genetyczne w zaburzeniach rozwojowych (ang. <i>Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders</i> )
<b>ITS</b>	przerywany schemat szeregów czasowych (ang. <i>interrupted-time-series</i> )
<b>NORD</b>	Krajowa Organizacja ds. Chorób Rzadkich (ang. <i>National Organization for Rare Disorders</i> )
<b>nRCT</b>	kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji (ang. <i>non-randomized clinical trials</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>QoL</b>	jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
<b>RCT</b>	kontrolowane badania kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trials</i> )
<b>RoB</b>	ang. <i>Cochrane Risk of Bias Tools for randomized trials</i>
<b>ROBINS-I</b>	ang. <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i>
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i> )
<b>SIDS</b>	zespół nagłej śmierci łóżeczkowej (ang. <i>Sudden Infant Death Syndrome</i> )
<b>SLOS</b>	zespół Smitha-Lemliego-Opitza (ang. <i>Smith-Lemli-Opitz Syndrome</i> )
<b>SOID</b>	System Obsługi Importu Docelowego
<b>ZSMOPL</b>	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi
<b>7-DHC</b>	7-dehydrocholesterol
<b>8-DHC</b>	8-dehydrocholesterol

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

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

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

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

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

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem zdrowotny .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Oceniana interwencja i alternatywne technologie medyczne.....</b>	<b>8</b>
3.1. Oceniana technologia.....	8
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	8
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	10
<b>4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej .....</b>	<b>12</b>
4.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego .....	12
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	15
<b>5. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>17</b>
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	17
5.2. Opis badań włączonych do analizy .....	18
5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	21
5.4. Podsumowanie .....	26
<b>6. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>29</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>30</b>
<b>8. Podsumowanie .....</b>	<b>31</b>
<b>9. Źródła.....</b>	<b>34</b>
<b>10. Załączniki.....</b>	<b>36</b>
10.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	36
10.2. Podsumowanie ryzyka błędu dla badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego Ballout 2022 .....	38
10.3. Ocena wiarygodności metodologicznej przeglądu systematycznego Ballout 2022 w skali AMSTAR 2 .....	40
10.4. Szczegółowe wyniki przeglądu systematycznego Ballout 2022 .....	44

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 20 marca 2024 r., znak PLD.45341.213.2024.2.KB (data wpływu do AOTMiT: 21.03.2024 r.), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności dalszego wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Cholesterol Module, proszek, puszka 450 g,

we wskazaniu: zespół Smitha-Lemliego-Opitza.

Wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2023 r. poz. 1448, z późn. zm.).

W związku z tym, że środek Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza sprowadzany w ramach importu docelowego był już przedmiotem oceny Agencji, niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr AOTM-DS-431-16/2013, OT.4311.13.2017 oraz OT.4211.4.2021. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 70/2014, 165/2017, 24/2021 oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa nr 61/2014, 92/2017, 24/2021 (odpowiednie nr zleceń w BIP 263/2013, 190/2017, 9/2021) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza.

Szczegóły dotyczące dotychczasowego postępowania administracyjnego w Polsce z ocenianą technologią przedstawiono w Rozdziale 3.2.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację poprzednich opracowań w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania, oraz
- istnienia nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

### Dodatkowe informacje przekazane w zleceniu Ministra Zdrowia

W ramach pisma zlecającego (znak PLD.45341.213.2024.2.KB) przekazano dodatkowe informacje:

- w przedmiotowym wskazaniu w 2023 roku w ramach importu docelowego wydano 25 zgód na refundację ww. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dla 20 pacjentów na łączną liczbę 565 opakowań (na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID));
- cena ww. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wynosi 1333,97 zł za 1 puszkę 450 g (szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową – dane nt. ceny śspz pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2024 r.).

## 2. Problem zdrowotny

Poniżej przedstawiono opis problemu zdrowotnego, na podstawie opracowania OT.4311.13.2017.

### Definicja

Zespół Smith-Lemli-Opitza (SLOS) jest wrodzoną chorobą metaboliczną uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Powodem choroby są wysokie poziomy prekursorów cholesterolu 7-dehydrocholesterolu (DHCR7) oraz 8-dehydrocholesterolu (DHCR8) prowadzące do zaburzeń jego syntezy. W SLOS dochodzi do gromadzenia się 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) w tkankach całego organizmu. Niedobór cholesterolu z kolei powoduje występowanie szeregu zaburzeń rozwojowych u płodu, a w skrajnych przypadkach nawet do jego obumarcia.

### Obraz kliniczny

Zespół Smitha-Lemliego-Opitza charakteryzuje duża zmienność obrazu klinicznego. W zależności od zaawansowania choroby możemy wyróżnić postać łagodną, klasyczną i ciężką. W postaci łagodnej, charakteryzującej się prawidłowym poziomem cholesterolu na pierwszy plan wysuwają się niewielkiego stopnia nieprawidłowości w wyglądzie twarzy (małożuchwie, hyloteloryzm, opadanie powiek, małogłowie), pojedyncze wady rozwojowe jak syndaktylia 2. i 3. palca stóp, a także zaburzenia odżywiania, słaby przyrost masy ciała, umiarkowane opóźnienie rozwoju psychomotorycznego. Do postaci klasycznej dołączają wady rozwojowe narządów wewnętrznych (serca, nerek, przewodu pokarmowego) przy niskim stężeniu cholesterolu. Ponadto obserwuje się zaburzenia zachowania (cechy autystyczne, auto- i alloagresję, zaburzenia snu). W postaci pośredniej i ciężkiej często występują powikłania ze strony centralnego układu nerwowego i narządów wewnętrznych, zagrażające utratą życia już w okresie noworodkowym. Pomimo tak różnorodnego obrazu klinicznego istnieją pewne cechy wspólne dla całej grupy chorych. Jest to przede wszystkim opóźnienie rozwoju psychoruchowego z towarzyszącą niepełnosprawnością intelektualną.

### Epidemiologia

Dane dotyczące częstości zespołu SLO są bardzo rozbieżne. Na świecie choroba występuje z częstością ok. 1:20 000 do 1:60 000, jednak badania populacyjne prowadzone w Europie Środkowej, m.in. w Czechach i Słowacji, wskazują na znacznie częstsze jego występowanie (ok. 1:10 000).

Przeprowadzone w Zakładzie Genetyki Medycznej IP-CZD badania przesiewowe wykazały, że częstość nosicielstwa wszystkich mutacji wywołujących zespół SLO w populacji polskiej wynosi od 1 na 26 do 1 na 32, natomiast częstość homozygot - od 1 na 2 646 do 1 na 4 065. Badania te należą do trzech tego typu badań na świecie i uzupełniają dane dotyczące nosicielstwa i częstości choroby uzyskiwane w skali globalnej. Wysoki współczynnik nosicielstwa (3,14%-3,89%) pozwala przypuszczać, SLO stwierdzanych w Polsce jest znacznie niższa od oczekiwanej ich liczby i pozostaje w jawnej sprzeczności z danymi uzyskanymi z badań nad częstością nosicielstwa mutacji w genie DHCR7 w populacji polskiej.

### Diagnostyka

Z uwagi na złożony i nie do końca charakterystyczny obraz kliniczny zespołu SLO, nieocenione znaczenie w jego diagnozowaniu mają badania laboratoryjne –zarówno biochemiczne (takie jak oznaczenie stężenia cholesterolu oraz 7- i 8 -dehydrocholesteroli w surowicy krwi z zastosowaniem techniki GC/MS) jak i molekularne (poszukiwania mutacji w genie DHCR7, głównie w DNA izolowanym z limfocytów krwi obwodowej). Na podstawie wyników badań biochemicznych notuje się istnienie zależności między postacią choroby (tj. ciężkością stanu klinicznego) a stężeniem cholesterolu i jego prekursorów. W grupie polskich chorych stwierdzono znamiennej statystycznie korelację w odniesieniu do stężenia cholesterolu, jak i 7-DHC analizowanych w surowicy krwi. Jest jednak pewna liczba chorych (wg danych literaturowych ok. 10%), u których stężenie cholesterolu jest prawidłowe, natomiast stężenie 7- i 8-DHC tylko nieznacznie podwyższone. Prezentują przy tym jedynie dyskretne nieprawidłowości fenotypowe, przez co mogą zostać pominięci przy diagnostyce zespołu SLO. W tych przypadkach można posłużyć się diagnostyką molekularną, która pozwala definitywnie zweryfikować rozpoznanie. Mimo prowadzonych analiz, nie udało się jak dotąd ustalić korelacji między genotypem a fenotypem choroby.

### Leczenie

Zespół Smitha-Lemliego-Opitza jest chorobą nieuleczalną. Leczenie, którego celem jest złagodzenie objawów choroby i poprawa komfortu życia, polega głównie na rehabilitacji. Bardzo ważnym jej elementem jest gimnastyka mięśni odpowiedzialnych za żucie, ponieważ osoby cierpiące na SLOS mają problemy z przyjmowaniem pokarmów.

Leczenie dietetyczne. Już od roku 1993, kiedy zidentyfikowano podłoże biochemiczne tego zaburzenia, prowadzone są kolejne próby normalizacji zaburzeń stosunku cholesterolu do jego prekursorów poprzez stosowanie diety bogatej w cholesterol. Efekt tej terapii jest różny i dotąd nie ma jednoznacznej opinii na temat jej efektywności, aczkolwiek coraz częściej podkreśla się brak poprawy klinicznej w obiektywnych testach. Podobne niejednoznaczne wyniki uzyskano wśród polskich pacjentów, u których stosowano dietę bogatocholesterolową. Pomimo uzyskania poprawy w analizowanych parametrach antropometrycznych (głównie u pacjentów najmłodszych), wykładniki biochemiczne choroby nie u wszystkich uległy normalizacji, a ocena psychologiczna i neurologiczna nie wykazały istotnego przyspieszenia tempa rozwoju.

W światowych ośrodkach, zajmujących się diagnostyką i leczeniem chorych z zespołem SLO, suplementacja cholesterolu jest zalecana i rozważana w przypadku wszystkich chorych. Może ona bowiem prowadzić do poprawy klinicznej przy minimalnych skutkach ubocznych. Szacowane dzienne zapotrzebowanie na cholesterol przyjmowany w diecie jest zależne od wieku i wynosi: ok. 30–40 mg/kg mc/d w okresie niemowlęcym, po czym spada do ok. 10 mg/kg mc/d u osób dorosłych. Dawki stosowane w suplementacji u chorych z zespołem SLO wynoszą od 50 do 100, a nawet 300 mg/kg mc/d cholesterolu, zarówno w naturalnej postaci (żółtka jaj, śmietana, wątroba, czerwone mięso), jak i cholesterolu oczyszczonego w postaci proszku czy listków. Czysta forma cholesterolu jest jednak znacznie wygodniejsza, tak ze względów medycznych – precyzyjne określenie i modyfikacja dawek, jak i praktycznych – dieta bogatocholesterolowa z czasem staje się monotonna, a przyjmowanie właściwych dawek, z powodu ogromnych trudności z karmieniem, ulewań, wymiotów, jest tym trudniejsze.

[Źródło: opracowanie OT.4311.13.2017]

### 3. Oceniana interwencja i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1. Oceniana technologia

Tabela 1. Opis ocenianej technologii medycznej

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, moc, rodzaj i wielkość opakowania</b>	Cholesterol Module, puszka 450 g; Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego. Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w stanach wymagających źródła egzogenego cholesterolu, np.: Zespół Smitha-Lemliego-Opitza. Nadaje się do użytku od urodzenia.
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Zalecana dawka Cholesterolu Module zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. Powinna być ustalana przez lekarza lub dietetyka oraz opierać się na stężeniu cholesterolu i jego metabolitów w surowicy. Rozpuścić przepisaną ilość produktu w celu utworzenia pasty i dodać do napoju lub posiłku. Zalecana dawka wynosi 100 mg na kilogram masy ciała na dzień. Waga miarki: 1 płaska miarka dostarcza 5,9 g proszku. Po otwarciu zużyć w ciągu 4 tygodni.
<b>Przeciwwskazania</b>	-
<b>Preparat sierocy (TAK/NIE)</b>	Nie dotyczy

Źródło: na podstawie <https://akademianutricia.pl/pdf/produkty/metaboliki/CHOLESTEROLMODULE.pdf> oraz <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/cholesterol-module>

#### 3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt Cholesterol Module był już 3-krotnie przedmiotem oceny Agencji w przedmiotowym wskazaniu.

W ramach wszystkich dotychczasowych ocen (2014 r., 2017 r., 2021 r.) zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji przyjęli **pozytywne stanowiska/rekomendacje** w sprawie wydawanie zgody na refundację produktu Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza, w ramach importu docelowego.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<b>Zlecenie 263/2013</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.</b>	<b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne</b> wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module (Dieta eliminacyjna), proszek, 450g we wskazaniu: Zespół Smitha-Lemliego-Opitza. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Brak jest technologii alternatywnych mogących zastąpić stosowanie Cholesterolu Module w Zespole Smitha-Lemliego-Opitza. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę przypadków tej wady i pozytywne opinie ekspertów Rada Przejrzystości wnioskuje jak wyżej.
<b>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 61/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.</b>	<b>Prezes Agencji rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Cholesterol Module (Dieta eliminacyjna), proszek, 450 g, we wskazaniu Zespół Smitha-Lemliego-Opitza. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Cholesterol Module (Dieta eliminacyjna), proszek, 450 g, we wskazaniu Zespół Smitha - Lemliego – Opitza. Brak jest technologii alternatywnych mogących zastąpić stosowanie Cholesterolu Module w Zespole Smitha-Lemliego-Opitza. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę przypadków tej wady i pozytywne opinie ekspertów zasadnym jest finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych.



Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<b>Zlecenie 190/2017</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 165/2017 z dnia 27 grudnia 2017 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module, proszek, puszka à 450 g, we wskazaniu: zespół Smith – Lemli – Opitz (SLOZ).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zespół Smitha-Lemliego-Opitza (SLO) jest wrodzoną chorobą metaboliczną. Powodem choroby są wysokie stężenia prekursorów cholesterolu we krwi, co prowadzi do zaburzeń jego syntezy (niedobór cholesterolu, gromadzenie 7-dehydrocholesterolu). Zespół charakteryzuje duża zmienność obrazu klinicznego. Cechą wspólną dla całej grupy chorych jest opóźnienie rozwoju psychoruchowego z towarzyszącą niepełnosprawnością intelektualną. Częstość występowania w Europie Środkowej wynosi ok. 1:10 000.</p> <p>Jest to choroba nieuleczalna. Celem leczenia jest łagodzenie objawów choroby i poprawa komfortu życia. Jego elementami jest leczenie dietetyczne (suplementacja cholesterolu) i rehabilitacja. Nie ma leczenia przyczynowego, brak jest też innych refundowanych technologii mogących zastąpić Cholesterol Module.</p> <p>Nie przeprowadzono kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność suplementacji cholesterolu, z dobrze określonymi punktami końcowymi, pozwalającymi na obiektywną ocenę wpływu na zdrowie, rozwój i zachowania chorych.</p> <p>Jedynym badaniem RCT z podwójnym zaślepieniem było badanie Wassif 2017, w którym oceniano stosowanie simwastatyny vs. placebo u chorych z łagodną postacią zespołu SLO stosujących suplementację cholesterolu. Wyniki badania dotyczyły 20 pacjentów. W odniesieniu do parametrów antropometrycznych (przyrost masy ciała i wzrostu) nie uzyskano istotności statystycznej wyników. W grupie stosującej simwastatynę osiągnięto większy spadek stężenia dehydrocholesterolu w stosunku do całkowitego stężenia cholesterolu w osoczu w porównaniu do grupy stosującej placebo. W badaniu oceny behawioralnej nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny według skali CGI-I, a odnotowano poprawę wyniku w zakresie drażliwości ocenianej skalą ABC-C.</p> <p>Stosowanie leczenia cholesterolom – ze względu na etiologię choroby – ma uzasadnienie medyczne, jednak jest ono prawdopodobnie ograniczone poprzez niezdolność cholesterolu do przekroczenia bariery krew-mózg. Obserwowane wyniki suplementacji cholesterolu nie są spektakularne, ale brak jest metod skuteczniejszych. Efekt tego leczenia jest różny i nie ma jednoznacznych opinii na jego temat.</p> <p>Na przykład lecząc polskich pacjentów dietą bogatą cholesterolową uzyskiwano poprawę parametrów antropometrycznych (głównie u najmłodszych chorych), wykładniki biochemiczne choroby nie u wszystkich uległy normalizacji, a ocena psychologiczna i neurologiczna nie wykazały istotnego przyspieszenia rozwoju.</p> <p>Odnaleziono jeden przegląd (Svoboda 2012), dwa badania kliniczne (Chan 2009, Lin 2005) oraz 2 opisy przypadków. Przegląd piśmiennictwa i opinii ekspertów dotyczył stosowanego leczenia zespołu SLO (m.in. dieta cholesterolowa, statyny, suplementacja solami żółciowymi). Wskazano, że podstawową terapią jest suplementacja cholesterolu.</p> <p>Badanie Chan 2009 było nierandomizowanym badaniem eksperymentalnym oceniającym wpływ diety bogatej w cholesterol na jego syntezę, w porównaniu z dietą niskocholesterolową oraz terapii simwastatyną w połączeniu z suplementacją cholesterolu. Zdaniem badaczy suplementacja cholesterolu łącznie z podawaniem statyny jest uzasadniona.</p> <p>Badanie Lin 2005 polegało na porównaniu wchłaniania cholesterolu ze źródeł naturalnych (żółtko jaj) i cholesterolu krystalicznego. Różnica nie była istotna statystycznie.</p> <p>Opis przypadku Szabo 2010 - podawanie pacjentowi simwastatyny i cholesterolu zmniejszyło poziom agresji chorego, trudności w zasypianiu i poprawiało funkcje adaptacyjne. Leki były dobrze tolerowane.</p> <p>Opis przypadku Azurdia 2001 - po 6 miesiącach terapii stwierdzono zmniejszenie poziomu agresji i zwiększenie świadomości. Nie obserwowano efektów fotowrażliwości w okresie letnim.</p> <p>Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną – Canadian Paediatric Surveillance Program z 2001 r., która dotyczy pozytywnych skutków suplementacji cholesterolu u chorych z zespołem SLO (zmniejszenie częstości infekcji, przyspieszenie rozwoju somatycznego, poprawa snu, zmniejszenie zachowań autystycznych, zmniejszenie drażliwości, nadpobudliwości, incydentów samookaleczeń). Nie opisywano niepożądanych działań suplementacji.</p> <p>Eksperti wyrazili pozytywne opinie odnośnie finansowania środka Cholesterol Module, zwracając uwagę na pozytywny wpływ suplementacji cholesterolu, brak standardowych schematów leczenia, brak celowanych technologii terapeutycznych i niewielką liczbę pacjentów.</p> <p>W światowych ośrodkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem chorych z zespołem SLO zaleca się suplementację cholesterolu i rozważa się ją w odniesieniu do wszystkich pacjentów.</p> <p>Czysta forma cholesterolu jest wygodniejsza w stosowaniu ze względu na możliwość precyzyjnego określenia potrzebnych dawek i trudności w podawaniu naturalnej diety bogatocholesterolowej (trudności z połykaniem u chorych).</p> <p>Ze względu na małą liczbę chorych ewentualna decyzja o refundacji środka Cholesterol Module nie pociągnie za sobą wysokich wydatków ze strony płatnika publicznego.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 92/2017 z dnia 29 grudnia 2017 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację leku Cholesterol Module proszek, puszką à 450 g, we wskazaniu Zespół Smitha - Lemliego - Opitza.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych.</p> <p>Prezes Agencji podtrzymuje swoje stanowisko przedstawione w rekomendacji nr 61/2014 z dnia 25 lutego 2014 roku dotyczącego wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Cholesterol Module.</p> <p>Analiza kliniczna charakteryzuje się ograniczeniami wynikającymi z jakości włączonych badań (badania eksperymentalne, opisy przypadków). Jednak wyniki włączonych publikacji wskazują, na możliwe korzyści stosowania cholesterolu w proszku w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Opinie ekspertów wskazują oraz odnalezione wytyczne kliniczne uznają za zasadne stosowanie wnioskowanej technologii w zespole Smitha - Lemliego - Opitza. Ekspersi podkreślają, że jest to jedyna dostępna technologia umożliwiająca podawanie cholesterolu w proszku, co jest korzystniejsze, niż uzupełnianie cholesterolu poprzez dietę bogatą w cholesterol, ponieważ umożliwia precyzyjne dobranie dawki.</p>
<b>Zlecenie 9/2021</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2021 z dnia 23 lutego 2021 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne</b> wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module, proszek, puszką à 450 g we wskazaniu: Zespół Smitha - Lemliego - Opitza.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p><u>Problem decyzyjny:</u> Leczenie Zespołu Smitha - Lemliego - Opitza polega między innymi na suplementacji cholesterolu. Środek spożywczy Cholesterol Module był już opiniowany w tym wskazaniu. Stanowiska Rady Przejrzystości nr 70/2014, 165/2017 oraz Rekomendacje Prezesa nr 61/2014 i 92/2017 (nr porządkowe BIP Agencji 263/2013 i 190/2017) były pozytywne.</p> <p><u>Dowody naukowe:</u> Nowe doniesienia naukowe, w postaci trzech publikacji będące opisami przypadków nie wpłynęły w sposób istotny na dotychczasową praktykę postępowania dotyczącą suplementacji cholesterolu (rozważane jest dodatkowe stosowanie statyn, jednak ilość dowodów potwierdzających ich skuteczność jest jeszcze niewystarczająca).</p> <p><u>Problem ekonomiczny:</u> Koszt opakowań leku jest umiarkowanie wysoki jednak ze względu na rzadkie występowanie Zespołu wpływ na budżet płatnika publicznego jest niewielki.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u> Pozytywna decyzja stanowi kontynuację poprzednio przyjętych pozytywnych stanowisk Rady i Prezesa AOTMiT, wobec braku dowodów klinicznych mających wpłynąć na jej zmianę.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 24/2021 z dnia 4 marca 2021 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.)</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza.</p> <p>Technologia lekowa będąca przedmiotem niniejszej rekomendacji była już dwukrotnie poddawana ocenie Agencji (zakończona rekomendacją Prezesa Agencji w 2014 i 2017 r., odpowiednio Rekomendacja nr 61/2014 oraz Rekomendacja nr 92/2017). Ówczesne oceny pozytywnie odniosły się do wydawania zgód na refundację Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza.</p> <p>Wzięto także pod uwagę, że odnalezione po dacie poprzedniego przeszukiwania baz informacji medycznej, publikacje uwzględniające opisy przypadków, wskazują na korzystny wpływ suplementacji cholesterolu na przebieg choroby. Opinie ekspertów klinicznych oraz odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na suplementację cholesterolu jako rutynowe postępowanie w leczeniu zespołu Smitha-Lemliego-Opitza. Ekspersi w ramach poprzednich ocen wskazywali, że oceniana technologia jest jedyną dostępną technologią umożliwiającą podawanie cholesterolu w proszku, co jest korzystniejsze, niż uzupełnianie cholesterolu poprzez dietę bogatą w cholesterol, ponieważ umożliwia precyzyjne dobranie dawki.</p>

### 3.3. Alternatywne technologie medyczne

Obecnie brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu.

Ekspert, do którego Agencja wystąpiła z prośbą o opinię, jako technologie obecnie stosowane w leczeniu pacjentów z SLOS, wskazał leczenie wad rozwojowych, fizjoterapię, wsparcie logopedyczne, leczenie żywieniowe, jak również dietę bogatocholesterolową oraz suplementację cholesterollem. Ponadto, leczenie środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego (cholesterol) wraz z wsparciem rozwoju zostały wskazane przez Eksperta jako najskuteczniejsza technologia stosowana w Polsce.

**Tabela 3. Alternatywne technologie - opinia Eksperta klinicznego**

Technologie obecnie stosowane w Polsce	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Najskuteczniejsza technologia stosowana w Polsce	Rekomendowana technologia
<p><b>prof. dr hab. n. med. Robert Śmigiel</b>  <b>Konsultant wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej,</b>  <b>pediatra, pediatra metaboliczny, genetyk kliniczny</b></p>			
<p>Leczenie wad rozwojowych (przerostowe zwężenie odźwiernika, wada serca, rozszczep podniebienia itp.)                      Fizjoterapia, wsparcie logopedyczne, leczenie żywieniowe (gastrostomia).                      Dieta bogatocholesterolowa dostępna w produktach spożywczych możliwych do kupienia na rynku (np żółtka jaja).                      Suplementacja cholesterolem.</p>	<p>Brak leczenia farmakologicznego.                      Dieta bogatocholesterolowa dostępna w produktach spożywczych możliwych do kupienia na rynku (np żółtka jaja), fizjoterapia, wsparcie logopedyczne, żywieniowe (gastrostomia).                      Leczenie wad rozwojowych (przerostowe zwężenie odźwiernika, wada serca, rozszczep podniebienia itp.)</p>	<p>Szerokie wsparcie rozwoju w połączeniu z leczeniem środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego (cholesterolu)</p>	<p>Szerokie wsparcie rozwoju, opieka gastrologiczna, żywieniowa, neurologiczna w połączeniu z leczeniem środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego</p>

## 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej

### 4.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego

W dniu 10-11.04.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po 2021 r. przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka, <http://ptgc.pl/wytyczne/>;
  - Polskie Towarzystwo Neurologiczne, <https://ptneuro.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych, <https://ptnd.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Pediatriczne, <https://ptp.edu.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Dietetyki, <https://ptd.org.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Wad Wrodzonych i Metabolizmu, <https://imid.med.pl/pl/dzialalnosc-kliniczna/kliniki-i-oddzialy/kliniki/klinika-wadwrodzonych/>;
  - Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka, <https://ptgc.pl/>;
  - Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, <https://kidl.org.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
  - National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk/>;
  - The European Society of Human Genetics, <https://www.eshg.org/>;
  - European Academy of Neurology, <https://www.ean.org/research/ean-guidelines/>;
  - European Paediatric Neurology Society, <https://www.epns.info/>;
  - The European Academy of Paediatrics, <https://www.eapaediatrics.eu/>;
  - The European Paediatric Association, <https://www.epa-unepps.eu/>;
  - The Society for Study of Inborn Errors of Metabolism, <https://www.ssiem.org/>;
  - Contact For Families with Disabled Children, <https://contact.org.uk/>;
- światowe:
  - World Health Organization, <https://www.who.int/publications/who-guidelines/>;
  - Canadian Pediatric Surveillance Program, <https://www.cpsp.cps.ca/>;
  - National Organization for Rare Disorders, <https://rarediseases.org/>;
  - Guidelines International Network, <https://www.g-i-n.net/>;
- inne:
  - UpToDate, <https://www.uptodate.com/>;
  - American College of Medical Genetics and Genomics, <https://www.acmg.net/>;
  - Association for Molecular Pathology, <https://www.amp.org/clinical-practice/practice-guidelines/>;
  - Southeast Regional Genetics Network, <https://southeastgenetics.org/families/nutrition-management-guidelines/>;
  - Genetic Metabolic Dietitians International, <https://gmdi.org/>;
  - GeneFood, <https://www.mygenefood.com/>;
  - Medscape, <https://www.medscape.com/>;
  - Orphanet, <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>;
  - Turning Research into Practice, <https://www.tripdatabase.com/>;
  - British Inherited Metabolic Disease Group, <https://www.bimdg.org.uk/>;
  - Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase, <http://www.iembase.org/>;
  - National Guideline Clearinghouse, [www.guideline.gov/](http://www.guideline.gov/);

- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>;
- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- New Zealand Guidelines Group, [www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem następujących słów kluczowych: *Smith-Lemli-Opitz Syndrome, SLOS, SLO Syndrome, RSH syndrome, RSH, Rutledge Lethal Multiple Congenital Anomaly Syndrome, Lethal Acrodysgenital Syndrome, guideline, management, recommendation, consensus, position, statement*.

