



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**UCD Trio, UCD Anamix Infant,
UCD Anamix Junior, UCD Amino 5,
we wskazaniach:
deficyt transkarbamyazy ornitynowej,
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1,
lizynuryczna nietolerancja białka,
cytrulinemia typu I**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.20.2020

Data ukończenia: 31 grudnia 2020 r.

Wykaz skrótów

AAM	mieszanka aminokwasów (ang. amino acid mixture)
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASLD	deficit liazy argininobursztynianowej
ASSD	deficit syntetazy argininobursztynianu
BCAA	aminokwasy rozgałęzione (ang. branched-chain amino acid)
BIMDG	British Inherited Metabolic Disease Group
CPS1	syntaza karbamylfosforanu 1 (ang. carbamyl phosphate synthetase 1)
CPS1D	deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (ang. carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency)
DHA	kwas dokozaheksaenowy
EAA	egzogenne aminokwasy (ang. essential amino acids)
E-IMD	The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GPB	fenylomaślan glicerolu
HHH	zespół hiperornitynemia-hiperamoniemia-homocytrullinuria
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRT	terapia nerko-zastępcza (ang. kidney replacement therapie)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.)
LPI	lizynuryczna nietolerancja białka (ang. lysinuric protein intolerance)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAGSD	deficyt syntetazy N-acetylglutaminowej (ang. N-acetylglutamate synthetase deficiency)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NKRT	terapia nie-nerko-zastępcza (ang. non-kidney replacement therapy)
OTC	transkarmylaza ornitynowa (ang. ornithine transcarbamylase)
OTCD	deficyt transkarmylazy ornitynowej (ang. ornithine transcarbamylase deficiency)
PBA	fenylomaślan
PCRRT	Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RDA	zalecane dzienne spożycie (ang. recommended Dietary Allowances)
SD	odchylenie standardowe
ś.s.s.p.ż.	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz.U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.)
UCD	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorders)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa 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.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: 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 2019 r., poz. 1429) 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.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Problem zdrowotny.....	6
2.2.1. Deficyt transkarbamylazy (transkarbamoylasy) ornitynowej.....	6
2.2.2. Deficyt syntazy karbamylfosforanu 1	7
2.2.3. Lizynuryczna nietolerancja białka	8
2.2.4. Cytrulinemia typu I	10
2.3. Liczebność populacji	10
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	13
3.1. Technologia oceniana	13
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	15
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	16
4. Opinie ekspertów klinicznych	17
5. Rekomendacje kliniczne i finansowe dot. ocenianej technologii medycznych	19
5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	19
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
6. Wskazanie dowodów naukowych	23
6.1. Opis metodyki.....	23
6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	23
6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	24
6.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	25
6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	28
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	30
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	30
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	31
8. Kluczowe informacje i wnioski	33
9. Źródła.....	37
10. Załączniki.....	39
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji	39
10.2. Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktów UCD w analizowanych wskazaniach	47

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	14.10.2020
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.1004.2020.2.AD

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- UCD Trio, proszek, puszka á 400 g,
- UCD Anamix Infant, proszek, puszka á 400 g,
- UCD Anamix Junior, proszek, puszka á 400 g,
- UCD Amino 5, proszek, saszetki,

sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 29 ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2020 r. poz. 2021).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- UCD Trio, proszek, puszka á 400 g,
- UCD Anamix Infant, proszek, puszka á 400 g,
- UCD Anamix Junior, proszek, puszka á 400 g,
- UCD Amino 5, proszek, saszetki

Do finansowania we wskazaniu:

- deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej,
 - deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1),
 - lizynuryczna nietolerancja białka
 - cytrulinemia typu I
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.10.2020 r., znak PLD.46434.1004.2020.2.AD (data wpływu do AOTMiT: 14.10.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: UCD Trio w postaci puszek z proszkiem, UCD Anamix Infant w postaci puszek z proszkiem, UCD Anamix Junior w postaci puszek z proszkiem oraz UCD Amino 5 w postaci saszetek z proszkiem, we wskazaniu: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka.

Pismem z dnia 04.12.20120 r., znak OT.4311.20.2020.AW.2, Agencja wystąpiła do Ministra Zdrowia z prośbą o przekazanie danych za 2019 rok dotyczących refundacji w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 (liczebność populacji i koszt za opakowanie), a także o przekazanie listy produktów i ich ceny, które sprowadzane są z zagranicy w tych samych wskazaniach lub informację o braku takich produktów.

Pismem z dnia 15.12.2020 r., znak PLD.45341.1004.2020.3.AD (data wpływu do AOTMiT: 15.12.2020 r.), Minister Zdrowia przekazał odpowiednie dane. Ponadto w powyższym piśmie rozszerzono zakres wnioskowanych wskazań o cytrulinemię typu I.

2.2. Problem zdrowotny

2.2.1. Deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej

Definicja

Deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej (ang. ornithine transcarbamylase deficiency, OTC deficiency, OTCD) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu transkarbamyazy ornitynowej (ang. ornithine transcarbamylase, OTC), odpowiadająca za niemal połowę dziedzicznych zaburzeń cyklu mocznikowego.

Transkarbamyaza ornitynowa to enzym biorący udział w mitochondrialnym cyklu mocznikowym, katalizuje reakcję przemiany fosforanu karbamoilu i ornityny w cytrulinę i fosforan, odpowiadając za konwersję toksycznego amoniaku w nietoksyczny mocznik.

Konsekwencją choroby jest hiperamonemia, powodująca m.in. uszkodzenie mózgu.

Klasyfikacja ICD-10: E72.4

Etiologia i patogeneza

OTCD jest chorobą dziedziczną sprzężoną z chromosomem X. Do roku 2015 zidentyfikowano 417 mutacji odpowiedzialnych za powstawanie choroby. Większość pacjentów z OTCD stanowią hemizygotyczni mężczyźni, około 20% kobiet będących nosicielkami mutacji prezentuje objawy choroby.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Początek wystąpienia objawów choroby jest bardzo zmienny. U heterozygotycznych kobiet i mężczyzn z częściowym deficytem OTC objawy mogą pojawić się dopiero w dorosłym życiu, podczas gdy u hemizygotycznych chłopców ostra hiperamonemia pojawia się zwykle już w pierwszym tygodniu życia.

Ciężka postać niedoboru OTC występująca po urodzeniu może objawiać się odmową jedzenia, słabym ssaniem, wymiotami, postępującym letargiem i drażliwością. Zaburzenie może szybko postępować, obejmując drgawki, osłabienie napięcia mięśniowego (hipotonia), powiększenie wątroby (hepatomegalia) i zaburzenia oddychania, a także gromadzenie się płynu (obrzęk) w mózgu.

Nieleczone niemowlęta z ciężką postacią niedoboru OTC mogą zapaść w śpiączkę i mogą potencjalnie rozwinąć wady neurologiczne, takie jak niepełnosprawność intelektualna, opóźnienia rozwojowe i porażenie mózgowe. Im dłużej niemowlę pozostaje w śpiączce hiperamonemicznej, tym większe jest prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowości neurologicznych. Nieleczona śpiączka hiperamonemiczna może powodować komplikacje zagrażające życiu.

Biochemiczne objawy OTCD obejmują podwyższone stężenie amoniaku w osoczu, podwyższony poziom glutaminy w osoczu, niski poziom lub brak cytruliny w osoczu oraz podwyższony poziom kwasu orotowego w moczu, co odróżnia OTCD od innych proksymalnych zaburzeń cyklu mocznikowego.

Rozpoznanie choroby

Obecnie OTCD najczęściej diagnozuje się poprzez sekwencjonowanie eksomowe (10 eksonów OTC i ich granic między intronami / eksonami). Zaletą tej metody jest nieinwazyjny charakter pobierania leukocytów do izolacji DNA i ulepszania oraz obniżenie kosztów technologii sekwencjonowania.

Postępy w porównawczych technikach hybrydyzacji genomu i oligonukleotydów doprowadziły do poprawy i wzrostu w diagnozowaniu OTCD z powodu dużych delecji, duplikacji lub rearanżacji w genie OTC.

Seqwencjonowanie eksomowe oraz porównawcza hybrydyzacja genomowa pozwalają potwierdzić OTCD na poziomie molekularnym u 80–90% pacjentów z klinicznymi objawami choroby.

Epidemiologia

Według raportu Caldovic 2016 szacunkowa częstość występowania OTCD to w zależności od źródła 1/14 tys. urodzeń – 1/ 66 tys.-72 tys. urodzeń. Nowsze dane podają rzadsze rozpowszechnienie choroby.

Portal rarediseases.org podaje, że szacunkowa częstość występowania OTCD wynosi 1/50 tys. – 80 tys. urodzeń, a szacunkowa częstość występowania wszystkich zaburzeń cyklu mocznikowego łącznie 1/30 tys. urodzeń.

Aktualne postępowanie medyczne

Aktualne postępowanie lecznicze zaburzeń cyklu mocznikowego składa się z trzech kluczowych elementów:

- interwencji farmakologicznej – stosowane są tzw. wymiatacze azotu,
- suplementacji odżywczej aminokwasami L-cytruliny lub L-argininy,
- diety niskobiałkowej, która balansuje ograniczenie azotu i zapotrzebowanie organizmu na składniki odżywcze.