Odnaleziono 5 publikacji zaleceń / informacji ogólnych dotyczących postępowania u pacjentów z SLOS (CONTACT 2024, GeneFood 2023, Steiner 2023, GTND 2021, NORD 2021).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych dokumentach przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>CONTACT 2024</b> (Wielka Brytania)</p>	<p><b>Zalecenia / informacje ogólne organizacji wspierającej rodziców dzieci z niepełnosprawnościami w zakresie postępowania u pacjentów z SLOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Nie jest obecnie znane skuteczne leczenie SLOS – brak możliwości zaspokojenia zapotrzebowania tkanki mózgowej na cholesterol na skutek nieprzekraczania bariery krew-mózg przez cholesterol zawarty w diecie (w celu skorygowania deficytów neurorozwojowych), chociaż u niektórych pacjentów z SLOS suplementacja cholesterolu wpływa korzystnie na proces wzrostu organizmu i poprawia kontrolę zachowania.</u></li> <li>• W łagodnych przypadkach SLOS stosowano simwastatynę, która po przekroczeniu bariery krew-mózg obniżała poziom 7-dehydrocholesterolu – nie wykazano jednak stałych korzyści wynikających ze stosowania statyny.</li> <li>• W leczeniu pacjentów z SLOS pomocne może być zastosowanie suplementacji antyoksydantów;</li> <li>• Podstawą postępowania u pacjentów z SLOS pozostaje profesjonalna opieka wspomagająca w zakresie m.in. leczenia dietetycznego, leczenia zaburzeń snu lub napadów padaczkowych, kontrolowania wrażliwości skóry oraz kontroli zachowania.</li> <li>• U pacjentów z SLOS może być konieczna interwencja chirurgiczna w celu założenia sondy lub skorygowania wad rozwojowych.</li> <li>• Wśród przyszłych możliwości leczenia SLOS wymienia się terapię genową (dostarczanie funkcjonalnych kopii genu DHCR7 do mózgu wraz z wektorem wirusowym w celu przywrócenia właściwego poziomu steroli) oraz zmniejszanie akumulacji glikosfingolipidów w komórkach SLOS za pomocą reduktora substratu (miglustat) jako terapię wspomagającą w leczeniu SLOS.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.</i></p>
<p><b>GeneFood 2023</b> (USA)</p>	<p><b>Zalecenia / informacje ogólne opublikowane na specjalistycznym portalu medycznym w zakresie postępowania u pacjentów z SLOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>U pacjentów z SLOS wysokie spożycie cholesterolu (w diecie oraz suplementach) stanowi część leczenia, niemniej jednak skuteczność takiego postępowania pozostaje ograniczona – brak możliwości zaspokojenia zapotrzebowania tkanki mózgowej na cholesterol na skutek nieprzekraczania bariery krew-mózg przez cholesterol zawarty w diecie, akumulacja toksycznego prekursora cholesterolu (7-DHC).</u></li> <li>• W ramach leczenia pacjentów z SLOS stosowane są antyoksydanty w celu ograniczenia peroksydacji lipidów i ogólnoustrojowego stresu oksydacyjnego (witamina E).</li> <li>• W niektórych przypadkach proponuje się stosowanie u pacjentów z SLOS inhibitorów reduktazy HMG-CoA (simwastatyny) indukującej spadek poziomu 7-DHC oraz wzrost poziomu cholesterolu (u osób z funkcjonalną kopią genu DHCR7).</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.</i></p>
<p><b>Steiner 2023</b> (USA)</p>	<p><b>Zalecenia / informacje ogólne opublikowane na specjalistycznym portalu medycznym w zakresie postępowania u pacjentów z SLOS</b></p> <p><b>Opieka medyczna</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecnie żadne leczenie pacjentów z SLOS nie ma potwierdzonej skuteczności w dłuższej perspektywie czasu.</li> <li>• <u>Suplementacja cholesterolu u pacjentów z SLOS może obniżyć poziom 7-DHC oraz pokrewnych, potencjalnie toksycznych produktów cholesterolu – brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących wyraźne korzyści kliniczne suplementacji cholesterolu, brak poprawy kontroli zachowania po krótkoterminowej suplementacji cholesterolu.</u></li> <li>• <u>U pacjentów z SLOS stosowane w badaniach dawki cholesterolu zawierały się w przedziale 20–300 mg/kg/dzień, w niektórych badaniach włączono uzupełniająco kwasy żółciowe (w tym kwasy ursodeoksycholowy i chenodeoksycholowy). We wczesnych badaniach stosowano farmakologiczny cholesterol krystaliczny (w postaci oleju lub zawiesiny wodnej). Inne możliwości suplementacji cholesterolu obejmują żółtko jaja, śmietanę i tłuszcz masłany.</u></li> <li>• Terapie prenatalne w przypadku SLOS, podobnie jak próby terapeutyczne stosowane u dorosłych i dzieci, należy uznać za postępowanie potencjalnie paliatywne, nie lecznicze – ciągłym wyzwaniem jest możliwość</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>dostarczania cholesterolu przez łożysko i barierę krew-mózg, większość diagnoz prenatalnych SLOS przeprowadzana jest w drugim trymestrze ciąży.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Znane są przypadki stosowania terapii przedkoncepcyjnej SLOS, w których suplementację cholesterolu prowadzono poprzez dożylną i dootrzewnową transfuzję świeżo mrożonego osocza płodu w trzecim trymestrze ciąży – zaobserwowano wzrost poziomu cholesterolu oraz średniej objętości czerwonych krwinek u płodu, co dodatkowo wskazywało na włączenie egzogenego cholesterolu do erytrocytów płodu. Po urodzeniu dziecka nie stwierdzono jednoznacznie pozytywnego ani negatywnego wpływu takiej terapii, niemniej jednak uzasadnione jest przypuszczenie o potencjalnym prawdopodobieństwie zmniejszenia zaburzeń sterolowych, tym większym, im wcześniej podejmie się próbę terapeutyczną w zakresie ich wyrównania.</li> <li>Zastosowanie niektórych statyn mających zdolność przekraczania bariery krew-mózg (simwastatyna) nie jest postępowaniem o potwierdzonej użyteczności terapeutycznej dla pacjentów z SLOS – obserwowane efekty zastosowania statyn w zakresie poprawy klinicznej, normalizacji stosunku dehydrocholesterolu do całkowitego sterolu w surowicy krwi oraz zmniejszenia objawów drażliwości u pacjentów z łagodnym lub typowym SLOS są niejednoznaczne.</li> <li>U niektórych pacjentów z SLOS konieczna może być suplementacja hormonów, prowadzenie żywienia za pomocą gastrostomii, a w przypadku osób z ubytkiem słuchu korzystanie z aparatów słuchowych.</li> <li>Pacjenci z SLOS powinni ograniczyć ekspozycję na słońce i stosować duże ilości filtrów przeciwsłonecznych.</li> </ul> <p><b>Leczenie chirurgiczne pacjentów z SLOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku SLOS typu I można rozważyć chirurgiczne leczenie wrodzonych wad serca.</li> <li>Zaleca się możliwie wczesne przeprowadzenie chirurgicznej korekty polidaktylii.</li> <li>W przypadku zwężenia odźwiernika żołądka należy w odpowiednim czasie rozważyć korektę chirurgiczną rozszczepu podniebienia lub pyloromiomię.</li> <li>W sytuacji podejrzenia choroby Hirschsprunga przydatna może być biopsja odbytnicy w celu oceny komórek zwojowych i ewentualnego włączenia leczenia chirurgicznego.</li> <li>W przypadku występowania problemów z karmieniem lub refluksu żołądkowo-jelitowego konieczne może być założenie gastrostomii (z lub bez fundoplikacji).</li> </ul> <p><b>Konsultacje specjalistyczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z SLOS powinni być konsultowani z genetykiem medycznym i/lub specjalistą chorób metabolicznych.</li> <li>W zależności od rodzaju oraz rozległości wad wrodzonych często potrzebne są konsultacje specjalistyczne z gastroenterologiem dziecięcym, chirurgiem dziecięcym, okulistą, kardiologiem, pediatrą specjalistą rozwojowo/behawioralnym, terapeutą zajęciowym, fizjoterapeutą, logopedą, audiologiem, psychologiem dziecięcym i/lub psychiatrą, otorynolaryngologiem dziecięcym, chirurgiem rekonstrukcyjnym twarzy/plastycznym oraz urologiem dziecięcym.</li> </ul> <p><b>Leczenie dietetyczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Pomocna może być dieta wysokocholesterolowa, niemniej jednak suplementację cholesterolu nie należy rozważać jako specyficznego leczenia SLOS dopóki jej skuteczność nie zostanie udowodniona w kontrolowanych badaniach klinicznych.</u></li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.</i></p>
<p><b>GTND 2021</b> (USA)</p>	<p><b>Zalecenia / informacje ogólne w zakresie postępowania u pacjentów z zaburzeniami neurorozwojowymi (w tym SLOS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>U większości pacjentów z SLOS stosowana jest obecnie suplementacja cholesterolu pomimo ograniczonych dowodów na skuteczność takiego postępowania – brak możliwości pokonania bariery krew-mózg przez pochodzący z diety cholesterol, brak zaobserwowanych różnic w zakresie kontroli nadpobudliwości lub zaburzeń behawioralnych pomiędzy fazą placebo a fazą leczenia.</u></li> <li>U pacjentów z SLOS można rozważyć leczenie simwastatyną – istotne zmniejszenie stężenia dehydrocholesterolu w osoczu krwi oraz poprawa kontroli drażliwości (ang. <i>irritability</i>).</li> <li>U pacjentów z SLOS leczenie haloperidolem oraz prawdopodobnie innymi lekami przeciwpsychotycznymi powinno być stosowane z ostrożnością, a jeśli to możliwe powinno się unikać takiego postępowania – leki te mogą nasilać biochemiczne nieprawidłowości steroli powodując nasilenie objawów choroby.</li> <li>U pacjentów z SLOS należy ocenić i/lub monitorować inne zaburzenia towarzyszące chorobie podstawowej lub takie, jak m.in. anomalie sercowo-naczyniowe i nerkowe, zaćma oraz nadwrażliwość na światło.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.</i></p>
<p><b>NORD 2021</b> (USA; aktualizacja: listopad 2021 r.)</p>	<p><b>Zalecenia / informacje ogólne organizacji ds. chorób rzadkich w zakresie postępowania u pacjentów z SLOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proces terapeutyczny SLOS opiera się na leczeniu i kontroli specyficznych zaburzeń występujących u danego dziecka, np. chirurgicznym skorygowaniu rozszczepu podniebienia, wad serca czy zaburzeń rozwojowych narządów płciowych.</li> <li>Wczesna edukacja jest ważna w kontekście procesu uczenia się i kontroli zaburzeń rozwojowych dziecka.</li> <li><u>Spożycie produktów zawierających dodatkowy cholesterol i suplementów kwasów żółciowych może przyczynić się do poprawy niektórych objawów SLOS, w tym lepszej kontroli zaburzeń wzrostu;</u></li> <li>Statyny (simwastatyna) mogą bezpiecznie obniżyć poziom dehydrocholesterolu (DHC) i poprawiać kontrolę niektórych zaburzeń behawioralnych.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.</i>

SLOS – Smith-Lemli-Opitiz Syndrome, DHCR7 - reduktaza 7-dehydrocholesterolowa, 7-DHC – 7-dehydrocholesterol, NORD – National Organization for Rare Disorders, CONTACT – Contact for Families with Disabled Children, GTND - Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders

## Podsumowanie

W ramach aktualizacji odnaleziono 5 publikacji zaleceń / informacji ogólnych dotyczących postępowania u pacjentów z SLOS (CONTACT 2024, GeneFood 2023, Steiner 2023, GTND 2021, NORD 2021).

Suplementacja cholesterolu (poprzez dietę lub zastosowanie suplementów) została wskazana we wszystkich odnalezionych zaleceniach. W większości zaleceń wskazano na jej ograniczoną skuteczność w leczeniu pacjentów z SLOS (CONTACT 2024, GeneFood 2023, Steiner 2023, GTND 2021), chociaż u niektórych osób po zastosowaniu suplementacji cholesterolu zaobserwowano poprawę w zakresie wzrastania i/lub kontroli zachowania (CONTACT 2024, NORD 2021), obniżenie poziomu 7-DHC oraz pokrewnych, potencjalnie toksycznych produktów cholesterolu (Steiner 2023). Pojedyncze publikacje zalecają spożywanie pokarmów bogatych w cholesterol tj. żółtko jaja, śmietana, masło (Steiner 2023).

Spośród pozostałych metod leczenia SLOS najczęściej wskazuje się na próby stosowania terapii simwastatyną (CONTACT 2024, GeneFood 2023, Steiner 2023, GTND 2021) oraz leczenie chirurgiczne (CONTACT 2024, Steiner 2023, NORD 2021). Podobnie do suplementacji cholesterolu skuteczność stosowania simwastatyny w leczeniu SLOS pozostaje ograniczona (CONTACT 2024, Steiner 2023), aczkolwiek u części pacjentów z łagodną postacią choroby po zastosowaniu statyny odnotowano obniżenie poziomu 7-dehydrocholesterolu (CONTACT 2024, GeneFood 2023, GTND 2021, NORD 2021), zmniejszenie nasilenia objawów behawioralnych u pacjentów z łagodnym lub typowym SLOS (m.in. drażliwości) (Steiner 2023, GTND 2021, NORD 2021), zwiększenie poziomu cholesterolu u osób z funkcjonalną kopią genu DHCR7 (GeneFood 2023) oraz poprawę kliniczną i normalizację stosunku dehydrocholesterolu do całkowitego sterolu w surowicy krwi (Steiner 2023). Nie wykazano jednak długotrwałych korzyści z leczenia simwastatyną (CONTACT 2024), a jej stosowanie u pacjentów z SLOS nie stanowi postępowania o potwierdzonej użyteczności terapeutycznej (Steiner 2023).

Odnalezione zalecenia postępowania u pacjentów z SLOS wymieniają również stosowanie suplementacji przeciwutleniaczy (CONTACT 2024, GeneFood 2023), korzystanie z konsultacji specjalistycznych (Steiner 2023, GTND 2021), ograniczenie ekspozycji na światło słoneczne wraz ze stosowaniem dużych ilości filtrów przeciwsłonecznych (Steiner 2023, GTND 2021), uzupełniające stosowanie suplementów kwasów żółciowych (Steiner 2023, NORD 2021) oraz leczenie i monitorowanie innych zaburzeń towarzyszących chorobie (GTND 2021, NORD 2021).

Skuteczne leczenie SLOS w dłuższej perspektywie czasu nie jest obecnie znane (CONTACT 2024, Steiner 2023).

Wśród przyszłych kierunków leczenia SLOS wskazuje się na terapię genową oraz leczenie zmniejszające akumulację glikosfingolipidów w komórkach z wykorzystaniem miglustatu (CONTACT 2024).

Odnalezione w ramach aktualizacji publikacje pozostają spójne z zaleceniami opisanymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji (nr OT.4211.4.2021) pod względem rekomendacji stosowania suplementacji cholesterolu w leczeniu pacjentów z SLOS.

## 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania,
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia,
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) – Irlandia,
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja,

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada,
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy,
- LSGB (KCE) – Belgia,
- Zorginstituut Nederland i Gezondheidsraad – Holandia,
- Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU) – Szwecja,
- Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania,
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia.

W wyniku przeprowadzonego aktualizacyjnego wyszukiwania w dniu 07.05.2024 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania śsspż Cholesterol Module.



## 5. Wskazanie dowodów naukowych

### 5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających cholesterol w leczeniu zespołu Smitha-Lemliego-Opitza. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29 kwietnia 2024 r. w trzech głównych bazach informacji medycznych: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1.02.2021 r., do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.4.2021. Zastosowana strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdziale 10.1 *Strategia wyszukiwania publikacji* niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji oraz populacji, które połączono odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych.

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

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

**Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rozpoznaniem zespołu Smitha-Lemliego-Opitza	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cholesterol Module (proszek)</li> <li>inne interwencje mające na celu suplementację egzogenego cholesterolu</li> </ul>	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	nie ograniczono
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Rodzaj badania (S)	<p>Badania wtórne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy.</li> </ul> <p>Badania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, z randomizacją (RCT).</li> </ul> <p>W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub RCT włączano następujące typy badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, bez randomizacji,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badanie obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez.</li> </ul> <p>W przypadku gdy nie odnaleziono badań wskazanych powyżej, możliwość włączenia serii i opisów przypadków.</p>	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia (w tym: artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne, prace opublikowane jako listy do redakcji)
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje pełnotekstowe</li> <li>publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci doniesień konferencyjnych</li> <li>publikacje w językach innych niż polski i angielski</li> </ul>

## 5.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeglądu zidentyfikowano 1 badanie wtórne – przegląd systematyczny biblioteki Cochrane – Ballout 2022, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wynikającego z zastosowania statyn ± innych terapii niebędących statynami (np. suplementacja cholesterolem, kwasami żółciowymi lub witaminami) w porównaniu z suplementacją cholesterolem ± innymi terapiami niebędącymi statynami (np. kwasy żółciowe lub witaminy) u pacjentów z zespołem Smitha-Lemliego-Opitza.

Protokół przeglądu systematycznego Ballout 2022 zidentyfikowano w poprzednim opracowaniu Agencji OT.4211.4.2021 (Ballout 2020).

Nie odnaleziono natomiast żadnych badań pierwotnych, opublikowanych po dacie przeszukania z poprzedniego opracowania Agencji.