Jedynym znanym sposobem wyleczenia zaburzeń cyklu mocznikowego jest przeszczep wątroby, który niesie za sobą wysokie ryzyko chorobowości i śmiertelności oraz nie koryguje wszystkich nieprawidłowości metabolicznych.

Rokowanie

Ryzyko zgonu pacjentów z różnymi zaburzeniami cyklu mocznikowego, u których wystąpiły objawy w wieku noworodkowym wynosi 24%, a w wieku późniejszym 11%. Ryzyko zgonu u pacjentów chorujących na OTCD niezależnie od momentu wystąpienia objawów wynosi 11%.

Źródło: Caldovic 2016, Batshaw 2015, rarediseases.org

2.2.2. Deficyt syntazy karbamylfosforanu 1

Definicja

Deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (ang. carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency, CPS1D) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu syntazy karbamylfosforanu 1 (ang. carbamyl phosphate synthetase 1, CPS 1), odpowiadającego za przekształcenie amoniaku do fosforanu karbamoilu w pierwszym etapie cyklu mocznikowego.

Konsekwencją choroby jest hiperamonemia, powodująca m.in. uszkodzenie mózgu.

Klasyfikacja ICD-10: E72.2

Etiologia i patogenez

CPS1D jest chorobą dziedziczną autosomalną recesywną powodowaną przez mutację w genie *CPS1*, który koduje syntazę karbamylfosforanu 1. Do roku 2017 opisano 240 mutacji genu *CPS1* odpowiedzialnych za powstawanie choroby.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Objawy kliniczne i ich nasilenie są zróżnicowane, obejmują między innymi: słabe odżywienie, wymioty, postępujący brak energii, drażliwość, apatię, powikłania oddechowe i drgawki.

Biochemiczne objawy CPS1D obejmują podwyższone stężenie amoniaku i glutaminy oraz obniżone stężenie cytruliny i argininy w osoczu krwi. Nie obserwuje się kwasu orotowego w moczu, co odróżnia CPS1D od większości zaburzeń cyklu mocznikowego.

Rozpoznanie choroby

Dawniej diagnozowano CSP1D za pomocą badań biochemicznych, jednakże ten sposób nie pozwala różnicować CSP1D od innego zaburzenia cyklu mocznikowego, deficytu syntetazy N-acetylglutaminowej (ang. N-acetylglutamate synthetase deficiency, NAGSD). Obecnie kluczową rolę w diagnostyce odgrywa diagnostyka molekularna. Sekwencjonowanie genetyczne genu CPS1 jest obecnie główną formą diagnozy. Pomiar aktywności enzymu CPS1 na komórkach pobranych z biopsji wątroby może potwierdzić rozpoznanie, ale obecnie jest rzadko stosowany.

Epidemiologia

Zhang 2017 podaje, że częstość występowania CPS1D to 1/800 tys. urodzeń w Japonii oraz 1/539 tys. w Finlandii.

Według portalu rarediseases.org szacunkowa częstość występowania CPS1D to 1 na 150-200 tys. urodzeń, a szacunkowa częstość występowania wszystkich zaburzeń cyklu mocznikowego łącznie 1/30 tys. urodzeń. Jednakże, ponieważ zaburzenia cyklu mocznikowego, takie jak CPS1D, często pozostają nierozpoznane, zaburzenia te są niedodiagnozowane, co utrudnia określenie prawdziwej częstotliwości występowania zaburzeń cyklu mocznikowego w populacji ogólnej.

Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie CSP1D jest złożone. Terapia polega na zmniejszaniu stężenia amoniaku w osoczu, zapobieganiu tworzeniu się nadmiaru amoniaku i zmniejszaniu ilości azotu w diecie przy jednoczesnym dostarczaniu wystarczającej ilości do wzrostu.

Zmniejszenie stężenia amoniaku w osoczu odbywa się za pomocą dializy i dostępnych jest kilka różnych metod, w tym stosowanie tzw. wymiataczy azotu (fenylooctan sodu, benzoesan sodu, fenylomaślan). Ograniczenia dietetyczne u osób z CPS1D mają na celu ograniczenie spożycia białka. Dzieci z CPS1D stosują dietę niskobiałkową, wysokokaloryczną, uzupełnioną w niezbędne aminokwasy. Leczenie może również obejmować cytrulinę lub argininę, aby utrzymać normalną szybkość syntezy białek. W ciężkich przypadkach CPS1D zalecany jest przeszczep wątroby.

Rokowanie

Ryzyko zgonu pacjentów z różnymi zaburzeniami cyklu mocznikowego, u których wystąpiły objawy w wieku noworodkowym wynosi 24%, a w wieku późniejszym 11%. Ryzyko zgonu u pacjentów chorujących na CPS1D niezależnie od momentu wystąpienia objawów wynosi 42% i jest najwyższe spośród chorób związanych z zaburzeniami cyklu mocznikowego.

Źródło: Zhang 2017, Batshaw 2015, rarediseases.org., OT.4311.2.2019

2.2.3. Lizynuryczna nietolerancja białka

Definicja

Lizynuryczna nietolerancja białka (ang. lysinuric protein intolerance, LPI) jest rzadką chorobą metaboliczną spowodowaną dysfunkcją wynikającą z nieprawidłowości funkcjonalnych transportera aminokwasów γ -LAT-1, białka transportowego aminokwasów dwuzasadowych (lizyny, argininy i ornityny). Jest to choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Charakteryzuje się nietolerancją pokarmu bogatego w białko z wtórnym zaburzeniem cyklu mocznikowego.

Klasyfikacja ICD-10: E72.0

Etiologia i patogenez

Lizynuryczna nietolerancja białka powstaje na skutek mutacji w genie *SLC7A7* kodującym kationową podjednostkę transportera aminokwasów γ -LAT1. Dawniej przyjmowano, że jedyną przyczyną tej choroby jest defekt transportowy w spolaryzowanych komórkach (np. nabłonek jelit lub kanalików nerkowych), którego konsekwencją może być śmierć, niedożywienie, dysfunkcja cyklu mocznikowego (hiperamoniemia). Obecnie dodatkowo za przyczynę powstawania choroby uważa się defekty transportu w niespolaryzowanych komórkach, takich jak limfocyty i makrofagi, co skutkuje zaburzeniami nerek, płuc i układu odpornościowego.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Dysfunkcja transportu aminokwasów dwuzasadowych skutkuje upośledzoną wchłanianością tych aminokwasów w nabłonku jelitowym oraz upośledzoną resorpcją w nerkach co powoduje zaburzenie równowagi aminokwasowej

i zmniejszeniem syntezy białek, a także różnymi objawami klinicznymi spowodowanymi przede wszystkim hiperamonemią.

Objawy kliniczne i ich nasilenie są zróżnicowane. Pierwsze symptomy choroby zazwyczaj zauważa się po odstawieniu dziecka od piersi, gdy wprowadzana jest większa ilość białka. Wśród objawów pojawiają się:

- nudności i/lub wymioty po posiłku bogatym w białko,
- epizody skrajnego zmęczenia (letarg) lub śpiączki,
- opóźnienie wzrostu skutkujące niskim wzrostem, niedobory hormonu wzrostu,
- osłabienie mięśni,
- spadek odporności,
- osteoporoza, deformacje kości, choroba zwyrodnieniowa stawów,
- zmiany w płucach i nerkach,
- powiększenie wątroby i śledziona,
- rzadkie włosy, luźna skóra.

Badania krwi u pacjentów z LPI wskazują na podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, podwyższony poziom amoniaku we krwi po posiłku, leukocytopenię, trombocytopenię oraz anemię, zaburzenia składu szpiku kostnego, zaburzenie krzepliwości krwi, nieprawidłowości w lipidogramie, zaburzenia markerów wątrobowych, niskie stężenie immunoglobulin B, u niektórych pacjentów niedobory hormonu wzrostu.

Badania aminokwasów w krwi wskazują na obniżony poziom dwuzasadowych aminokwasów (lizyny, argininy, ornityny) oraz podwyższony poziom glutaminy, alaniny, glicyny, seryny i proliny.

Badania moczu wskazują na podwyższony poziom aminokwasów zasadowych, zwłaszcza lizyny.

Rozpoznanie choroby

Wszyscy pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego doświadczają objawów hiperamonemii. Poszczególne choroby można do pewnego stopnia rozróżnić na podstawie analizy aminokwasów we krwi i w moczu, ale do pełnej diagnostyki różnicującej wykorzystuje się badania genetyczne.

Epidemiologia

Noguchi 2019 podaje, że dotychczas zareportowano około 200 pacjentów chorujących na lizynuryczną nietolerancję białka. Pacjenci pochodzą głównie z Finlandii (zapadalność 1/ 50 tys.), jak również z Włoch i Japonii (ok. 40-45 przypadków). Raportowano również pojedyncze przypadki na całym świecie.

Portal rarediseases.info.nih.gov podaje, że spośród 200 chorych, około jedna trzecia pochodzi z Finlandii dając zachorowalność 1/60 tys.

Aktualne postępowanie medyczne

W leczeniu przewlekłym kluczowe jest przestrzeganie diety ograniczającej podaż białka i zapewniającej właściwą kaloryczność. Podaż białka można zwiększyć poprzez przyjmowanie cytruliny. Często istnieje konieczność suplementacji witaminy D, wapnia, cynku i żelaza. Ponadto stosuje się leki zapobiegające gromadzeniu się azotu i amoniaku we krwi. W zależności od konkretnych objawów można zastosować inne metody leczenia.

W ostrej fazie hiperamonemii z objawami klinicznymi, takimi jak nudności, wymioty i zaburzenia świadomości, postępowanie obejmuje usunięcie podaży białka (ładunek azotu) i uzupełnienie zapotrzebowania kalorycznego z wykorzystaniem żywienia pozajelitowego w celu zapobiegania katabolizmowi białek. Stosuje się:

- wlew glukozy, a w przypadku hiperglikemii rozważa się równoczesne stosowanie insuliny,
- farmakoterapia: L-arginina, fenyloalanin sodu i / lub benzoalanin sodu. Leki te można stosować samodzielnie lub w połączeniu, w zależności od sytuacji;
- wprowadzenie ciągłej hemodializy jeśli z wykorzystaniem leków nie uda się normalizować poziomu amoniaku we krwi.;
- inne zabiegi: w razie potrzeby w celu zmniejszenia produkcji i wchłaniania amoniaku w przewodzie pokarmowym stosowane są antybiotyki (kanamycyna, neomycyna), laktuloza i / lub probiotyki.

Rokowanie

Rokowanie zależy od wczesnej diagnozy i od podjętego leczenia. Ryzyko zgonu pacjentów z różnymi zaburzeniami cyklu mocznikowego, u których wystąpiły objawy w wieku noworodkowym wynosi 24%, a w wieku

późniejszym 11%. Nie udało się odnaleźć dokładniejszych danych dotyczących przeżywalności pacjentów chorujących na LPI.

Źródło: *Noguchi 2019, Batshaw 2015, rarediseases.info.nih.gov, Mauhin 2017*

2.2.4. Cytrulinemia typu I

Definicja i etiopatogeneza

Cytrulinemia typu I, znana również jako niedobór syntetazy arginobursztynianu (ang. arginosuccinate synthetase deficiency), jest rzadką chorobą genetyczną spowodowaną niedoborem syntetazy argininobursztynianu, enzymu biorącego udział w wydalaniu nadmiaru azotu z organizmu. Jest autosomalnym recesywnie dziedzicznym zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego i detoksykacji amoniaku charakteryzującym się podwyższonym stężeniem cytruliny i amoniaku w surowicy. Cytrulinemię dzieli się na dwa główne typy, które są kodowane przez różne geny: cytrulinemię typu I (składającą się z ostrej cytrulinemii noworodkowej typu I i cytrulinemii typu I u dorosłych) oraz niedobór cytryny (obejmujący cytrulinemię typu II u dorosłych i cholestazę wewnątrzwątrobową u noworodków spowodowaną niedoborem cytryny).

Klasyfikacja ICD-10: E72.2

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Obraz kliniczny cytrulinemii typu I jest niejednorodny, od ciężkiej postaci noworodkowej (źle rokującej), do bezobjawowego. Odnotowuje się wiele objawów choroby, w tym noworodkową encefalopatię hiperamonemiczną z letargiem, napady padaczkowe i śpiączkę; zaburzenia czynności wątroby we wszystkich grupach wiekowych; epizody hiperamonemii i objawy neuropsychiatryczne u dzieci lub dorosłych. W niektórych przypadkach choroba może przebiegać bezobjawowo (przypadki wykryte w programach badań przesiewowych noworodków). Pacjenci z łagodną postacią choroby zwykle dobrze odpowiadają na leczenie, choć nierzadko stwierdza się lekkie lub umiarkowane upośledzenie umysłowe.

Rozpoznanie

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się hiperamonemię i podwyższone stężenie cytruliny w osoczu oraz umiarkowane wydalanie kwasu orotowego z moczem. Potwierdzenie rozpoznania stanowi oznaczenie aktywności enzymu w fibroblastach lub analiza DNA.

Epidemiologia

Choroba występuje z częstością 1-9/100 000.

Aktualne postępowanie medyczne

W hiperamonemiach wrodzonych skuteczność leczenia warunkowana jest jego wczesnym wdrożeniem, koniecznie przed wystąpieniem śpiączki. Terapia ma na celu jak najszybszą eliminację amoniaku z organizmu, co warunkuje zminimalizowanie ryzyka uszkodzeń OUN i zgonu. Najefektywniejsza metoda to hemodializa. Inne to uruchomienie alternatywnych dróg metabolicznych przez dożylnie podanie benzoesu sodu i fenylomaślanu oraz dożylnego preparatu argininy. Należy pamiętać o ograniczeniu białka w diecie przy zachowaniu wysokiej liczby kalorii w postaci stężonej glukozy i lipidów oraz suplementacji niezbędnych aminokwasów. W pewnych przypadkach można rozważyć transplantację wątroby, ew. z wcześniejszym przeszczepem wątroby.

Rokowanie

Dzieci zdiagnozowane i u których zastosowano odpowiednie leczenie przeżywają przez czas nieokreślony, zwykle ze znacznym deficytem neurologicznym. Wszystkie dzieci ze szczytowym stężeniem amoniaku w osoczu większym niż 480 $\mu\text{mol/l}$ lub początkowym stężeniem amoniaku w osoczu większym niż 300 $\mu\text{mol/l}$ mają upośledzenie funkcji poznawczych. Najdłuższe przeżycie nieleczzonego niemowlęcia z klasyczną cytrulinemią typu I wynosi 17 dni.

Źródło: *raport OT.4311.20.2018*

2.3. Liczebność populacji

Poniżej przytoczono opinie ekspertów dotyczące liczebności populacji w poszczególnych jednostkach chorobowych, otrzymane na potrzeby niniejszego raportu. Z uwagi na fakt, że rozszerzenie wnioskowanych

wskazań przez MZ o cytrulinemii typu I nastąpiło po wysłaniu pism do ekspertów, odpowiedzi ekspertów dotyczą tylko 3 z 4 wnioskowanych wskazań.

Tabela 1. Liczba pacjentów wg opinii ekspertów

Jednostka chorobowa	Parametr	Ekspert	
		Mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga Dietetyk kliniczny Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie	Dr n. med. Dariusz Rokicki Zastępca Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
Deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej	Obecna liczba chorych w Polsce	11	około 30
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	2	5-8
	Liczba osób, u których oceniane technologie byłyby stosowane po objęciu ich refundacją	9	około 5
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	dane IPCZD	szacunki własne
Deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1)	Obecna liczba chorych w Polsce	2	około 4
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	0,5	1
	Liczba osób, u których oceniane technologie byłyby stosowane po objęciu ich refundacją	2	2
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	dane IPCZD	szacunki własne
Lizynuryczna nietolerancja białka	Obecna liczba chorych w Polsce	2	3
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	0,5	1
	Liczba osób, u których oceniane technologie byłyby stosowane po objęciu ich refundacją	2	maks 1
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	dane IPCZD	szacunki własne

IPCZD - Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Źródło: opinie ekspertów

Zgodnie z danymi ze strony internetowej orpha.net omawiane jednostki chorobowe przypisane są do następujących kodów ICD-10:

- E72.4 – deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej,
- E72.2 – deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, cytrulinemii typu I,
- E72.0 – lizynuryczna nietolerancja białka.

Jednakże zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 z 2008 r.¹ powyższe kody obejmują również inne jednostki chorobowe:

- E72.4 Zaburzenia przemian ornityny
 - Ornitynemia (typu I, II)
- E72.2 Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego
 - Argininemia
 - Acyduria argininobursztynianowa
 - Cytrulinemia
 - Hiperamonemia

Nie obejmuje: zaburzenia przemian ornityny (E72.4)

¹ https://www.cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf

- E72.0 Zaburzenia transportu aminokwasów
 - Cystynoza
 - Cystynuria
 - Zespół Fanconiego(-de Toniego)(-Debrégo)
 - Choroba Hartnupów
 - Zespół Lowego.

Poniżej przedstawiono dane NFZ, dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 E72.4, E72.2, E72.0 w latach 2015-2019. Wartości te szczególnie dla kodów E72.2 oraz E72.0 różnią się znacznie od wartości podanych przez ekspertów, co wynika z przypisania większej liczby jednostek chorobowych do powyższych kodów ICD-10.

Tabela 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem E 72.4, E72.2., E72.0 [dane NFZ]

Rok realizacji	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba pacjentów z rozpoznaniem E72.4	6	12	3	4	4
Liczba pacjentów z rozpoznaniem E72.2	132	117	120	90	109
Liczba pacjentów z rozpoznaniem E72.0	55	43	62	48	52

Z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, pismem z dnia 15 grudnia 2020 r., znak LD.45341.1004.2020.3.AD wynika, że w 2019 r. zrefundowano wnioskowane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego u następującej liczby osób:

- UCD Anamix Infant:
 - 4 osoby z deficytem transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej,
 - 1 osoba z cytrulinemią typu I,
- UCD Anamix Junior:
 - 3 osoby z deficytem transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej,
 - 2 osoby cytrulinemią typu I,
- UCD Amino 5:
 - 2 osoby z deficytem transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej,
- UCD Trio :
 - 1 osoba cytrulinemią typu I.

W piśmie zaznaczono również, że produkt UCD Amino 5 został zrefundowany we wskazaniu lizynuryczna nietolerancja białka, ale nie podano liczby osób.