**Tabela 6. Skrótowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Ballout 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak konfliktu interesu / jeden z autorów zadeklarował konflikt</p>	<p><u>Rodzaje badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RCT lub quasi-RCT z układami równoległymi lub cross-over,</li> <li>badania kliniczne bez randomizacji (nRCT),</li> <li>retrospektywne* oraz prospektywne badania kohortowe,</li> <li>kontrolowane badania przed-po (<i>before-and-after</i>),</li> <li>badania z przerywanym schematem szeregów czasowych (ITS, ang. <i>interrupted-time-series</i>), pod warunkiem, że spełniają kryteria włączenia określone a priori w opublikowanym protokole (Ballout 2020).</li> </ul> <p>W przeglądzie zdecydowano a priori, że w ramach analizy nie będą łączone RCT oraz pozostałe badania – wyniki dla badań o różnych projektach przedstawiono oddzielnie.</p> <p><u>Rodzaje interwencji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Dowolna statyna (w dowolnej dawce lub czasie trwania leczenia) vs suplementacja cholesterolem.</li> <li>Dowolna statyna (w dowolnej dawce lub czasie trwania leczenia) w połączeniu z suplementacją cholesterolu vs suplementacja cholesterolem.</li> <li>Dowolna statyna (w dowolnej dawce lub czasie trwania leczenia) z/bez suplementacji kwasu żółciowego vs suplementacja cholesterolem z/bez suplementacji kwasu żółciowego.</li> <li>Dowolna statyna (w dowolnej dawce i czasie trwania leczenia) z/bez któregośkolwiek z wymienionych (samodzielnie lub łącznie w dowolnej kombinacji): koenzym Q10, witaminy E, A lub C lub innych przeciwutleniaczy (np. selenu) vs suplementacja cholesterolu z/bez dowolnych witamin lub przeciwutleniaczy wymienionych powyżej.</li> <li>Statyny lipofilowe (np. simwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna lub atorwastatyna) vs statyny hydrofilowe (np. prawastatyna lub rosuwastatyna).</li> </ol> <p>Wykluczono badania, w których podawano równocześnie <math>\geq 2</math> statyny (terapia skojarzona), ze względu na brak możliwości przypisania zaobserwowanego efektu konkretnej statynie.**</p> <p><u>Metoda przeszukania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poszukiwano wszystkich badań opublikowanych oraz nieopublikowanych, bez ograniczeń dotyczących języka, roku publikacji lub statusu publikacji.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli i dzieci,</li> <li>pacjenci z SLOS,</li> <li>zdiagnozowani biochemicznie (podwyższony poziom 7-DHC i 8-DHC w osoczu lub obniżona aktywność DHCR7 w fibroblastach u pacjentów, którzy nie przyjmują leków hamujących aktywność DHCR7 (np. haloperidol) LUB zdiagnozowani genetycznie (wykrycie biallelicznych mutacji w DHCR7 w molekularnych badaniach genetycznych)</li> <li>niezależnie od wieku, płci lub ciężkości choroby,</li> <li>przyjmowanie statyn w dowolnej dawce i czasie trwania leczenia.</li> </ul> <p><u>Kryterium wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby z SLOS, u których występowały inne wrodzone lub przewlekłe choroby współistniejące (choroby neurometaboliczne, przewlekła choroba nerek lub inne zaburzenia genetyczne), ze względu na możliwość wpływu na rozwój poznawczy i behawioralny.</li> </ul> <p>Do przeglądu systematycznego włączono 6 badań obejmujących łącznie 60 pacjentów – 1 RCT (N=18) oraz 5 badań obserwacyjnych – w tym 3 kohortowe badania prospektywne (N=20) oraz 2 kohortowe badania retrospektywne (N=22).</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w zakresie przeżycia: <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS), obejmujące zgony związane z SLOS oraz niezwiązane z SLOS (tj. śmierć w wyniku wypadków, wcześniactwo, zespół nagłej śmierci łóżeczkowej (SIDS), inne schorzenia genetyczne lub metaboliczne),</li> <li>zgony związane z SLOS, obejmujące wszystkie zgony uznane przez badaczy prawdopodobnie za bezpośredni skutek SLOS (np. z powodu uciążliwych infekcji bez pierwotnego niedoboru odporności, problemów z karmieniem i niedożywienia ze względu na zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub wad rozwojowych narządów wewnętrznych lub mózgu),</li> </ul> </li> <li>zmiany w nasileniu i/lub częstotliwości występowania objawów neurobehawioralnych związanych z SLOS, oceniane przez porównanie z indywidualnym poziomem wyjściowym, takich jak: niepokój, ADHD, proaktywna agresja wobec innych lub siebie, labilność emocjonalna, pobudzenie lub drażliwość, zaburzenia snu, zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD),</li> <li>działania niepożądane związane z przyjmowaniem statyn w obszarze wątroby (hepatotoksyczność), mięśni (ból mięśni, miopatia, rhabdomyoliza), skóry (zwiększona lub nasiloną nadwrażliwość na światło po rozpoczęciu leczenia statynami) lub inne,</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany parametrów antropometrycznych oraz wzrastania dzieci otrzymujących statyny, w trakcie lub po leczeniu statynami, w zakresie: wzrostu, wagi, obwodu głowy, BMI oraz stopnia dojrzałości piciowej wg skali Tannera,</li> <li>zmiany w zakresie parametrów biochemicznych tj. poziom lipidów w osoczu, poziom witaminy D, poziomy oksysteroli w osoczu lub płynie mózgowo-rdzeniowym, poziomy 7-DHC lub 8-DHC lub innych dehydrocholesteroli w osoczu lub płynie mózgowo-rdzeniowym itp.</li> <li>jakość życia (QoL), w tym postępowania lub tolerancji żywieniowych.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"><li>Przeszukano następujące bazy danych: m.in. Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, Embase, Scopus, PROSPERO i inne; oraz rejestry badań (Clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, EU Clinical Trials Register).</li><li>Data ostatniego wyszukiwania: 15.02.2022 r.</li></ul>		

\*W protokole badania Ballout 2020 planowano uwzględnienie jedynie badań prospektywnych, jednak w pełnym przeglądzie zdecydowano o włączeniu również badań retrospektywnych.

\*\*Jak ustalono a priori, uwzględniono również badania z udziałem osób, które przyjmowały >1 statyny, pod warunkiem, że podawanie różnych statyn było rozdzielane odpowiednim, co najmniej 4-tygodniowym okresem wypłukiwania (*washout*).

ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*), ASD – zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. *Autism Spectrum Disorder*), DHCR7 – reduktaza 7-dehydrocholesterolowa (ang. *7-Dehydrocholesterol reductase*), ITS – przerywany schemat szeregów czasowych (ang. *interrupted-time-series*), nRCT – kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji (ang. *non-randomized clinical trials*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), QoL – jakość życia (ang. *quality of life*), RCT – kontrolowane badania kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trials*), SIDS – zespół nagłej śmierci łóżeczkowej (ang. *Sudden Infant Death Syndrome*), SLOS – zespół Smitha-Lemliego-Opitza (ang. *Smith-Lemli-Opitz Syndrome*), 7-DHC – 7-dehydrocholesterol, 8-DHC – 8-dehydrocholesterol.

### 5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Ballout 2022

Należy podkreślić, że celem przeglądu systematycznego Ballout 2022 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa statyn (jako terapii dodanej do innych terapii niebędących statynami tj. suplementacji cholesterolu), w związku z czym możliwość wnioskowania dla suplementacji cholesterolu jest ograniczona.

Do przeglądu systematycznego Ballout 2022 włączono 6 badań (3 – prowadzone w Stanach Zjednoczonych, 2 – w Niemczech oraz 1 – na Węgrzech), w tym:

- 1 badanie z randomizacją typu *cross-over* (Wassif 2017; N=18),
- 5 badań obserwacyjnych:
  - 3 prospektywne badania kohortowe (Chan 2009, Haas 2008, Rouillet 2012; N=20),
  - 2 retrospektywne badania kohortowe (Haas 2007, Oláh 2013a; N=22).

Należy zaznaczyć, że pierwotnie w ramach protokołu badania (Ballout 2020) zakładano, że badania retrospektywne nie zostaną włączone do przeglądu, jednak ze względu na ograniczoną liczbę badań (m.in. ze względu na rzadki charakter choroby, zmienny i często nieprzewidywalny przebieg kliniczny) zdecydowano o włączeniu badań o projekcie retrospektywnym, które spełniały wszystkie kryteria włączenia do przeglądu. Powodem były również trudności w łączeniu danych pochodzących z badań prospektywnych ze względu na ich znaczną heterogeniczność i niespójność w metodach pomiarowych. Ostatecznie, autorzy przeglądu zdecydowali jednak, aby nie łączyć żadnych danych pochodzących z badań retrospektywnych z danymi z włączonych badań prospektywnych.

Odnosząc się do populacji pacjentów z badań pierwotnych włączonych do przeglądu, tylko 1 badanie obejmowało zarówno populację dorosłych i dzieci, bez oddzielnego raportowania danych (Haas 2007). Populację pozostałych 5 badań stanowiły dzieci ( $\leq 18$  r.ż.). We włączonych badaniach uczestniczyło więcej osób płci męskiej niż żeńskiej (32 vs 20), przy czym w badaniu Haas 2008 nie podano liczby włączonych osób w podziale na płeć. Badania Rouillet 2012 oraz Wassif 2017 uwzględniały jedynie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem SLOS, natomiast pozostałe badania obejmowały pacjentów z SLOS o dowolnym stopniu nasilenia choroby.

We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach w ramach interwencji stosowano terapię statynami jako terapię dodaną (*add-on*) do suplementacji cholesterolu, natomiast suplementacja cholesterolu stanowiła grupę kontrolną.

Wszystkie włączone badania w ramach terapii statynami uwzględniały simwastatynę, poza 1 badaniem (Oláh 2013a), w którym stosowano simwastatynę lub atorwastatynę. Dawki, czas trwania leczenia i formuła zastosowanych statyn oraz suplementacji cholesterolu różniły się znacznie pomiędzy poszczególnymi badaniami (podsumowanie poniżej).

**Tabela 7. Podsumowanie informacji dotyczących grup badania (interwencji – statyny add-on do suplementacji cholesterolu oraz komparatora – samej suplementacji cholesterolu) w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu Ballout 2022**

Badanie	Typ badania	Interwencja	Komparator
Wassif 2017	RCT, typu <i>cross-over</i>	Simwastatyna p.o. w dawce 0,5 mg/kg/d przez pierwsze 6 tygodni, następnie w dawce 1,0 mg/kg przez pozostałą część badania + suplementacja cholesterolu w dawce 150 mg/kg/d	PLB + <b>doustna suplementacja cholesterolu w dawce 150 mg/kg/d</b>
Chan 2009	Prospektywne badanie kohortowe	9 z 12 pacjentów: <b>doustna suplementacja wysokimi dawkami cholesterolu - w diecie (średnie stężenie: 34,5 mg/kg/d) lub w postaci krystalicznej (średnie stężenie: 47 mg/kg/d) przez okres 3 lat.</b> 3 z 9 uczestników: początkowo suplementacja wysokimi dawkami cholesterolu w diecie, a następnie dodatkowe 0,8 roku - codzienna doustna terapia skojarzona: Simwastatyna p.o. w dawce 0,2 mg/kg do 0,4 mg/kg (w zależności od tolerancji uczestnika i profilu steroli w osoczu)	Na potrzeby przeglądu przedstawiono jedynie dane dotyczące 3 uczestników, którzy przyjmowali simwastatynę + suplementację wysokimi dawkami cholesterolu przez 0,8 roku, porównywano je z wynikami z okresu przyjmowania wyłącznie suplementacji wysokimi dawkami cholesterolu przez 3 lata.

Badanie	Typ badania	Interwencja	Komparator
		+ suplementacja wysokimi dawkami cholesterolu	
<b>Haas 2007</b>	Retrospektywne badanie kohortowe (porównanie danych przed-po)	35 z 37 pacjentów: <b>suplementacja wysokimi dawkami cholesterolu p.o. – w diecie (żółtko jaja u 7 uczestników, średnie stężenie: 40 mg/kg/d) lub w postaci krystalicznej (28 uczestników, średnie stężenie: 100 mg/kg/d u dzieci i 40 mg/kg/d u dorosłych).</b>  13 pacjentów z łagodnym SLOS oraz prawidłową aktywnością aminotransferaz i poziomem kreatyniny otrzymywało następnie simwastatynę (w dawce 0,5 mg/kg/d przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie 1,0 mg/kg/d przez pozostałą część badania)	Na potrzeby przeglądu uwzględniono jedynie dane 13 pacjentów, którzy otrzymywali suplementację cholesterolu, a następnie terapię skojarzoną - suplementację cholesterolu i simwastatynę, porównując dane przed i po rozpoczęciu leczenia simwastatyną.
<b>Haas 2008</b>	Prospektywne badanie kohortowe	8 z 14 pacjentów: simwastatyna (1 mg/kg/d) + suplementacja cholesterolu (średnia dawka: 107 mg/kg/d)	6 z 14 pacjentów: suplementacja cholesterolu ( <b>średnia dawka: 107 mg/kg/d</b> )
<b>Oláh 2013a</b>	Retrospektywne badanie kohortowe	9 z 15 pacjentów: statyny p.o. (simwastatyna lub atorwastatyna; średni zakres dawek: od 0,2 mg/kg/d do 0,4 mg/kg/d) + suplementacja wysokimi dawkami cholesterolu p.o. (w postaci krystalicznej; średni zakres dawek: 50 mg/kg/d do 250 mg/kg/d).  Leczenie statynami przerwano u 5 z 9 pacjentów po wystąpieniu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem statyn.  Na potrzeby przeglądu przedstawiono jedynie dane dotyczące 4 pacjentów, którzy otrzymali terapię skojarzoną (statyny + suplementacja wysokimi dawkami cholesterolu) i porównano je z danymi z etapu wyłącznej suplementacji wysokimi dawkami cholesterolu.	10 z 15 pacjentów: suplementacja wysokimi dawkami cholesterolu p.o. (w postaci krystalicznej; <b>średni zakres dawek: 50 mg/kg/d do 250 mg/kg/d</b> ).  Jednak 9 z 10 pacjentów otrzymało dodatkowo leczenie statynami, z czego 5 przerwało terapię statynami ze względu na działania niepożądane.
<b>Roulet 2012</b>	Prospektywne badanie kohortowe (porównanie danych przed-po)	9 z 19 pacjentów: simwastatyna (średnia dawka: 0,23 mg/kg/d) + suplementacja wysokimi dawkami cholesterolu (średnia dawka: 444±55 mg/d)	suplementacja wysokimi dawkami cholesterolu ( <b>średnia dawka: 389±44 mg/d</b> ) przed rozpoczęciem przyjmowania dodatkowej terapii statynami

W ramach przeglądu oceniono ryzyko błędów poszczególnych badań pierwotnych – wskazano, że RCT obarczone jest wysokim ryzykiem błędów ze względu na brakujące dane oraz selektywne raportowanie (ocena *Cochrane Risk of Bias (RoB) Tools for randomized trials*). Wszystkie włączone badania obserwacyjne oceniono w zakresie kluczowych punktów końcowych tj. działania niepożądane związane ze stosowaniem statyn oraz zmiany w parametrach biochemicznych w osoczu i/lub płynie mózgowo-rdzeniowym – wykazano poważne lub krytyczne ryzyko błędów (ocenionym narzędziem ROBINS-I, ang. *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions*). Podsumowanie ryzyka błędów dla poszczególnych badań pierwotnych przedstawiono w Rozdziale 10.2.

Analitycy Agencji ocenili wiarygodność metodologiczną przeglądu systematycznego Ballout 2022 (przy użyciu skali AMSTAR 2), która została określona jako wysoka. Szczegółową ocenę przedstawiono w Rozdziale 10.3.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników przeglądu systematycznego Ballout 2022 w zakresie raportowanych punktów końcowych dla porównania statyn jako terapii add-on do suplementacji cholesterolu w porównaniu do suplementacji cholesterolu. (Tabela 8)

Tabela 8. Posumowanie wyników przeglądu systematycznego (Ballout 2022) – statyny *add-on* do suplementacji cholesterollem vs suplementacja cholesterollem.