Analizując powyższe dane należy zauważyć, że najbardziej wiarygodne oszacowania liczby pacjentów w Polsce z analizowanymi jednostkami chorobowymi przedstawili eksperci kliniczni. Wartości podane przez ekspertów są zbliżone do danych MZ przedstawiających liczbę pacjentów, u których aktualnie finansowane są wnioskowane produkty. Dane NFZ nie będą brane pod uwagę w oszacowaniach kosztowych, gdyż wskazane kody ICD-10 obejmują szerszy zakres jednostek chorobowych i na ich podstawie nie da się wnioskować o liczbie pacjentów w omawianych wskazaniach.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Technologia oceniana

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkty UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 nie są zarejestrowane jako leki przez EMA na terenie Unii Europejskiej, natomiast są dostępne w niektórych krajach jako środki dietetyczne specjalnego przeznaczenia (w Polsce nie są dostępne w sprzedaży).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące ocenianych technologii na podstawie ulotek tych produktów.

Tabela 3. Informacje dotyczące UCD Trio

Nazwa produktu (substancja czynna)*	UCD Trio		
Skład ilościowy*	puszka 400 g		
Postać farmaceutyczna*	proszek		
Producent*	Vitaflo*		
Zarejestrowane wskazania**	Przeznaczony do postępowania dietetycznego w zaburzeniach cyklu mocznikowego (UCD). Preparat przeznaczony jest dla pacjentów od 1. roku życia.		
Dawkowanie**	Dawkowanie jest ustalane przez lekarza lub dietetyka i zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.		
Zawartość składników odżywczych**	Mieszanka aminokwasów egzogennych, węglowodanów, tłuszczów (w tym kwas dokozaheksaenowy - DHA), witamin i minerałów.		
		Zawartość składników odżywczych w 100 g	Zawartość składników odżywczych w 1 łyżce (16,5 g)
	Kaloryczność (kcal)	393	65
	Ekwiwalent białka (g)	15	2,5
	Cukry (g)	16,4	2,7
	Węglowodany (g)	51	8,4
	Tłuszcze (g)	14,3	2,4
Ważne informacje**	Produkt przeznaczony do postępowania dietetycznego wyłącznie u pacjentów od 1 roku życia z potwierdzonymi zaburzeniami cyklu mocznikowego, pod ścisłym nadzorem lekarza. Opakowanie powinno być zużyte do 1 miesiąca po otwarciu. Nie stosować jako jedyne źródła pożywienia. Nie do podawania dożylnego. Wyłącznie do podawania dojelitowego.		
Podmiot odpowiedzialny**	Vitaflo International Ltd* Suite 1.11, South Harrington Building** 182 Sefton Street Brunswick Business Park Liverpool L3 4BQ Wielka Brytania		

*informacje podane przez MZ

** informacje podane przez wytwórcę

Tabela 4. Informacje dotyczące UCD Anamix Infant

Nazwa produktu (substancja czynna)*	UCD Anamix Infant
Skład ilościowy*	puszka 400 g
Postać farmaceutyczna*	proszek

Producent*	Vitaflor*	
Zarejestrowane wskazania**	Do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u dzieci w wieku do 3 lat jako uzupełnienie diety, w przypadku zaburzeń cyklu mocznikowego, zespołu HHH (hiperornitynemia-hiperamonemia-homocytrullinuria) oraz zaniku girlandowatego.	
Dawkowanie**	Dawkowanie jest ustalane przez lekarza lub dietetyka i zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.	
Zawartość składników odżywczych**	Mieszanka aminokwasów egzogennych (uzupełniona aminokwasami rozgałęzionymi i tryptofanem), węglowodanów, lipidów, witamin, minerałów i pierwiastków śladowych. Zawiera sacharozę, fruktozę i gluten.	
		Zawartość składników odżywczych w 100 g
	Kaloryczność (kcal)	492
	Ekwiwalent białka (g)	7,5
	Węglowodany (g)	56
	Tłuszcze (g)	26,4
Ważne informacje**	Może być podawany wyłącznie pacjentom z udowodnionymi wrodzonymi wadami metabolizmu aminokwasów pod ścisłym nadzorem lekarza. Odpowiedni od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u dzieci w wieku do 3 lat jako uzupełnienie diety. Nie stosować jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do podawania dojelitowego.	
Podmiot odpowiedzialny**	Vitaflor International Ltd* Suite 1.11, South Harrington Building** 182 Sefton Street Brunswick Business Park Liverpool L3 4BQ Wielka Brytania	

*informacje podane przez MZ

** informacje podane przez wytwórcę

Tabela 5. Informacje dotyczące UCD Anamix Junior

Nazwa produktu (substancja czynna)*	UCD Anamix Junior	
Skład ilościowy*	puszka 400 g	
Postać farmaceutyczna*	proszek	
Producent*	Vitaflor*	
Zarejestrowane wskazania**	Do postępowania dietetycznego u dzieci w wieku 1-10 lat, w przypadku zaburzeń cyklu mocznikowego, zespołu HHH (hiperornitynemia-hiperamonemia-homocytrullinuria) oraz zaniku girlandowatego.	
Dawkowanie**	Dawkowanie jest ustalane przez lekarza lub dietetyka i zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.	
Zawartość składników odżywczych**	Mieszanka aminokwasów egzogennych (uzupełniona aminokwasami rozgałęzionymi i tryptofanem), węglowodanów, lipidów, witamin, minerałów.	
		Zawartość składników odżywczych w 100 g
	Kaloryczność (kcal)	385
	Ekwiwalent białka (g)	12
	Węglowodany (g)	46
	Tłuszcze (g)	17
Ważne informacje**	Może być podawany wyłącznie pacjentom z udowodnionymi wrodzonymi wadami metabolizmu aminokwasów pod ścisłym nadzorem lekarza. Powinien być uzupełniony źródłem naturalnego białka i innymi składnikami odżywczymi w ilościach przepisanych przez lekarza, aby zapewnić pacjentowi lizynę, tryptofan, płyny i ogólne zapotrzebowanie żywieniowe. Nie jest przeznaczony dla dzieci poniżej pierwszego roku życia. Nie stosować jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do podawania dojelitowego.	

Podmiot odpowiedzialny**	Vitaflor International Ltd* Suite 1.11, South Harrington Building** 182 Sefton Street Brunswick Business Park Liverpool L3 4BQ Wielka Brytania
---------------------------------	--

*informacje podane przez MZ

** informacje podane przez wytwórcę

Tabela 6. Informacje dotyczące UCD Amino 5

Nazwa produktu (substancja czynna)*	UCD Amino 5			
Skład jakościowy i ilościowy*	saszetki (6,6 g)			
Postać farmaceutyczna*	proszek			
Producent*	Vitaflor*			
Zarejestrowane wskazania**	Do postępowania dietetycznego wyłącznie u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) i innymi zaburzeniami, w przypadku których wskazane jest stosowanie aminokwasów.			
Dawkowanie**	Dawkowanie jest ustalane przez lekarza lub dietetyka i zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.			
Zawartość składników odżywczych**	Mieszanka aminokwasów egzogennych.			
		Zawartość składników odżywczych w 100 g	Zawartość składników odżywczych w 1 saszetce (6,6 g)	
	Kaloryczność (kcal)	302	20	
	Ekwiwalent białka (g)	75,4	5	
	Cukry (g)	0	0	
	Węglowodany (g)	0	0	
Ważne informacje**	Może być podawany wyłącznie pacjentom z udowodnionymi wrodzonymi wadami metabolizmu aminokwasów pod ścisłym nadzorem lekarza. Do postępowania dietetycznego od 3. roku życia.*** UCD amino5 może być stosowany jako ekwiwalent białka w zaleceniach żywieniowych lub w sytuacjach nagłych wymagających dodatkowej podaży aminokwasów. Nie stosować jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do podawania dojelitowego. Dieta powinna być uzupełniana naturalnymi białkami, wodą i innymi składnikami odżywczymi, aby zapewnić ogólne zapotrzebowanie żywieniowe.			
	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">Tłuszcze (g)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </table>		Tłuszcze (g)	0
Tłuszcze (g)	0	0		
Podmiot odpowiedzialny**	Vitaflor International Ltd* Suite 1.11, South Harrington Building** 182 Sefton Street Brunswick Business Park Liverpool L3 4BQ Wielka Brytania			

*informacje podane przez MZ

** informacje podane przez wytwórcę

*** odnaleziono również informacje z zagranicznej ulotki produktu, iż preparat może być stosowany od urodzenia

3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ na potrzeby niniejszego opracowania, śsspż UCD Anamix Infant został sprowadzony w ramach importu docelowego i zrefundowany dla 4 osób z deficytem OTC i 1 osoby z cytrulinemią typu I, śsspż UCD Anamix Junior dla 3 osób z deficytem OTC i 2 osób z cytrulinemią typu I, śsspż UCD Amino 5 dla 2 osób z deficytem OTC, natomiast śsspż UCD Trio dla 1 osoby cytrulinemią typu I.

Powyższe śsspż nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.3. Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz danych otrzymanych z MZ pismem PLD.45341.1004.2020.3.AD z dnia 15 grudnia 2020 r.

W wytycznych Haberle 2019 wskazano, że u pacjentów z deficytem OTC oraz CPS1 zalecane jest rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. Suplementy rozgałęzionych aminokwasów mogą być podawane jako pojedyncze aminokwasy lub jako kompletna mieszanka. W żadnych z odnalezionych wytycznych nie zawarto rekomendacji co do konkretnych produktów spośród suplementów diety niskobiałkowej.