Punkt końcowy	Okres obserwacji (follow-up)	Ryzyko porównawcze ( <i>comparative risks</i> )* (95% CI)		Parametr względny (95% CI)	Liczba pacjentów (badań)	Jakość (pewność) dowodów (GRADE)	Komentarz autorów badania
		Suplementacja cholesterollem	Statyny + suplementacja cholesterollem				
Przeżycie całkowite (OS)	Nie raportowano w żadnym z włączonych badań.						
Zmiany w objawach neuro-behawioralnych	RCT: 12 mies.	Wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia drażliwości mierzoną za pomocą podskali drażliwości w skali ABC-C u dzieci z SLOS otrzymujących simwastatinę i suplementację cholesterollem, w porównaniu z dziećmi otrzymującymi samą suplementację cholesterollem (p=0,017).		-	N=14 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ bardzo niska	Chociaż w trakcie badania nie odnotowano pogorszenia w zakresie objawów behawioralnych w postaci samookaleczenia, autorzy zauważają, że zaobserwowano je u 1 pacjenta w przedłużonej fazie badania w modelu otwartym ( <i>open-label extension</i> ).
	Badania obserwacyjne: bd	Żadne z badań obserwacyjnych nie oceniło formalnie tego punktu końcowego, jednak w 1 badaniu retrospektywnie odnotowano poprawę (zmniejszenie nasilenia) w zakresie zachowań w postaci samookaleczeń w bezpośrednim okresie po leczeniu statynami u 1 pacjenta, ale równocześnie pogorszenie u innego pacjenta.		-	-	-	-
Zdarzenia / działania niepożądane związane z leczeniem statynami	RCT: 12 mies.	56 na 1000	18 na 1000 (0; 430)	RR=0,33 (0,01; 7,68)	N=18 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ bardzo niska	-
	Badania obserwacyjne: od 10 do 36 mies.	U osób otrzymujących leczenie statynami ( <i>add-on</i> do suplementacji cholesterollem) ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z osobami otrzymującymi wyłącznie suplementację cholesterolu (RR=13,00; 95% CI: 1,85; 91,49; p=0,010; I <sub>2</sub> =0%; 2 retrospektywne badania kohortowe, N=22). W prospektywnym badaniu kohortowym nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych po zastosowaniu statyn.		-	N=25 łącznie N=3 – b. prospektywne, N=22 (9+13) – 2 b. retrospektywne)	⊕⊕⊕⊕ niska	Ryzyko błędu oceniono za pomocą skali ROBINS-I.
Zmiana w zakresie parametrów wzrastania (liczba dzieci wykazujących zmianę)	RCT: 24 mies.	W ramach RCT u dzieci leczonych statynami ( <i>add-on</i> do suplementacji cholesterollem) w porównaniu z grupą kontrolną (suplementacja cholesterollem) nie stwierdzono zmiany w zakresie masy ciała (N=18 z 22; p=0,76) ani wzrostu (N=16 z 22; p=0,42).		-	N=18 (ocena masy ciała) N=16 (ocena wzrostu) (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ bardzo niska	Autorzy badania pierwotnego nie udostępnili wyników liczbowych.
	Badania obserwacyjne: 36 mies.	U 3 z 13 pacjentów zaobserwowano zmiany w zakresie masy ciała, jednak nie były one spójne – u 1 pacjenta wykazano znaczny wzrost masy ciała, natomiast u 2 pozostałych – spadek wagi. U 2 z 13 pacjentów wykazano spowolnienie tempa wzrostu.		-	N=13 (1 b. retrospektywne)	⊕⊕⊕⊕ bardzo niska	Ryzyko błędu oceniono za pomocą skali ROBINS-I.
Zmiana w zakresie parametrów biochemicznych	RCT: 12 mies.	Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zakresie zmiany stężenia dehydrocholesterolu w osoczu oraz zmiany w stężeniu cholesterolu w osoczu pomiędzy grupami badania		-	N=18 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ niska	Żadna z analiz RCT nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupami badania pod

Punkt końcowy	Okres obserwacji (follow-up)	Ryzyko porównawcze ( <i>comparative risks</i> )* (95% CI)		Parametr względny (95% CI)	Liczba pacjentów (badań)	Jakość (pewność) dowodów (GRADE)	Komentarz autorów badania
		Suplementacja cholesterollem	Statyny + suplementacja cholesterollem				
		(statyny <i>add-on</i> do suplementacji cholesterollem vs suplementacja cholesterollem). Nie wykazano również istotnych różnic pomiędzy grupami badania pod względem poziomu cholesterolu w płynie mózgowo-rdzeniowym lub poziomu dehydrocholesterolu w płynie mózgowo-rdzeniowym.					względem żadnego z parametrów biochemicznych.
	Badania obserwacyjne: od 10 do 36 mies.	Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami badania w zakresie zmian w stężeniu dehydrocholesterolu w osoczu, jak również zmian całkowitego cholesterolu w osoczu.		-	N=18 pacjentów otrzymujących statyny <i>add-on</i> do suplementacji cholesterollem oraz N=20 pacjentów przyjmujących samą suplementację cholesterollem (3 prospektywne b. obserwacyjne)  N=13 (1 retrospektywne b. obserwacyjne)	⊕⊖⊖⊖ bardzo niska	Ryzyko błędu oceniono za pomocą skali ROBINS-I.
<b>Jakość życia (QoL)</b>	Nie raportowano w żadnym z włączonych badań.						

\*Ryzyko w grupie interwencji opiera się na założonym ryzyku w grupie porównawczej i względnym efekcie interwencji.

ABC-C – lista kontrolna (kwestionariusz) nieprawidłowego zachowania u dzieci (ang. *Aberrant Behaviour Checklist in children*), RR – ryzyko względne (ang. *risk ratio*), SLOS – zespół Smitha-Lemliego-Opitza (ang. *Smith-Lemli-Opitz Syndrome*), QoL – jakość życia (ang. *quality of life*).



W żadnym z badań pierwotnych włączonych do przeglądu Ballout 2022 nie raportowano wyników w zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz jakości życia (QoL).

Zmiany w objawach neurobehawioralnych formalnie oceniano jedynie w RCT, w ramach którego wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia drażliwości mierzonej za pomocą podskali drażliwości w skali ABC-C u dzieci z SLOS otrzymujących simwastatynę jako terapię *add-on* do suplementacji cholesterolom, w porównaniu z dziećmi otrzymującymi samą suplementację cholesterolom (**p=0,017**), jednak wnioskowanie w tym zakresie jest wysoce niepewne (bardzo niska jakość/pewność dowodów).

Istnieje również wysoka niepewność w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem statynami – nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupą otrzymującą terapię skojarzoną simwastatyną i suplementacją cholesterolom w porównaniu do grupy przyjmującej jedynie suplementację cholesterolom (RR=0,33; 95% CI: 0,01; 7,68). Ponadto, wnioskowanie w zakresie tego punktu końcowego obciążone jest wysoką niepewnością ze względu na dowody bardzo niskiej jakości/pewności. Natomiast, w ramach badań obserwacyjnych wykazano znamiennie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w grupie przyjmującej statyny (jako terapię *add-on* do suplementacji cholesterolom) w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie suplementację cholesterolom (RR=13,00; 95% CI: 1,85; 91,49; p=0,010; dowody o niskiej jakości/pewności).

Wyniki w ramach zmian parametrów wzrastania są niejednoznaczne – wyniki RCT wskazują na brak znamienych różnic w zakresie zmian masy ciała (p=0,76), jak również wzrostu (p=0,42) pomiędzy grupą leczoną statynami w połączeniu z suplementacją cholesterolom w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie suplementację cholesterolom, natomiast wyniki badań obserwacyjnych są niespójne. Dodatkowo, wskazano na wysoką niepewność wnioskowania ze względu na bardzo niską jakość/pewność dowodów.

Nie wykazano również znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami interwencji i komparatora w ramach zmiany parametrów biochemicznych (dowody niskiej (RCT) oraz bardzo niskiej (badania obserwacyjne) jakości/pewności).

Szczegółowe wyniki przeglądu systematycznego Ballout 2022 (wykresy typu *forest-plot*) przedstawiono w Rozdziale 1.1.

#### Ograniczenia przeglądu systematycznego Ballout 2022:

- Znaczące zróżnicowanie badań pod względem:
  - dawek, czasu trwania leczenia i formulacji zastosowanych statyn oraz suplementacji cholesterolu,
  - populacji włączanych do badań – dorośli i dzieci bez oddzielnego raportowania danych (Haas 2007), pozostałe badania dot. populacji dzieci; pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem SLOS (Rouillet 2012, Wassif 2017) lub pacjentów z SLOS o dowolnym stopniu nasilenia choroby (pozostałe badania),
  - charakterystyki pacjentów – w badaniach uczestniczyło więcej osób płci męskiej niż żeńskiej (32 vs 20), przy czym w badaniu Haas 2008 nie podano liczby włączonych osób w podziale na płeć.
- Badania ograniczone pod względem wielkości próby oraz jakości (wiarygodności wewnętrznej) – niekompletne dane, selektywność raportowania wyników, niespójne skale/techniki pomiarowe oraz sposób przedstawienia wyników (ograniczone możliwości łączenia danych z różnych badań).
- Zmiana protokołu badania – pierwotnie zakładano włączanie jedynie badań prospektywnych, jednak m.in. ze względu na rzadki charakter choroby, zmienny i często nieprzewidywalny przebieg kliniczny, zdecydowano o włączeniu również badań o projekcie retrospektywnym.
- Ograniczone możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie suplementacji cholesterolom ze względu na projekt przeglądu – cel ukierunkowany na ocenę statyn (jako terapii dodanej do innych terapii niebędących statynami tj. suplementacji cholesterolom).

## 5.4. Podsumowanie

### Ballout 2022

Celem przeglądu systematycznego biblioteki Cochrane – Ballout 2022 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa statyn ± innych terapii niebędących statynami (np. suplementacja cholesterolem, kwasami żółciowymi lub witaminami) w porównaniu z suplementacją cholesterolem ± innymi terapiami niebędącymi statynami (np. kwasy żółciowe lub witaminy) u pacjentów z SLOS.

Do przeglądu systematycznego włączono 6 badań, w tym 1 badanie z randomizacją typu *cross-over* (Wassif 2017; N=18) oraz 5 badań obserwacyjnych: 3 prospektywne badania kohortowe (Chan 2009, Haas 2008, Rouillet 2012; N=20) i 2 retrospektywne badania kohortowe (Haas 2007, Oláh 2013a; N=22).

We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach w ramach interwencji stosowano terapię statynami jako terapię dodaną (*add-on*) do suplementacji cholesterolem, natomiast suplementacja cholesterolem stanowiła grupę kontrolną. Wszystkie włączone badania w ramach terapii statynami uwzględniały simwastatynę, poza 1 badaniem (Oláh 2013a), w którym stosowano simwastatynę lub atorwastatynę. Dawki, czas trwania leczenia i formuła zastosowanych statyn oraz suplementacji cholesterolu różniły się znacznie pomiędzy poszczególnymi badaniami.

W żadnym z badań pierwotnych włączonych do przeglądu Ballout 2022 nie raportowano wyników w zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz jakości życia (QoL).

W 1 RCT wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia drażliwości mierzonej za pomocą podskali drażliwości w skali ABC-C u dzieci z SLOS otrzymujących simwastatynę jako terapię *add-on* do suplementacji cholesterolem, w porównaniu z dziećmi otrzymującymi samą suplementację cholesterolem ( $p=0,017$ ), jednak wnioskowanie w tym zakresie jest wysoce niepewne (bardzo niska jakość/pewność dowodów).

W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem statynami w ramach badań obserwacyjnych wykazano znamiennie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w grupie przyjmującej statynę (jako terapię *add-on* do suplementacji cholesterolem) w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie suplementację cholesterolu ( $RR=13,00$ ;  $95\% CI: 1,85; 91,49$ ;  $p=0,010$ ; dowody o niskiej jakości/pewności). W przypadku RCT nie wykazano znamienych różnic w ramach ww. punktu końcowego.

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami interwencji i komparatora w ramach zmiany parametrów wzrastania oraz zmiany parametrów biochemicznych, dodatkowo wnioskowanie obarczone wysoką niepewnością ze względu na niską/bardzo niską jakość dowodów.

Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie suplementacji cholesterolem jest ograniczone ze względu na projekt przeglądu – cel ukierunkowany na ocenę statyn (jako terapii dodanej do innych terapii niebędących statynami tj. suplementacji cholesterolu).

Ponadto, należy wziąć pod uwagę ograniczenia przeglądu systematycznego Ballout 2022 obejmujące m.in.: znaczące zróżnicowanie badań pod względem dawek, czasu trwania leczenia i formuły zastosowanych statyn oraz suplementacji cholesterolem oraz charakterystyki pacjentów włączonych do badań, próby o ograniczonej wielkości populacji oraz jakości (niekompletne dane, selektywność raportowania wyników, niespójne skale/techniki pomiarowe oraz sposób przedstawienia wyników).

### **Podsumowanie poprzednich opracowań Agencji**

Wyniki przedstawione w poprzednich opracowaniach Agencji pochodzą z przeglądu literatury, prób z badań klinicznych oraz opisów przypadków pochodzących z lat 2001-2021, ponadto zidentyfikowano protokół przeglądu systematycznego (Ballout 2020), włączonego do niniejszego opracowania.

### **Rojare 2019**

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

### **Palm 2019**

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

### **Delvecchio 2020**

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

### **Ballout 2020**

Protokół prac mających na celu opracowanie systematycznego przeglądu literatury, dotyczącego wykorzystania statyn w leczeniu SLOS. W uzasadnieniu podjęcia prac nad przeglądem wskazano, że obecnie nie ustalono zgodnego stanowiska odnośnie „optymalnej” standardowej terapii dla pacjentów z SLOS, częściowo ze względu na rzadki, a zatem słabo zbadany charakter tego schorzenia. Jednak w oparciu o mechanizm i danych empirycznych, suplementacja cholesterolu uważana jest za podstawę leczenia, pomimo ograniczonych korzyści. Wynika to przede wszystkim z niezdolności cholesterolu do przekraczania bariery krew-mózg i jego ograniczonego wchłaniania w jelitach po doustnym uzupełnieniu diety. Niemniej jednak kilka badań z udziałem dzieci z SLOS otrzymujących suplementację cholesterolu wykazało poprawę wzrostu fizycznego, objawy żołądkowo-jelitowe i tolerancję na infekcje oraz funkcję układu nerwowego. Wykazano również, że suplementacja cholesterolu zmniejsza wrażliwość na światło UV-A, klasycznie obserwowaną u osób z SLOS. Jednak nie przyniosła korzyści w łagodzeniu neurobehawioralnych przejawów zaburzenia. W rezultacie nadal potrzebne są terapie ukierunkowane na neurobehawioralny składnik SLOS. Obiecująca wydaje się być rola terapii statynami u dzieci z SLOS, kilka opublikowanych dotychczas opisów przypadków dokumentuje korzystne zmniejszenie poziomu 7-DHC i pożądany wzrost poziomu cholesterolu w osoczu, prowadząc do przyspieszonego wzrostu i złagodzenia nieprawidłowości behawioralnych.