W opinii mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga, dietetyka klinicznego z Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie technologią opcjonalną dla produktów UCD jest dieta niskobiałkowa. Ekspertka wskazała, że dieta niskobiałkowa jest stosowana u wszystkich chorych z OTCD, CPS1D i LPI leczonych w Instytucie. Refundacja produktów UCD nie wpłynie na liczbę osób stosujących dietę niskobiałkową.

Dr n. med. Dariusz Rokicki Zastępca Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie wskazał, że aktualnie pacjenci z OTCD, CPS1D i LPI stosują dietę z ograniczeniem białka oraz serię UCD Anamix, a refundacja wnioskowanych produktów nie wpłynie na częstość stosowania powyższych terapii.

Z uwagi na fakt, że rozszerzenie wnioskowanych wskazań przez MZ o cytrulinemię typu I nastąpiło po wysłaniu pism do ekspertów, odpowiedzi ekspertów dotyczą tylko 3 z 4 wnioskowanych wskazań.

Z danych MZ wynika, że we wnioskowanych wskazaniach refundowano u pacjentów z analizowanymi wskazaniem również inne produkty zawierające w swoim składzie egzogenne aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, witaminy i minerały (szczegóły przedstawiono w rozdziale 7.1).

Biorąc pod uwagę powyższe w ramach niniejszego raportu przyjęto, że komparatorem dla wnioskowanych produktów UCD będzie dieta niskobiałkowa wspomagana innymi refundowanymi produktami zbliżonymi składem do ocenianych technologii.

4. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem wysłano prośby o opinie w sprawie leczenia deficytu OTC, deficytu CSP1 i LPI oraz zastosowania produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 w procesie leczenia ww. chorób. Uzyskano odpowiedzi od 2 ekspertów. Z uwagi na fakt, że rozszerzenie wnioskowanych wskazań przez MZ o cytrulinemię typu I nastąpiło po wysłaniu pism do ekspertów, odpowiedzi ekspertów dotyczą tylko 3 z 4 wnioskowanych wskazań. Odpowiedzi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie z ankiety		Mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga Dietetyk kliniczny Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie	Dr n. med. Dariusz Rokicki Zastępca Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe we wskazaniu: OTCD	Istotny klinicznie punkt końcowy	<i>Przy braku leczenia- niedorozwój intelektualny, zgon</i>	<i>Ilość epizodów encefalopatycznych, wzrost i masa ciała</i>
	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<i>Leczenie pozwala na odwleczenie poważnych powikłań choroby</i>	<i>Zmniejszenie ilości epizodów, poprawa odżywienia</i>
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe we wskazaniu: CPS1D	Istotny klinicznie punkt końcowy	<i>Przy braku leczenia- niedorozwój intelektualny, zgon</i>	<i>Ilość epizodów encefalopatycznych, wzrost i masa ciała</i>
	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<i>Leczenie pozwala na odwleczenie poważnych powikłań choroby</i>	<i>Zmniejszenie ilości epizodów, poprawa odżywienia</i>
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe we wskazaniu: LPI	Istotny klinicznie punkt końcowy	<i>Przy braku leczenia- niedorozwój intelektualny, zaburzenia ze strony układu oddechowego i pokarmowego, zgon</i>	<i>Ilość epizodów encefalopatycznych, wzrost i masa ciała (niedożywienie)</i>
	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<i>Leczenie pozwala na odwleczenie poważnych powikłań choroby</i>	<i>Zmniejszenie ilości epizodów, poprawa odżywienia</i>
Aktualnie stosowane technologie opcjonalne dla produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5		<i>Dieta niskobiałkowa (wszystkie jednostki chorobowe)</i>	<i>Dieta z ograniczeniem białka (wszystkie jednostki chorobowe), seria UCD Anamix (wszystkie jednostki chorobowe).</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		<i>Wszyscy pacjenci stosują dietę niskobiałkową, jednak prowadzi ona do niedoborów białka i niedożywienia (a co za tym idzie powikłań – niedostateczna wysokość i masa ciała, niedobór odporności czy wypadanie włosów, zły stan skóry i paznokci, spowolnione gojenie się ran). Diety niskobiałkowe uzupełniamy więc preparatami aminokwasowymi. Jeśli nie będą dostępne i refundowane, wiąże się to z de facto brakiem leczenia. Dodatkowo stosowane są leki obniżające stężenie amoniaku.</i>	<i>Problemy proceduralne związane ze sprowadzaniem dedykowanych mieszanek żywieniowych i leków obniżających amoniak (co wiąże się z ich niejednokrotnie gigantyczną ceną)</i>

Pytanie z ankiety	Mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga Dietetyk kliniczny Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie	Dr n. med. Dariusz Rokicki Zastępca Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	Ułatwienie związane z procedurą wystawiania wniosków i uzyskiwaniem zgody na sprowadzenie oraz refundację preparatów.	Temat złożony – opieka nad pacjentami z chorobami wrodzonymi/ przewlekłymi. Pozwolę sobie nie wydawać opinii w tej sprawie, zważywszy, że od lat koncepcyjnie pracuję nad nią: - Rada Ekspertów ds. Chorób Rzadkich Medycznej Racji Stanu, - Ministerstwo Zdrowia (zapowiedziano: Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich, Paszport Pacjenta, Fundusz Medyczny), - Zespół Chorób Rzadkich przy MZ, - Krajowe Forum Orphan, - Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie "Ars Vivendi", i wiele innych
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5	brak problemów o ile preparaty będą refundowane	Nie przewiduję problemów związanych ze stosowaniem
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5?	Brak nadużyć w przypadku przestrzegania zaleceń dietetycznych (w tym dawek produktu).	Właściwie bez możliwości nadużyć; bardzo wąskie zastosowanie leku.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianych technologii?	Niemowlęta – UCD Anamix Infant jest konieczny w leczeniu - brak innego preparatu w zastępstwie. Dzieci, kobiety ciężarne i karmiące, osoby oczekujące na przeszczep wątroby, osoby przed zabiegami chirurgicznymi	Tak – pacjenci o cięższym przebiegu i, co za tym idzie, większymi restrykcjami żywieniowymi i ryzykiem niedożywienia. Choć w takich przypadkach zawsze należy rozważyć przeszczepienie wątroby, po którym nie ma powodu stosowania diety i cytruliny.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianych technologii?	Pacjenci o łagodnym przebiegu choroby (przy niewielkim odsetku pacjentów, ok. 20% - wystarczy stosowanie diety niskobiałkowej).	Tak – pacjenci o cięższym przebiegu i, co za tym idzie, większymi restrykcjami żywieniowymi i ryzykiem niedożywienia. Choć w takich przypadkach zawsze należy rozważyć przeszczepienie wątroby, po którym nie ma powodu stosowania diety i cytruliny.
Inne uwagi	Obecnie preparaty te są refundowane i wykorzystywane przez nas w leczeniu pacjentów. Kompletnie leczenie obejmuje stosowanie diety o obniżonej zawartości białka, dodatek preparatów aminokwasowych (w tym pojedynczych aminokwasów – cytruliny i argininy) oraz w wielu przypadkach leki obniżające stężenie amoniaku we krwi. Część pacjentów wymaga niestety przeszczepu wątroby.	brak

5. Rekomendacje kliniczne i finansowe dot. ocenianej technologii medycznych

5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazę informacji naukowej Medline,
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- strony towarzystw naukowych:
 - polskie: Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu,
 - ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism,
 - European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Disease.

Korzystano również z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.11.2020 r.

Odnaleziono 7 dokumentów: stanowisko grupy ekspertów PCRRT (Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy) z 2020 r., wytyczne europejskich ekspertów Haberle 2019 i Haberle 2012 a także brytyjskie zalecenia BIMDG (British Inherited Metabolic Disease Group) z 2017 r. (3 publikacje) oraz z 2018 roku.

Spośród odnalezionych rekomendacji w zaleceniach Haberle 2012/2019 odniesiono się do leczenia deficytu transkarbamyazy ornitynowej (OTCD), deficytu syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D) i cytrulinemii typu I. W zaleceniach BIMDG 2017 i 2018 odniesiono się do leczenia deficytu transkarbamyazy ornitynowej (OTCD) oraz deficytu syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D). W wytycznych PCRRT odniesiono się ogółem do leczenia hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Wytyczne BIMDG 2017B odnoszą się bezpośrednio do leczenia lizynurycznej nietolerancji białka (LPI), a wytyczne BIMDG 2017A do leczenia cytrulinemii typu I.

Zgodnie z opisanymi rekomendacjami leczenie poszczególnych zaburzeń cyklu mocznikowego (OTCD, LPI, CPSD i cytrulinemii typu I) jest podobne. Stosuje się wymiatacze amoniaku czyli np.: benzoesanu sodu i fenylomaślanu sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego (L-argininę lub L-cytrulinę). Rekomendowane jest również rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi. W ciężkim przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego (cytrulinemii typu I, OTCD i CPS1D) zalecane jest rozważenie transplantacji wątroby.

W żadnym z odnalezionych wytycznych nie zawarto rekomendacji co do konkretnych produktów spośród suplementów uzupełniających dietę niskobiałkową. Autorzy wytycznych Haberle 2019 w ramach leczenia zalecają rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub gdy pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PCRRT 2020 (międzynarodowe) Źródło finansowania: brak informacji <i>Konflikt interesów: brak informacji:</i></p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego: otrzymujących terapię nerkozastępczą (KRT) i nienerkozastępczą (NKRT).</p> <p>Terapia nienerkozastępcza (NKRT) jest ogólnie wskazana gdy poziom amoniaku w surowicy wynosi > 150 µmol/l. Celem NKRT jest zapewnienie alternatywnego sposobu do pozbycia się amoniaku (czyli dzięki wymiataczom amoniaku np.: benzoesan sodu, fenylomaślan sodu). Dodatkowo półprodukty cyklu mocznikowego (L-arginina lub L-cytrulina) mogą być suplementowane aby pomóc w usuwaniu amoniaku. Wybór substancji zależy od występującego zaburzenia cyklu mocznikowego.</p> <p>Leczenie hiperamonemii w przypadku terapii nienerkozastępczej (NKRT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie przyjmowania doustnych posiłków i zapewnienie odpowiedniej dawki kalorii (≥ 100 kcal/kg dziennie) za pomocą dożylnego podania glukozy i lipidów (poziom dowodów 4B); • stopniowe ponowne wprowadzanie białka (o 0,25 g/kg dziennie, do 1,5 g/kg dziennie) w ciągu 48 godzin (poziom dowodów 4C); • stosowanie wymiataczy azotu (takich jak: benzoesan sodu i fenylooctan sodu) i półproduktów cyklu mocznikowego (L-argininy i L-cytruliny) w zalecanych dawkach (poziom dowodów 4C)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje														
	<ul style="list-style-type: none"> ○ podawanie dożylnie L-argininy (hydrochloride) w przypadku deficytu OTC i CPS w dawce 200 mg/kg (u pacjentów < 20 kg m.c.) i 4 g/m² (u pacjentów >20 kg m.c.). <p><i>Jakość dowodów: wykorzystano system GRADE</i></p>														
<p>Haberle 2012/2019 (europejskie) Zródło finansowania: m.in. German Metabolic Society, Nutricia Italia, Orphan Europe, Swedish Orphan International, CIBERER. <i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.</p> <p>Wytyczne zalecają taki sam schemat leczenia zarówno dla cytrulinemii typu I (ASSD), OTCD jak i CPS1D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedobory energii i / lub niezbędnych aminokwasów i innych składników odżywczych mogą powodować niestabilność metaboliczną i być przyczyną choroby. Zalecane jest zaangażowanie specjalisty dietetyka metabolicznego w celu zrównoważenia wymagań żywieniowych zgodnie z wytycznymi FAO / WHO / UNU z 2007 r. dotyczącymi zapotrzebowania na białko i energię. (Jakość dowodów umiarkowana [7 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za wysoką, a jeden za niską]). • Zalecane jest rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. (Jakość dowodów umiarkowana [7 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za niską, a jeden za wysoką]). • W przypadku ASSD rekomendowana jest identyfikacja mutacji, która może pomóc w podjęciu decyzji o konieczności leczenia dietetycznego. Niektórzy pacjenci pomimo iż nie potrzebują diety niskobiałkowej ani terapii lekowej, powinni być obserwowani w ośrodkach szpitalnych, ze względu na możliwe śmiertelne powikłania po hiperamonemii. (Jakość dowodów wysoka [10 z 12 ekspertów uznało za wysoką, 2 z 12 umiarkowaną]). <p>W wytycznych wskazano, że suplementacja egzogennych aminokwasów jest kluczowa gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne spożycie egzogennych aminokwasów z naturalnej żywności i suplementów. Jeśli egzogenne aminokwasy są konieczne, rozsądnym podejściem jest zapewnienie od 20% do 30% całkowitego spożycia białka. Suplementy egzogennych aminokwasów powinny być bogate w aminokwasy rozgałęzione, ale nie w tryptofan, fenyloalaninę i tyrozynę, które są prekursorami neuroprzekazników serotoniny i dopaminy, których poziom może być wysoki w hiperamonemii. Egzogenne aminokwasy podaje się z posiłkami, w celu maksymalnego wykorzystania. Suplementy rozgałęzionych aminokwasów mogą być podawane jako pojedyncze aminokwasy lub jako kompletna mieszanka.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wymiatacze azotu są podstawą terapii pacjentów z UCD. Zalecane jest indywidualne dawkowanie dla każdego pacjenta. Należy wziąć pod uwagę potencjalną cytotoksyczność powtarzanych wysokich dawek benzoesu i fenylomaślanu. (Jakość dowodów umiarkowana [6 z 11 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 11 za wysoką, a jeden za niską]). • Suplementacja L-argininą i/lub L-cytruliną jest silnie zalecana u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (może nie być wymagana w łagodnych fenotypach). Wszyscy pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego powinni być monitorowani pod kątem poziomu argininy w osoczu. (Jakość dowodów umiarkowana [6 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 5 z 12 za wysoką, a jeden za niską]). • Zalecane jest rozważenie transplantacji wątroby u pacjentów z ciężkim przebiegiem zaburzeń cyklu mocznikowego bez wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie i ze złą jakością życia, bez poważnych uszkodzeń neurologicznych i najlepiej w stabilnym stanie metabolicznym. (Jakość dowodów umiarkowana [8 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za wysoką]). <p>W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie poszczególnych substancji w ramach leczenia ostrych hiperamonemii oraz ostrych dekomensacji w przebiegu deficytu transkarbamylazy ornitynowej, cytrulinemii typu I oraz deficytu syntazy karbamylfosforanu 1. Podawanie argininy i/lub cytruliny ma na celu maksymalizację wydalania amoniaku w cyklu mocznikowym.</p> <table border="1" data-bbox="371 1422 1445 1641"> <thead> <tr> <th data-bbox="371 1422 703 1491">Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th data-bbox="703 1422 1046 1491">Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th data-bbox="1046 1422 1445 1491">L-arginina (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 1491 703 1641">250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m²/dzień</td> <td data-bbox="703 1491 1046 1641">250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;</td> <td data-bbox="1046 1491 1445 1641">250 mg/kg (1,2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 mg/kg/dzień (1,2 mmol/kg/dzień)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poniżej przedstawiono dawkowanie poszczególnych substancji w ramach długoterminowego leczenia deficytu OTC oraz deficytu CPS 1. Wszystkie leki należy podzielić na trzy do czterech dawek dziennie, przyjmowanych podczas posiłków, a przyjmowanie leków należy rozciągnąć najszerzej jak to możliwe w ciągu dnia.</p> <table border="1" data-bbox="371 1731 1445 1910"> <thead> <tr> <th data-bbox="371 1731 624 1778">Benzoesan sodu*</th> <th data-bbox="624 1731 892 1778">Fenylomaślan sodu*</th> <th data-bbox="892 1731 1197 1778">L-arginina*</th> <th data-bbox="1197 1731 1445 1778">L-cytrulina*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 1778 624 1910">do 250mg/kg/dzień max.: 12g/dzień</td> <td data-bbox="624 1778 892 1910"><20 kg: do 250mg /kg/dzień >20 kg: 5g/m²/dzień max.: 12g/dzień</td> <td data-bbox="892 1778 1197 1910"><20 kg: 100-200mg/kg/dzień (0.5-1mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6g/m²/d max.: 6g/d</td> <td data-bbox="1197 1778 1445 1910">100-200 mg/kg/dzień max.: 6g/dzień**</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 100 mg jest równe, odpowiednio, 0,694 mmol benzoesu sodu, 0,537 mmol sodu PBA, 0,566 mmol zestyfikowanego fenylomaślanu w GPB, 0,475 mmol chlorowodoru argininy, 0,574 mmol zasady argininy, 0,571 mmol cytruliny, 0,532 mmol karbamylglutaminianu</p> <p>** Jeśli podaje się cytrulinę, zwykle nie ma potrzeby jednoczesnego stosowania L-argininy</p>	Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	L-arginina (do podania dożylnego w glukozie 10%)	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m ² /dzień	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;	250 mg/kg (1,2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 mg/kg/dzień (1,2 mmol/kg/dzień)	Benzoesan sodu*	Fenylomaślan sodu*	L-arginina*	L-cytrulina*	do 250mg/kg/dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: do 250mg /kg/dzień >20 kg: 5g/m ² /dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: 100-200mg/kg/dzień (0.5-1mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6g/m ² /d max.: 6g/d	100-200 mg/kg/dzień max.: 6g/dzień**
Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	L-arginina (do podania dożylnego w glukozie 10%)													
250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m ² /dzień	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;	250 mg/kg (1,2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 mg/kg/dzień (1,2 mmol/kg/dzień)													
Benzoesan sodu*	Fenylomaślan sodu*	L-arginina*	L-cytrulina*												
do 250mg/kg/dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: do 250mg /kg/dzień >20 kg: 5g/m ² /dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: 100-200mg/kg/dzień (0.5-1mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6g/m ² /d max.: 6g/d	100-200 mg/kg/dzień max.: 6g/dzień**												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BIMDG 2017 (brytyjskie)</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego: deficytem transkarbamylazy ornitynowej (OTC) lub deficytem syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1).</p> <p>Leczenie ma na celu zmniejszenie produkcji amoniaku, dlatego pacjenci są leczeni dietą niskobiałkową i lekami sprzyjającymi usuwaniu azotu alternatywnymi drogami. Zależnie od stanu chorego stosuje się formę leczenia doustną lub dożylną.</p> <p><u>Zalecana terapia doustna:</u> benzoosan sodu (do 500 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (do 500 mg/kg/dzień), arginina (150 mg/kg/dzień). Należy leczyć infekcję i zaparcia jeśli występują. W przypadku nudności i wymiotów może być pomocny ondansetron.</p> <p><u>Zalecana terapia dożylna:</u> glukoza 200 mg/kg, roztwór soli 5-20 mg/kg, benzoosan sodu (do 500 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (do 500 mg/kg/dzień), arginina (do 250 mg/kg/dzień). Należy leczyć infekcję i zaparcia jeśli występują. W przypadku nudności i wymiotów może być pomocny ondansetron.</p> <p>Leczenie dojelitowe powinno być wprowadzone tak szybko jak to możliwe. Zazwyczaj opóźnia się wprowadzenie jakiegokolwiek białka lub aminokwasów, ale to tylko wydłuży okres katabolizmu.</p> <p>Jeśli stan dziecka nie poprawia się w ciągu 24-28 godzin, należy skontaktować się ze specjalistą, który może zalecić stosowanie żywienia pozajelitowego lub suplementacji niezbędnych aminokwasów, aby zmniejszyć ryzyko dalszego katabolizmu spowodowanego niedoborem białka.</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji.</p>
<p>BIMDG 2017A (brytyjskie)</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego u dzieci z cytrulinemią lub kwasicą argininobursztynianową</p> <p>Leczenie doustne:</p> <p>Jeśli dziecko jest we względnie dobrej kondycji i nie wymiotuje, leczenie obejmuje podawanie glukozy doustnie i elektrolitów, jeśli istnieje taka potrzeba (potas, sól) oraz leków: benzoosan sodu (do 250 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (do 500 mg/kg/dzień), arginina (do 400 mg/kg/dzień).</p> <p>Należy leczyć wszelkie infekcje i zaparcia (które zwiększają wchłanianie amoniaku z jelit) Zalecana jest również laktuloza, aczkolwiek jak dotąd w badaniach nie została udowodniona jej kliniczna skuteczność. W przypadku nudności i wymiotów pomocny może być ondansetron.</p> <p>Leczenie dożylna:</p> <p>Jeśli dziecko jest w złym stanie (lub są jakiegokolwiek wątpliwości co do jego stanu) należy rozpocząć leczenie dożylna. Obejmuje ono podawanie roztworów soli fizjologicznej i glukozy dożylnie, przy czym należy kontrolować poziom glukozy we krwi i w razie hiperglikemii podać insulinę. Leki dożylnie: benzoosan sodu (do 500 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (do 500 mg/kg/dzień), arginina (do 400 mg/kg/dzień); w krótkim czasie arginina jest mniej ważna niż inne leki, i podanie dożylnie nie jest wymagane). Potas i sól podawany w zależności od potrzeb.</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji.</p>
<p>BIMDG 2017B (brytyjskie)</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii z powodu wad transportu: lizynurycznej nietolerancji białka lub zespołu HHH (hiperornitynemii-hiperamonemii-homocytrullinurii)</p> <p>Leczenie doustne:</p> <p>Jeśli dziecko jest we względnie dobrej kondycji i nie wymiotuje, leczenie obejmuje podawanie glukozy doustnie i elektrolitów jeśli istnieje taka potrzeba (potas, sól) oraz leków: benzoosan sodu (250 mg/kg/dzień) i cytrulina.</p> <p>Należy leczyć wszelkie infekcje i zaparcia (które zwiększają wchłanianie amoniaku z jelit). Zalecana jest również laktuloza, aczkolwiek jak dotąd w badaniach nie została udowodniona jej kliniczna skuteczność.</p> <p>Leczenie dożylna:</p> <p>Jeśli dziecko jest w złym stanie (lub są jakiegokolwiek wątpliwości co do jego stanu) należy rozpocząć leczenie dożylna. Obejmuje ono podawanie roztworów soli fizjologicznej i glukozy dożylnie (200 mg/kg), przy czym należy kontrolować poziom glukozy we krwi i w razie hiperglikemii podać insulinę.</p> <p>Benzoosan sodu i fenylomaślan sodu należy podawać w ciągłych wlewach dożylnych. Dożylny preparat cytruliny na ogół nie jest dostępny.</p> <p>W razie potrzeby można podać potas, gdy przepływ moczu jest prawidłowy i znane jest stężenie potasu w osoczu. Zalecana jest również laktuloza, aczkolwiek jak dotąd w badaniach nie została udowodniona jej kliniczna skuteczność</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji.</p>
<p>BIMDG 2018 (brytyjskie)</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w nagłych przypadkach u dorosłych z zaburzeniami cyklu mocznikowego.</p> <p>Leczenie szpitalne: poprawa odwodnienia początkowo z użyciem 0,9% NaCl, zaprzestanie podaży naturalnego białka, dożylna podanie dekstrozy, leczenie infekcji i zaparcia jeśli występują. W przypadku wystąpienia encefalopatii, należy pilnie zastosować hemodializę (lub hemofiltrację).</p> <p>Gdy stan pacjenta się poprawia, należy rozpocząć żywienie doustne lub dojelitowe. Spożycie naturalnego białka powinno być stopniowo przywracane przez okres kilku dni, zanim wróci do pełnego zapotrzebowania. Mogą być potrzebne środki przeciwwymiotne.</p> <p><u>Leki stosowane w leczeniu hiperamonemii u dorosłych:</u> benzoosan, fenylomaślan, arginina, cytrulina, kwas kargluminowy. Stosowane leki mają na celu stworzenie alternatywnej drogi do wydalania azotu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Zalecenia dla pacjentów z deficytem OTC i deficytem CPS1:</u> benzoesan sodu (250 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (250 mg/kg/dzień), L-arginina (do 100 mg/kg/dzień).</p> <p><u>Zalecenia dla pacjentów z cytrulinemią:</u> benzoesan sodu (250 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (250 mg/kg/dzień), L-arginina (do 500 mg/kg/dzień).</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i></p>