### **Fliesler 2021**

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

### **Svoboda 2012**

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

### **Chan 2009**

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

### **Lin 2005**

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

### **Szabo 2010**

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

### **Azurdia 2001**

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

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

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

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

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

## 6. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 1 opinię, którą przedstawiono poniżej.

**Tabela 9. Opinia eksperta klinicznego dotycząca Cholesterol Module i jego finansowania**

	<b>prof. dr hab. n. med. Robert Śmigiel</b> <b>Konsultant wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej,</b> <b>pediatra, pediatra metaboliczny, genetyk kliniczny</b>
<b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak jest technologii alternatywnych mogących zastąpić stosowanie Cholesterolu Module w Zespole Smitha-Lemliego i Opitza.</li> <li>• Pozytywny, chociaż niespektakularny efekt kliniczny zastosowania suplementacji egzogennym cholesterolem u pacjentów z zespołem Smitha-Lemliego i Opitza.</li> <li>• Poprawa funkcjonowania metabolicznego, metabolizmu lipidowego.</li> <li>• Lepsze wrastanie i przybieranie na wadze (w okresie niemowlęcym i poniemowlęcym jest to jeden z głównych problemów zdrowotnych dzieci z SLOS).</li> </ul>
<b>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b>	Nie dotyczy
<b>Stanowisko własne</b>	<p>Zespół Smith-Lemli-Opitza (SLOS) jest wrodzoną wadą metabolizmu biosyntezy cholesterolu uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Powodem choroby są wysokie poziomy prekursorów cholesterolu 7-dehydrocholesterolu (DHCR7) oraz 8-dehydrocholesterolu (DHCR8). W SLOS dochodzi do gromadzenia się 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) w tkankach całego organizmu. Niedobór cholesterolu z kolei powoduje występowanie szeregu zaburzeń wad rozwojowych narządów wewnętrznych u płodu, dysmorfii ciała oraz zaburzenie rozwoju somatycznego, psychoruchowego i intelektualnego. W ciężkich przypadkach SLOS prowadzi do obumarcia płodu i martwego urodzenia oraz do wcześniejszych zgonów pacjentów w okresie wczesnego dzieciństwa.</p> <p>Brak jest leczenia przyczynowego SLOS. Brak też alternatywnych, celowanych technologii terapeutycznych. Pozostaje leczenie objawowe w SLOS.</p> <p>Celem leczenia pacjentów z SLOS jest podwyższenie poziomu cholesterolu w surowicy i zredukowanie produkcji 7-DHC (Cruz et al, 1994; Jones et al, 1997) oraz poprawa metabolizmu cholesterolu niezbędnego do prawidłowego funkcjonowania metabolicznego na poziomie komórkowym.</p> <p>Po suplementacji cholesterolem u dzieci z SLOS obserwuje się lepsze wrastanie i przybieranie na wadze (wszystkie dzieci z SLOS prezentują zaburzenia wzrastania).</p>
<b>Inne uwagi</b>	<p><u>Uwagi ogólne:</u></p> <p>Według mojego doświadczenia suplementacja cholesterolem wspiera rozwój somatyczny (wzrastanie i przyrost masy ciała), poprawia metabolizm gospodarki lipidowej oraz poprawia ogólny stan zdrowia ciężko chorych dzieci z SLOS, u których brak możliwości leczenia celowanego, precyzyjnego czy przyczynowego.</p>

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

### Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

W ramach pisma zlecającego (znak PLD.45341.213.2024.2.KB) Ministra Zdrowia przekazano dodatkowe informacje w zakresie liczby wydanych zgód na refundację oraz ceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module w 2023 r. (Tabela 10)

**Tabela 10. Refundacja w imporcie docelowym śssp Cholesterol Module w 2023 r.**

Nazwa ŚSSPŻ	Liczba wydanych zgód na refundację	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań
Cholesterol Module, proszek, puszka 450 g	25	20	565

Źródło: dane zawarte w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID) przekazane przez MZ

Cena ww. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wynosi 1333,97 zł za 1 puszkę 450 g (szacunkowa cena netto – dane nt. ceny śsspż pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2024 r.).

Biorąc pod uwagę powyższe dane, łączny koszt refundacji w imporcie docelowym śssp Cholesterol Module w 2023 r. (dla 20 pacjentów) wyniósł około **753 693 zł**.

### Poprzednie oszacowania Agencji

**Tabela 11. Koszt refundacji oraz koszt za opakowanie śssp Cholesterol Module – oszacowanie własne Agencji na podstawie danych udostępnionych przez MZ**

Lata refundacji	Liczba wydanych zgód na refundację	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]	Koszt za opakowanie [zł netto]
2020	5	5	87	51 363,06*	590,38
2016 - 2017	19	7	391	253 923,22 – 293 281,28**	649,42 – 750,08
2013	10	-	365	237 038,3***	649,42 (cena w PLN netto – II kwartał 2013 r.)
2012	18	-	530	278 053,9 – 330 327,8***	524,63 - 623,26 (cena w PLN netto – III kwartał 2012 r.)

\*oszacowano na podstawie danych MZ udostępnionych na potrzeby opracowania Agencji OT.4211.4.2021

\*\*oszacowano na podstawie danych MZ udostępnionych na potrzeby opracowania Agencji OT.4311.13.2017

\*\*\*oszacowano na podstawie danych MZ udostępnionych na potrzeby opracowania Agencji AOTM-DS-431-16/2013

## 8. Podsumowanie

### Przedmiot zlecenia

Niniejsze opracowanie dotyczy zbadania zasadności dalszego wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module (proszek, puszcza 450 g) we wskazaniu: zespół Smitha-Lemliego-Opitza, zleconego pismem z dnia 20 marca 2024 r., znak PLD.45341.213.2024.2.KB (data wpływu do AOTMiT: 21.03.2024 r.), przez Ministra Zdrowia.

W związku z tym, że środek Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza sprowadzany w ramach importu docelowego był już przedmiotem oceny Agencji, niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr AOTM-DS-431-16/2013, OT.4311.13.2017 oraz OT.4211.4.2021. Dotychczas wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 70/2014, 165/2017, 24/2021 oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa nr 61/2014, 92/2017, 24/2021 (odpowiednie nr zleceń w BIP 263/2013, 190/2017, 9/2021) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza.

### Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W ramach aktualizacji informacji o wytycznych praktyki klinicznej (opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku) zidentyfikowano 5 publikacji zaleceń / informacji ogólnych dotyczących postępowania u pacjentów z SLOS (CONTACT 2024, GeneFood 2023, Steiner 2023, GTND 2021, NORD 2021).

Suplementacja cholesterolu (poprzez dietę lub zastosowanie suplementów) została wskazana we wszystkich odnalezionych zaleceniach. W większości zaleceń wskazano na jej ograniczoną skuteczność w leczeniu pacjentów z SLOS (brak możliwości pokonania bariery krew-mózg), choć wskazano, że u niektórych osób po zastosowaniu suplementacji cholesterolu zaobserwowano poprawę w zakresie wzrastania i/lub kontroli zachowania (CONTACT 2024, NORD 2021), obniżenie poziomu 7-DHC oraz pokrewnych, potencjalnie toksycznych półproduktów cholesterolu (Steiner 2023). Spośród pozostałych metod leczenia SLOS najczęściej wskazuje się na próby stosowania terapii simwastatyną, jednak jej skuteczność pozostaje ograniczona i nie stanowi postępowania o potwierdzonej użyteczności terapeutycznej. Wskazuje się, że skuteczne leczenie SLOS w dłuższej perspektywie czasu nie jest obecnie znane.

Odnalezione w ramach aktualizacji publikacje pozostają spójne z zaleceniami opisanymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji (nr OT.4211.4.2021) pod względem rekomendacji stosowania suplementacji cholesterolu w leczeniu pacjentów z SLOS.

W wyniku przeprowadzonego aktualizacyjnego wyszukiwania nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących finansowania środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza.

### Wskazanie dowodów naukowych

W ramach przeglądu aktualizacyjnego zidentyfikowano 1 badanie wtórne – przegląd systematyczny biblioteki Cochrane – Ballout 2022, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wynikającego z zastosowania statyn ± innych terapii niebędących statynami (np. suplementacja cholesterolu) w porównaniu z suplementacją cholesterolu ± innymi terapiami niebędącymi statynami u pacjentów z zespołem Smitha-Lemliego-Opitza. Protokół przeglądu systematycznego Ballout 2022 zidentyfikowano w poprzednim opracowaniu Agencji OT.4211.4.2021 (Ballout 2020).

Do przeglądu systematycznego włączono 6 badań, w tym 1 badanie z randomizacją typu *cross-over* (Wassif 2017; N=18) oraz 5 badań obserwacyjnych: 3 prospektywne badania kohortowe (Chan 2009, Haas 2008, Rouillet 2012; N=20) i 2 retrospektywne badania kohortowe (Haas 2007, Oláh 2013a; N=22).

We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach w ramach interwencji stosowano terapię statynami (głównie simwastatynę) jako terapię dodaną (add-on) do suplementacji cholesterolu, natomiast suplementacja cholesterolu stanowiła grupę kontrolną. Dawki, czas trwania leczenia i formuła zastosowanych statyn oraz suplementacji cholesterolu różniły się znacznie pomiędzy poszczególnymi badaniami.

Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie suplementacji cholesterolu jest ograniczone ze względu na projekt przeglądu – cel ukierunkowany na ocenę statyn (jako terapii dodanej do innych terapii niebędących statynami tj. suplementacji cholesterolu).

W żadnym z badań pierwotnych włączonych do przeglądu Ballout 2022 nie raportowano wyników w zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz jakości życia (QoL).

W 1 RCT wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie nasilenia drażliwości mierzonej za pomocą podskali drażliwości w skali ABC-C u dzieci z SLOS otrzymujących simwastatynę jako terapię *add-on* do suplementacji cholesterolem, w porównaniu z dziećmi otrzymującymi samą suplementację cholesterolem ( $p=0,017$ ), jednak wnioskowanie w tym zakresie jest wysoce niepewne ze względu na bardzo niską jakość/pewność dowodów.

W zakresie działań niepożądanych związanych z leczeniem statynami w ramach badań obserwacyjnych wykazano znamiennie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w grupie przyjmującej statyny (jako terapię *add-on* do suplementacji cholesterolem) w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie suplementację cholesterolu ( $RR=13,00$ ;  $95\% CI: 1,85; 91,49$ ;  $p=0,010$ ; dowody o niskiej jakości/pewności). W przypadku RCT nie wykazano znamienych różnic w ramach zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem statynami pomiędzy grupami badania.

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą statyny (jako terapię *add-on* do suplementacji cholesterolem) oraz grupą przyjmującą wyłącznie suplementację cholesterolu w ramach zmiany parametrów wzrastania oraz zmiany parametrów biochemicznych (wnioskowanie obarczone wysoką niepewnością ze względu na niską/bardzo niską jakość dowodów).

Analizując dowody należy wziąć pod uwagę ograniczenia przeglądu systematycznego Ballout 2022 obejmujące m.in.: znaczne zróżnicowanie badań pod względem dawek, czasu trwania leczenia i formuła zastosowanych statyn oraz suplementacji cholesterolu oraz charakterystyki pacjentów włączonych do badań, próby o ograniczonej wielkości populacji oraz jakości (niekompletne dane, selektywność raportowania wyników, niespójne skale/techniki pomiarowe oraz sposób przedstawienia wyników).

### Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymało 1 opinię eksperta, który wyraził pozytywną opinię odnośnie finansowania śspz Cholesterol Module, wskazując na brak alternatywnych, celowanych technologii terapeutycznych, pozytywny efekt kliniczny wynikający z zastosowania suplementacji egzogennym cholesterolem u pacjentów z SLOS (lepsze wzrastanie oraz przybieranie na wadze, co w okresie niemowlęcym i ponimowlęcym jest jednym z głównych problemów zdrowotnych dzieci z SLOS). Ekspert wskazał na doświadczenia własne, wg których suplementacja cholesterolem wspiera rozwój somatyczny, poprawia metabolizm gospodarki lipidowej oraz poprawia ogólny stan zdrowia ciężko chorych dzieci z SLOS, u których brak możliwości leczenia celowanego, precyzyjnego czy przyczynowego.

Subpopulacja chorych, która mogłaby odnieść największe korzyści ze stosowania ocenianej technologii to dzieci z łagodną formą SLOS, jednak brak jest obiektywnego badania do wyselekcjonowania takiej grupy pacjentów i brak jest korelacji genotypowo-fenotypowej, która mogłaby takich pacjentów wyselekcjonować. Jedynym miernikiem wpływającym na ocenę stopnia uszkodzenia neurologicznego w SLOS jest brak wad rozwojowych oraz czas, który wskazuje etapy rozwoju ruchowego, somatycznego, społeczno-behawioralnego, w związku z czym należy suplementować cholesterol od początku życia (od czasu rozpoznania), szczególnie w okresie rozwojowym.

Ekspert jako technologie obecnie stosowane w leczeniu pacjentów z SLOS, wskazał leczenie wad rozwojowych, fizjoterapię, wsparcie logopedyczne, leczenie żywieniowe, jak również dietę bogatocholesterolową oraz suplementację cholesterolem. Ponadto, leczenie środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego (cholesterolu) wraz z wsparciem rozwoju została wskazana przez eksperta jako najskuteczniejsza technologia stosowana w Polsce.

### Wpływ na wydatki płatnika

Poniżej przedstawiono oszacowania w zakresie kosztów refundacji w poszczególnych latach refundacji (na podstawie danych udostępnionych przez MZ).



**Tabela 12. Koszt refundacji oraz koszt za opakowanie śsspż Cholesterol Module – oszacowanie własne Agencji na podstawie danych udostępnionych przez MZ**

Lata refundacji	Liczba wydanych zgód na refundację	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]	Koszt za opakowanie [zł netto]
<b>Aktualny stan finansowania</b>					
<b>2023</b>	25	20	565	<b>753 693,05<sup>^</sup></b>	1333,97
<b>Poprzednie oszacowania Agencji</b>					
<b>2020</b>	5	5	87	<b>51 363,06<sup>*</sup></b>	590,38
<b>2016 - 2017</b>	19	7	391	<b>253 923,22 – 293 281,28<sup>**</sup></b>	649,42 – 750,08
<b>2013</b>	10	-	365	<b>237 038,3<sup>***</sup></b>	649,42 (cena w PLN netto – II kwartał 2013r.)
<b>2012</b>	18	-	530	<b>278 053,9 – 330 327,8<sup>***</sup></b>	524,63 - 623,26 (cena w PLN netto – III kwartał 2012r.)