Skróty: PCRRT - Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy, KRT – terapia nerko-zastępcza (ang. kidney replacement therapy), NKRT – terapia nie-nerko-zastępcza (ang. non-kidney replacement therapy), OTC - transkarbamyłaza (transkarbamoilaza) ornitynowa, CPS 1 - syntaza karbamylofosforanu 1, UCD – zaburzenia cyklu mocznikowego, PBA - fenylomaślan, GPB - fenylomaślan glicerolu, ASSD – cytrulinemia typu I, BIMDG – British Inherited Metabolic Disease Group

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5, we wskazaniu: deficyt transkarbamyłazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka oraz cytrulinemia typu I przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.11.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: UCD Trio, UCD Anamix, UCD Amino, a także ornithine transcarbamylase deficiency, carbamyl phosphate synthetase deficiency i lysinuric protein intolerance. Ponadto dnia 28.12.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie przy zastosowaniu słów kluczowych: citrullinaemia i arginosuccinate synthetase deficiency. Nie odnaleziono rekomendacji dla żadnego z wnioskowanych produktów.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Opis metodyki

Przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 03.12.2020 r. Ponadto dnia 28.12.2020 r. przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dla wskazania: cytrulinemia typu I.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisaną w załączniku 10.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Strategii wyszukiwania nie zawężano do komparatora, szczegółowych punktów końcowych, ani typu badań. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z lizynuryczną nietolerancją białka (LPI), deficytem transkarbamyazy ornitynowej (OTCD), deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D) lub cytrulinemią typu I	Inne jednostki chorobowe.
Interwencja	Produkty UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5. W przypadku braku odnalezienia badań dla powyższych produktów do raportu będą kwalifikowane badania dotyczące zastosowania: mieszanek aminokwasów, żywności medycznej w proszku.	Brak spełnienia kryteriów włączenia.
Komparatory	dowolne	Brak spełnienia kryteriów włączenia.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki leku.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne badań RCT, • Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, • Badania kliniczne bez randomizacji, • Przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych, • Badania obserwacyjne, • Serie przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy będą kwalifikowane badania o najwyższej jakości.	Publikacje poglądowe, opisy przypadków.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty konferencyjne, publikacje w językach innych niż polski i angielski.

6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono dwa badania przedstawiające praktykę kliniczną leczenia zaburzeń układu moczowego: Molema 2019 i Adam 2013.

W badaniu Molema 2019 przedstawiono analizę długoterminowych zaleceń dietetycznych oraz zaleceń dotyczących suplementacji aminokwasów u pacjentów z kwasicami organicznymi oraz zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym deficytem OTC i CPS-1 na podstawie danych z międzynarodowego rejestru E-IMD (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases).

W badaniu Adam 2013 opisano praktykę kliniczną dotyczącą suplementacji aminokwasów u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym z cytrulinemią typu I na podstawie danych z rejestru E-IMD.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności omawianych interwencji w leczeniu lizynurycznej nietolerancji białka (LPI), ani badań dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanych produktów.