<sup>^</sup>oszacowano na podstawie danych MZ udostępnionych na potrzeby niniejszego opracowania Agencji

<sup>\*</sup>oszacowano na podstawie danych MZ udostępnionych na potrzeby opracowania Agencji OT.4211.4.2021

<sup>\*\*</sup>oszacowano na podstawie danych MZ udostępnionych na potrzeby opracowania Agencji OT.4311.13.2017

<sup>\*\*\*</sup>oszacowano na podstawie danych MZ udostępnionych na potrzeby opracowania Agencji AOTM-DS-431-16/2013

## 9. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Azurdia 2001** Azurdia RM, Anstey AV, Rhodes LE. Cholesterol supplementation objectively reduces photosensitivity in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Br J Dermatol.* 2001 Jan;144(1):143-5. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.03964.x. PMID: 11167696.
- Ballout 2020** Ballout RA, Bianconi S, Livinski A, Fu YP, Remaley AT, Porter FD. Statins for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(1):CD013521. doi: 10.1002/14651858.cd013521. PMID: 32132878; PMCID: PMC7055734.
- Ballout 2022** Ballout RA, Livinski A, Fu Y-P, Steiner RD, Remaley AT. Statins for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 11.* Art. No.: CD013521. doi: 10.1002/14651858.CD013521.pub2.
- Chan 2009** Chan YM, Merkens LS, Connor WE, Roulet JB, Penfield JA, Jordan JM, Steiner RD, Jones PJ. Effects of dietary cholesterol and simvastatin on cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res.* 2009 Jun;65(6):681-5. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819ea4eb. PMID: 19430384; PMCID: PMC2780332.
- Delvecchio 2020** Delvecchio M, Rapone B, Simonetti S, Fecarotta S, De Carlo G, Favoino E, Loverro MT, Romano AMI, Taurino F, Di Naro E, Gnoni A. Dietary cholesterol supplementation and inhibitory factor 1 serum levels in two dizygotic Smith-Lemli-Opitz syndrome twins: a case report. *Ital J Pediatr.* 2020 Oct 28;46(1):161. doi: 10.1186/s13052-020-00924-2. PMID: 33115520; PMCID: PMC7594264.
- Haas 2007** Haas D, Garbade SF, Vohwinkel C, Muschol N, Trefz FK, Penzien JM, et al. Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2007;30(3):375-87.
- Haas 2008** Haas D, Niklowitz P, HoKmann GF, Andler W, Menke T. Plasma and thrombocyte levels of coenzyme Q10 in children with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) and the influence of HMGCoA reductase inhibitors. *Biofactors* 2008;32(1-4):191-7. [PMID: 19096116]
- Lin 2005** Lin DS, Steiner RD, Flavell DP, Connor WE. Intestinal absorption of cholesterol by patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res.* 2005 Jun;57(6):765-70. doi: 10.1203/01.PDR.0000157723.98422.B5. Epub 2005 Mar 17. PMID: 15774833.
- Oláh 2013a** Oláh AV, Szabó GP, Varga J, Balogh L, Csábi G, Csákváry V, et al. Relation between biomarkers and clinical severity in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *European Journal of Pediatrics* 2013;172(5):623-30. [PMID: 23319240]
- Palm 2019** Palm K., Kovacs T., Empting S., Mohnike K. Longitudinal cholesterol metabolite profiles in 20 patients with Smith-Lemli-Opitz-syndrome. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 2019;167(4):371. doi:10.1007/s00112-019-0665-9
- Rojare 2019** Rojare C, Opendakker Y, Laborde A, Nicot R, Mention K, Ferri J. The Smith-Lemli-Opitz syndrome and dentofacial anomalies diagnostic: Case reports and literature review. *Int Orthod.* 2019 Jun;17(2):375-383. doi: 10.1016/j.ortho.2019.03.020. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31005410.
- Roulet 2012** Roulet JB, Merkens LS, Pappu AS, Jacobs MD, Winter R, Connor WE, et al. No evidence for mevalonate shunting in moderately affected children with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2012;35(5):859-69.
- Svoboda 2012** Svoboda MD, Christie JM, Eroglu Y, Freeman KA, Steiner RD. Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome and other sterol disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 Nov 15;160C(4):285-94. doi: 10.1002/ajmg.c.31347. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23042642; PMCID: PMC3890258.
- Szabó 2010** Szabó GP, Oláh AV, Kozak L, Balogh E, Nagy A, Blahakova I, Oláh E. A patient with Smith-Lemli-Opitz syndrome: novel mutation of the DHCR7 gene and effects of therapy with simvastatin and cholesterol supplement. *Eur J Pediatr.* 2010 Jan;169(1):121-3. doi: 10.1007/s00431-009-0987-z. Epub 2009 Apr 14. PMID: 19365639.

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

#### Rekomendacje kliniczne

**CONTACT 2024** Źródło internetowe: <https://contact.org.uk/conditions/smith-lemli-opitz-syndrome/>, data dostępu: 23.04.2024 r.

**GeneFood 2023** Źródło internetowe: <https://www.mygenefood.com/blog/smith-lemli-opitz-syndrome-and-cholesterol-what-you-need-to-know/>, data dostępu: 24.04.2024 r.

**GTND 2021** Savatt JM, Myers SM. Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders. *Front Pediatr.* 2021 Feb 19;9:526779. doi: 10.3389/fped.2021.526779. PMID: 33681094; PMCID: PMC793379, data dostępu: 22.04.2024 r.

**NORD 2021** Źródło internetowe: <https://rarediseases.org/rare-diseases/smith-lemli-opitz-syndrome/>, data dostępu: 23.04.2024 r.

**Steiner 2023** Źródło internetowe: <https://emedicine.medscape.com/article/949125-treatment>, data dostępu: 25.04.2024 r.

#### Pozostałe publikacje

**Fliesler 2021** Fliesler SJ. EDITOR'S PERSPECTIVE: On the verge of translation: Combined cholesterol-antioxidant supplementation as a potential therapeutic intervention for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Exp Eye Res.* 2021 Jan;202:108390. doi: 10.1016/j.exer.2020.108390. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33307076.

## 10. Załączniki

### 10.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2024 r., data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 16.02.2021 r.).

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"smith-lemli-opitz syndrome"[MeSH Terms]	598
#2	"smith-lemli-opitz syndrome"	900
#3	"smith-lemli-opitz" AND syndrome	933
#4	smith AND lemli AND opitz AND syndrome	936
#5	"SLO syndrome"	46
#6	"RSH-SLO syndrome"	4
#7	"RSH syndrome"	24
#8	Rutledge AND Friedman AND Harrod AND Syndrome	2
#9	"7-Dehydrocholesterol Reductase Deficiency"	9
#10	((((("smith-lemli-opitz syndrome"[MeSH Terms]) OR ("smith-lemli-opitz syndrome")) OR ("RSH-SLO syndrome")) OR ("SLO syndrome")) OR ("RSH syndrome")) OR (Rutledge AND Friedman AND Harrod AND Syndrome)) OR ("7-Dehydrocholesterol Reductase Deficiency")) OR ("smith-lemli-opitz" AND syndrome)) OR (smith AND lemli AND opitz AND syndrome)	941
#11	"cholesterol module"	0
#12	((cholesterol[MeSH Terms]) OR (cholesterol)) AND (module)	353
#13	cholesterol* AND module*	354
#14	((cholesterol[MeSH Terms]) OR (cholesterol)) AND (supplement)	12 957
#15	cholesterol* AND supplement*	17 048
#16	((cholesterol* AND module*) OR (((cholesterol[MeSH Terms]) OR (cholesterol)) AND (module))) OR (((cholesterol[MeSH Terms]) OR (cholesterol)) AND (supplement))) OR (cholesterol* AND supplement*)	18 042
#17	((((((((("smith-lemli-opitz syndrome"[MeSH Terms]) OR ("smith-lemli-opitz syndrome")) OR ("RSH-SLO syndrome")) OR ("SLO syndrome")) OR ("RSH syndrome")) OR (Rutledge AND Friedman AND Harrod AND Syndrome)) OR ("7-Dehydrocholesterol Reductase Deficiency")) OR ("smith-lemli-opitz" AND syndrome)) OR (smith AND lemli AND opitz AND syndrome)) AND (((cholesterol* AND module*) OR (((cholesterol[MeSH Terms]) OR (cholesterol)) AND (module))) OR (((cholesterol[MeSH Terms]) OR (cholesterol)) AND (supplement))) OR (cholesterol* AND supplement*))	56
#18	((((((((("smith-lemli-opitz syndrome"[MeSH Terms]) OR ("smith-lemli-opitz syndrome")) OR ("RSH-SLO syndrome")) OR ("SLO syndrome")) OR ("RSH syndrome")) OR (Rutledge AND Friedman AND Harrod AND Syndrome)) OR ("7-Dehydrocholesterol Reductase Deficiency")) OR ("smith-lemli-opitz" AND syndrome)) OR (smith AND lemli AND opitz AND syndrome)) AND (((cholesterol* AND module*) OR (((cholesterol[MeSH Terms]) OR (cholesterol)) AND (module))) OR (((cholesterol[MeSH Terms]) OR (cholesterol)) AND (supplement))) OR (cholesterol* AND supplement*)) <b>Filters: from 2021/2/1 - 3000/12/12</b>	5

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2024 r., data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 16.02.2021 r.).

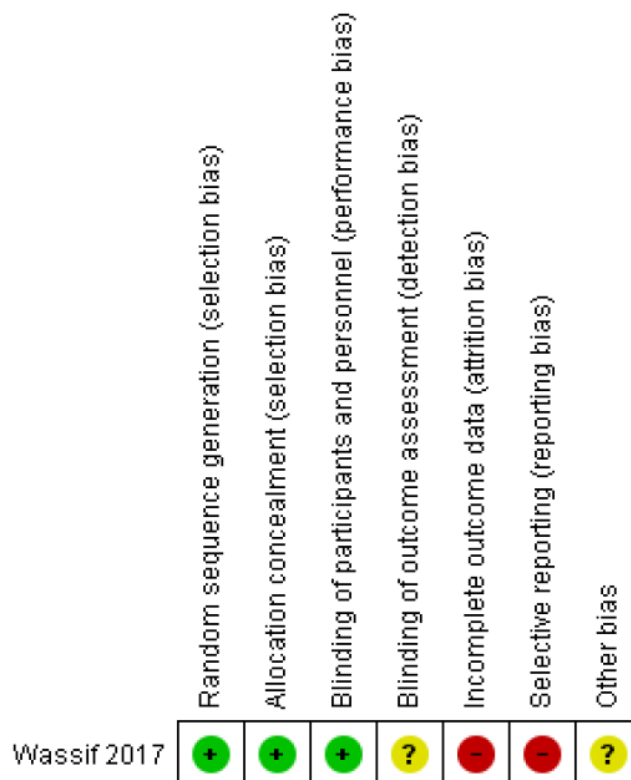
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp Smith-Lemli-Opitz syndrome/	1995
#2	"Smith-Lemli-Opitz syndrome".ab,kw,ti.	2104
#3	"SLO syndrome".ab,kw,ti.	113
#4	"RSH-SLO syndrome".ab,kw,ti.	9
#5	"RSH syndrome".ab,kw,ti.	67

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	"7-Dehydrocholesterol Reductase Deficiency".ab,kw,ti.	26
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	2680
#8	"cholesterol module".ab,kw,ti.	0
#9	exp cholesterol/	564 565
#10	exp supplementation/	432 193
#11	#8 AND #9	14 608
#12	cholesterol.ab,kw,ti.	735 188
#13	supplement.ab,kw,ti.	197 620
#14	#11 AND #12	5 802
#15	"cholesterol*".ab,kw,ti.	741 381
#16	"supplement*".ab,kw,ti.	1 125 957
#17	#14 AND #15	37 345
#18	#8 OR #11 OR #14 OR #17	44 640
#19	#7 AND #18	190
#20	limit 19 to dc=20210201-20240428	29

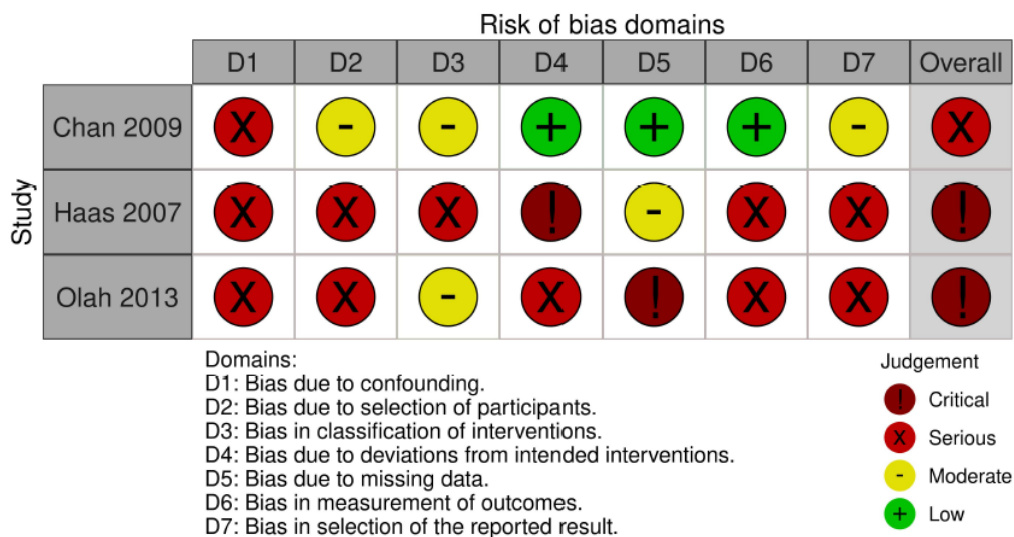
**Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2024 r., data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 16.02.2021 r.).**

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

## 10.2. Podsumowanie ryzyka błędu dla badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego Ballout 2022



Rysunek 1. Podsumowanie ryzyka błędu RCT Wassif 2017 (ocena Cochrane RoB Tools).



Rysunek 2. Podsumowanie ryzyka błędu dla badań obserwacyjnych w zakresie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem statyn (ocena ROBINS-I).

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Chan 2009	!	-	X	-	+	X	X	!
	Haas 2007	!	X	X	!	-	-	-	!
	Haas 2008	!	X	X	X	X	+	X	!
	Roullet 2012	!	X	X	!	+	X	+	!

Domains:  
 D1: Bias due to confounding.  
 D2: Bias due to selection of participants.  
 D3: Bias in classification of interventions.  
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
 D5: Bias due to missing data.  
 D6: Bias in measurement of outcomes.  
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 ! Critical  
 X Serious  
 - Moderate  
 + Low

Rysunek 3. Podsumowanie ryzyka błędu dla badań obserwacyjnych w zakresie zmiany parametrów biochemicznych w osoczu i/lub płynie mózgowo-rdzeniowym (ocena ROBINS-I).

### 10.3. Ocena wiarygodności metodologicznej przeglądu systematycznego Ballout 2022 w skali AMSTAR 2

Tabela 16. Ocena wiarygodności metodologicznej przeglądu systematycznego Ballout 2022 w skali AMSTAR 2

PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	Ballout 2022
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji	TAK/ NIE	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? <u>[Kluczowa domena]</u>	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK/ Częściowo TAK/ NIE	TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK/ NIE	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? <u>[Kluczowa domena]</u>	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu	TAK/ Częściowo TAK/ NIE	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone,	TAK/ NIE	TAK

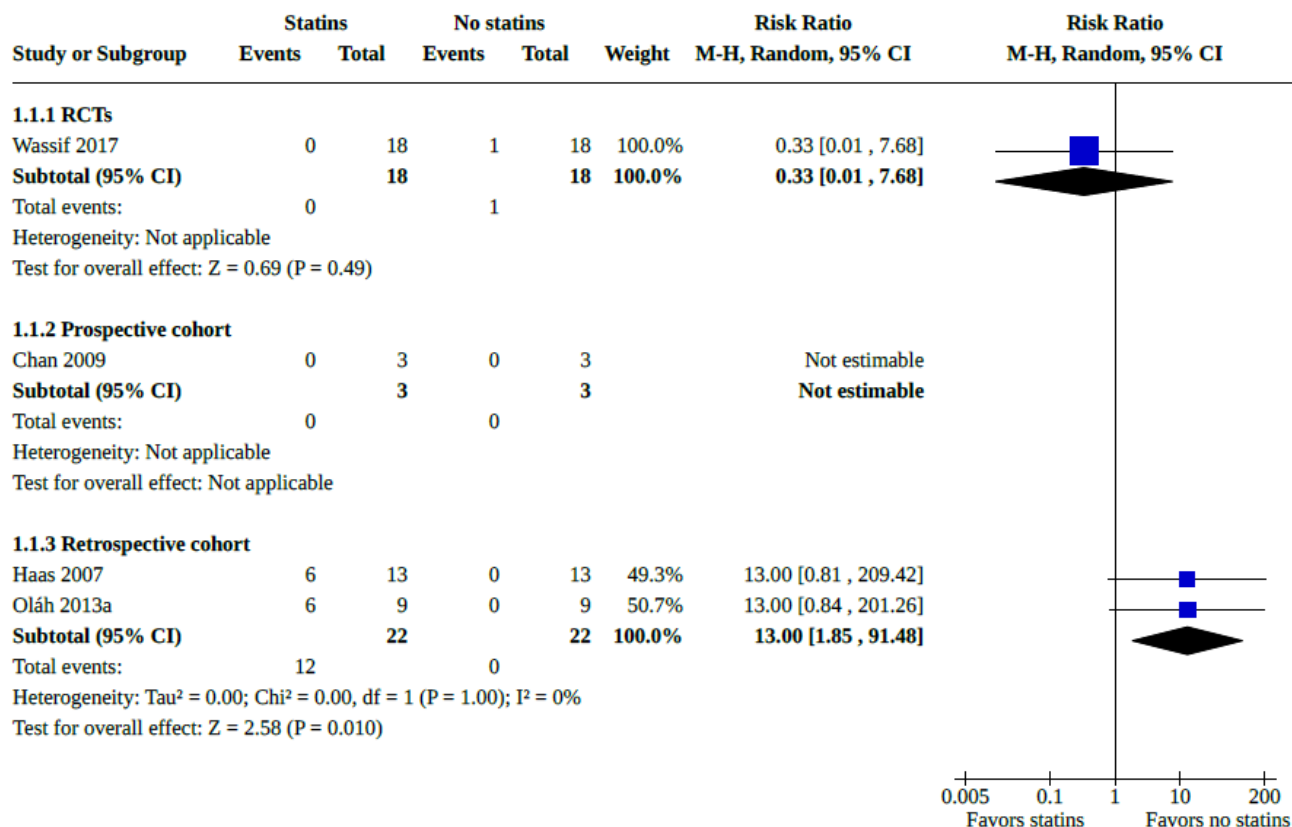


PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	Ballout 2022
	- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (≥80%); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.		
<b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.	TAK/ NIE	<b>TAK</b>
<b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK/ Częściowo TAK/ NIE	<b>TAK</b>
<b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki) - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. study's setting), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK/ Częściowo TAK/ NIE	<b>TAK</b>
<b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<u>Dla badań RCT:</u> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i> ) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	TAK/ Częściowo TAK/ NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	<b>TAK</b>
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i> ). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego	TAK/ Częściowo TAK/ NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	<b>TAK</b>
<b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla</b>	<u>TAK, jeśli:</u>	TAK/ NIE	<b>TAK</b>

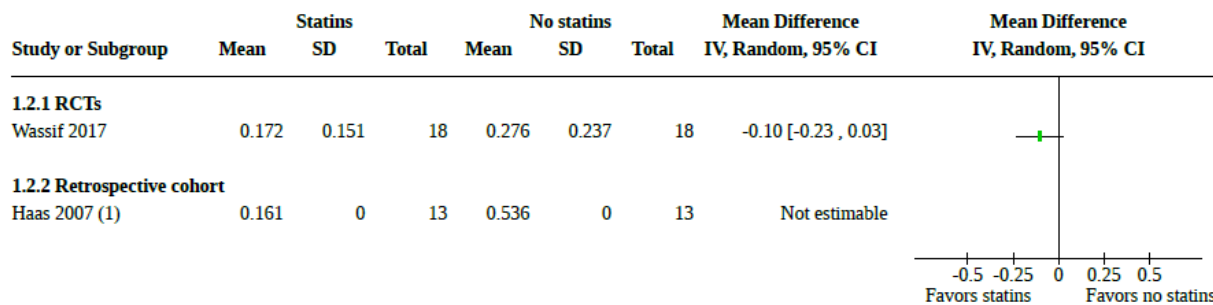
PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	Ballout 2022
poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”		
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? <u>[Kluczowa domena]</u>	<b><u>Dla badań RCT:</u></b> Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK/NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy (włączono 1 RCT)
	<b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b> Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK/ NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	<b>TAK</b>
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK/ NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	<b>TAK</b>
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? <u>[Kluczowa domena]</u>	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu	TAK/NIE	<b>TAK</b>
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK/NIE	<b>TAK</b>
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? <u>[Kluczowa domena]</u>	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK/NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	<b>TAK</b>
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów,	TAK/NIE	<b>NIE</b>

PYTANIE	WYJAŚNIENIE	ODPOWIEDŹ	Ballout 2022
<p><b>interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b></p>	<p>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</p>		<p>(brak informacji o sposobie postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów)</p>
<p><b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b></p>	<p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>*Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej</p>	<p><b>WYSOKA</b></p> <p><b>UMIARKOWANA</b></p> <p><b>NISKA</b></p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b></p>	<p><b>WYSOKA</b></p>

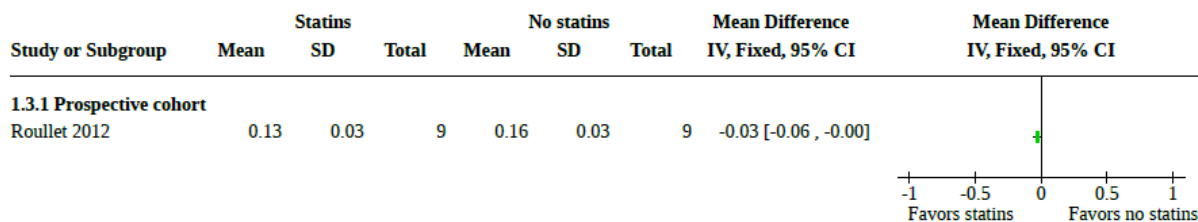
## 10.4. Szczegółowe wyniki przeglądu systematycznego Ballout 2022



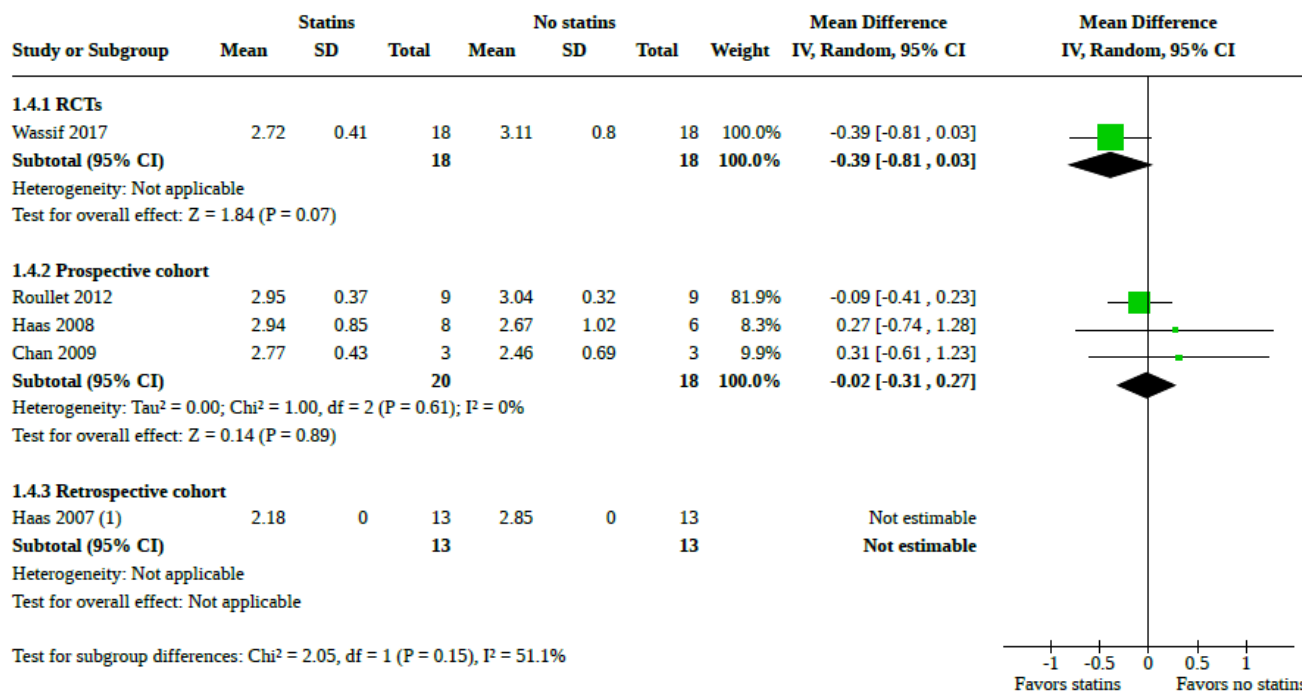
Wykres 1. Wykres typu forest-plot dla analizy w zakresie zdarzeń/działania niepożądanych związanych ze statynami – porównanie *statins* (statyny jako terapia *add-on* do suplementacji cholesterolem) vs *no statins* (suplementacja cholesterolem).



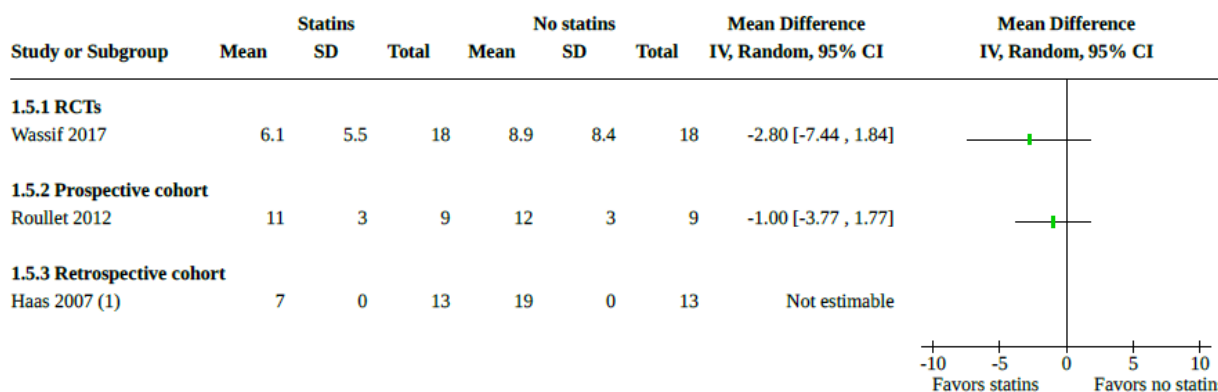
Wykres 2. Wykres typu forest-plot dla analizy w zakresie poziomu dehydrocholesterolu (7-DHC + 8-DHC) w osoczu – porównanie *statins* (statyny jako terapia *add-on* do suplementacji cholesterolem) vs *no statins* (suplementacja cholesterolem).



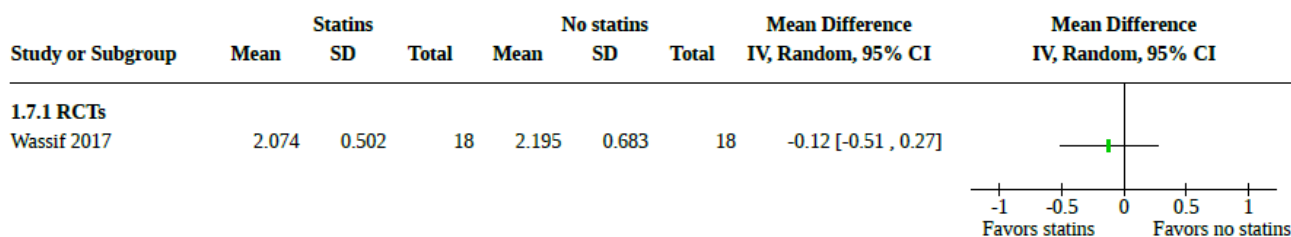
Wykres 3. Wykres typu forest-plot dla analizy w zakresie poziomu 7-DHC w osoczu – porównanie *statins* (statyny jako terapia *add-on* do suplementacji cholesterolem) vs *no statins* (suplementacja cholesterolem).



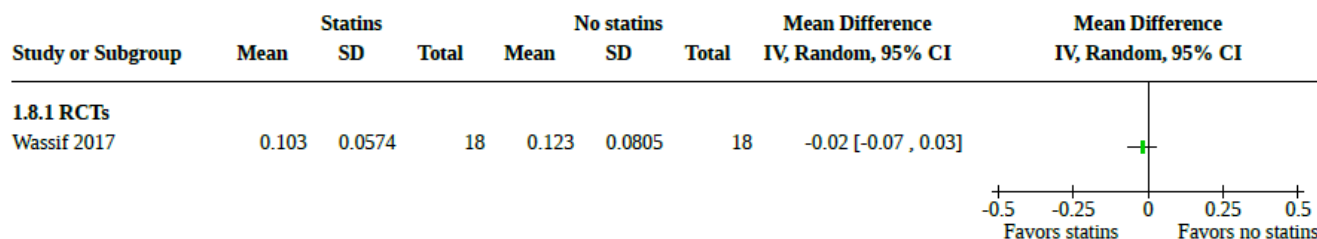
Wykres 4. Wykres typu forest-plot dla analizy w zakresie cholesterolu całkowitego w osoczu – porównanie *statins* (statyny jako terapia *add-on* do suplementacji cholesterolu) vs *no statins* (suplementacja cholesterolu).



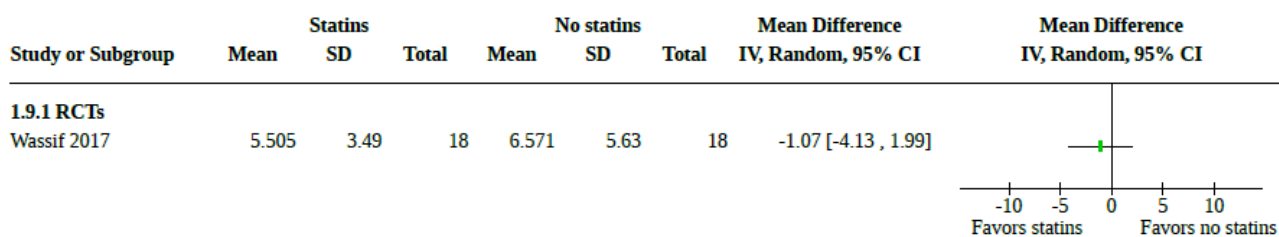
Wykres 5. Wykres typu forest-plot dla analizy w zakresie stosunku dehydrocholesterolu do cholesterolu całkowitego w osoczu – porównanie *statins* (statyny jako terapia *add-on* do suplementacji cholesterolu) vs *no statins* (suplementacja cholesterolu).



Wykres 6. Wykres typu forest-plot dla analizy w zakresie cholesterolu całkowitego w płynie mózgowo-rdzeniowym – porównanie *statins* (statyny jako terapia *add-on* do suplementacji cholesterolu) vs *no statins* (suplementacja cholesterolu).



Wykres 7. Wykres typu forest-plot dla analizy w zakresie poziomu dehydrocholesterolu (7-DHC + 8-DHC) w płynie mózgowo-rdzeniowym – porównanie *statins* (statyny jako terapia *add-on* do suplementacji cholesterolu) vs *no statins* (suplementacja cholesterolu).



Wykres 8. Wykres typu forest-plot dla analizy w zakresie stosunku dehydrocholesterolu do cholesterolu całkowitego w płynie mózgowo-rdzeniowym – porównanie *statins* (statyny jako terapia *add-on* do suplementacji cholesterolu) vs *no statins* (suplementacja cholesterolu).