6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania wnioskowanej żywności medycznej w postaci proszku w leczeniu lizynurycznej nietolerancji białka;
- nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej żywności medycznej w postaci proszku u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego;
- w badaniu Molema 2019 oceniana interwencja nie była jednorodna, pacjenci stosowali 21 różnych mieszanek aminokwasów opracowanych dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, dostarczanych przez 5 różnych firm. Oprócz mieszanek aminokwasów pacjenci przyjmowali pojedyncze aminokwasy rozgałęzione (L-walinę, L-izoleucynę, L-leucynę); w badaniu Adam 2013 nie przedstawiono szczegółowych informacji o stosowanych mieszankach aminokwasów;
- wyniki badania Molema 2019 zostały przedstawione osobno dla kobiet chorujących na OTCD oraz zbiorczo dla mężczyzn chorujących na OTCD, pacjentów z CPS1D i pacjentów z zespołem HHH. Warto podkreślić, że zespół HHH nie jest ocenianym wskazaniem w niniejszym raporcie.;
- badania Molema 2019 i Adam 2013 były badaniami retrospektywnymi, obserwacyjnymi, a wśród punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia wymienia się jedynie stężenie aminokwasów w osoczu; w badaniu Adam 2013 nie oceniano punktów końcowych dotyczących wyników zdrowotnych pacjentów, a jedynie porównano postępowanie dietetyczne w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach europejskich.

Jakość badania Molema 2019 oraz Adam 2013 analitycy Agencji ocenili za pomocą skali NICE, przyznając 6 punktów na 8 możliwych. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Ocena jakości włączonego badania na podstawie skali NICE

Pytanie	Molema 2019	Adam 2013
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8	6/8

6.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki badań dotyczących stosowania mieszanki aminokwasów w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego: OTC-D, CPS1-D, cytrulinemii typu I).

Tabela 9. Wyniki badań dotyczących stosowania mieszanki aminokwasów w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego (OTC-D, CPS1-D, cytrulinemii typu I)

Źródło	Metodyka	Wyniki												
<p>Molema 2019 <u>Źródło finansowania:</u> badanie przeprowadzono niezależnie od innych źródeł finansowania niż pochodzące z Metakids and Erasmus University Medical Center w Holandii <u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p>Metodyka: retrospektywne, wielośrodkowe badanie przekrojowe na podstawie europejskiego rejestru chorób metabolicznych (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases)</p> <p>Cel opracowania: porównanie długoterminowego postępowania dietetycznego oraz suplementacji z aktualnymi wytycznymi oraz zbadanie stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów, którzy stosowali zapisane im leczenie</p> <p>Okres obserwacji: brak danych</p> <p>Interwencja: różne schematy postępowania obejmujące: dietę z ograniczeniem podaży białka, mieszankę aminokwasów, L-arginina, fenylomaslan sodu, L-walina, L-izoleucyna, L-cytrulina.</p> <p>Kryteria włączenia: pacjenci z acyduriami organicznymi i zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym z OTC-D i CPS1-D, z objawami klinicznymi definiowanymi jako kryzys metaboliczny lub długookresowe komplikacje</p> <p>Grupa badana: 771 pacjentów z kwasicą metylomalonową i kwasicą propionową oraz N=361 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym 128 kobiet z OTC-D, 86 mężczyzn z OTC-D, 18 pacjentów z CPS1-D oraz 13 pacjentów z zespołem HHH, 66 pacjentów z ASS-D, 50 pacjentów z ASL-D</p>	<p>Wśród pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) stosowano 21 różnych mieszanek aminokwasów (AAM) opracowanych dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego dostarczanych przez 5 różnych firm. U jednego pacjenta stosowano produkt UCD Anamix Infant. Oprócz mieszanek aminokwasów pacjenci przyjmowali suplementy aminokwasów rozgałęzionych (L-walinę, L-izoleucynę, L-leucynę). Mieszanki aminokwasów przyjmowało 32% (114 spośród 361) pacjentów z UCD, średnia przepisana przez lekarza dawka białka pochodząca z AAM wyniosła 0,28 g/ kg/ dobę (zakres: 0,04-1,17 g/ kg/ dobę).</p> <p>W podgrupie pacjentów z UCD (CPS1-D, mężczyźni z OTCD oraz pacjenci z zespołem HHH) z występującymi objawami choroby, pacjenci którzy przyjmowali AAM mieli przepisany przez lekarza niższy zalecany poziom spożycia naturalnego białka (% zalecanego dziennego spożycia białka, RDA) niż pacjenci niestosujący AAM. Ponadto u pacjentów z UCD (CPS1-D, mężczyźni z OTCD oraz pacjenci z zespołem HHH) z występującymi objawami choroby przepisany przez lekarza poziom naturalnego białka był poniżej zalecanego dziennego spożycia białka (RDA). Suplementację pojedynczymi aminokwasami rozgałęzionymi (L-walina i/lub L-izoleucyna) stosowano jedynie u 3% (11 spośród 361) pacjentów, a spośród tych 11 pacjentów, 3 chorych dodatkowo otrzymywało mieszankę aminokwasów.</p> <p>Średnio, ilość przepisanego przez lekarza syntetycznego białka w podgrupie pacjentów z CPS1-D, mężczyzn z OTCD i pacjentów z zespołem HHH stanowiła 32% całkowitej ilości przepisanego białka (SD ±11,7), a u kobiet z OTCD 28% (SD ±14,2).</p> <p>Zaobserwowano spore różnice pomiędzy poszczególnymi krajami w zakresie ilości przepisywanego białka. W Polsce był wysoki odsetek przepisywanego białka naturalnego (mediana wyniosła 147% całkowitego zalecanego dziennego spożycia białka, podczas gdy mediana dla wszystkich badanych krajów wyniosła 106% zalecanego dziennego spożycia). Mediana ilości przepisanej białka syntetycznego w Polsce stanowiła 14% całkowitego przepisanej białka i była najniższa spośród wszystkich ocenianych krajów (mediana dla wszystkich krajów wyniosła 32% całkowitego przepisanej białka).</p> <p><u>Wyniki u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego otrzymujących suplementację mieszanką aminokwasów:</u></p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono rozkład pacjentów w zależności od jednostki chorobowej, którzy byli leczeni dietą ograniczającą podaż białka i przyjmowali/ nie przyjmowali mieszankę aminokwasów.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupa badana w podziale na jednostki chorobowe (i płeć)</th> <th>Odsetek osób z chorobą objawową/bezobjawową</th> <th>Odsetek osób stosujących dietę ograniczającą podaż białka/ niestosujących ww. diety</th> <th>Odsetek osób stosujących mieszankę aminokwasów (AAM)/ niestosujących AAM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OTC-D (mężczyźni), n=86 CPS1-D, n=18 Zespół HHH, n=13</td> <td>Choroba objawowa, n=95 (81%)</td> <td>Dieta ograniczająca podaż białka, n=81 (85%) Brak diety ograniczającej podaż białka, n=14 (15%)</td> <td>AAM: n=31 (38%) Brak AAM: n=50 (62%)* nie dotyczy</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Dieta ograniczająca podaż białka, n=17 (77%)</td> <td>AAM: n=6 (35%) Brak AAM: n=11 (65%)*</td> </tr> </tbody> </table>	Grupa badana w podziale na jednostki chorobowe (i płeć)	Odsetek osób z chorobą objawową/bezobjawową	Odsetek osób stosujących dietę ograniczającą podaż białka/ niestosujących ww. diety	Odsetek osób stosujących mieszankę aminokwasów (AAM)/ niestosujących AAM	OTC-D (mężczyźni), n=86 CPS1-D, n=18 Zespół HHH, n=13	Choroba objawowa, n=95 (81%)	Dieta ograniczająca podaż białka, n=81 (85%) Brak diety ograniczającej podaż białka, n=14 (15%)	AAM: n=31 (38%) Brak AAM: n=50 (62%)* nie dotyczy			Dieta ograniczająca podaż białka, n=17 (77%)	AAM: n=6 (35%) Brak AAM: n=11 (65%)*
Grupa badana w podziale na jednostki chorobowe (i płeć)	Odsetek osób z chorobą objawową/bezobjawową	Odsetek osób stosujących dietę ograniczającą podaż białka/ niestosujących ww. diety	Odsetek osób stosujących mieszankę aminokwasów (AAM)/ niestosujących AAM											
OTC-D (mężczyźni), n=86 CPS1-D, n=18 Zespół HHH, n=13	Choroba objawowa, n=95 (81%)	Dieta ograniczająca podaż białka, n=81 (85%) Brak diety ograniczającej podaż białka, n=14 (15%)	AAM: n=31 (38%) Brak AAM: n=50 (62%)* nie dotyczy											
		Dieta ograniczająca podaż białka, n=17 (77%)	AAM: n=6 (35%) Brak AAM: n=11 (65%)*											

Źródło	Metodyka	Wyniki																				
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="831 201 1115 284"></td> <td data-bbox="1115 201 1339 284">Choroba bezobjawowa, n=22 (19%)</td> <td data-bbox="1339 201 1727 284">Brak diety ograniczającej podaż białka, n=5 (23%)</td> <td data-bbox="1727 201 2038 284">nie dotyczy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="831 292 1115 363">OTC-D (kobiety), n=128</td> <td data-bbox="1115 292 1339 363">Choroba objawowa, n=86 (67%)</td> <td data-bbox="1339 292 1727 363">Dieta ograniczająca podaż białka, n=75 (87%)</td> <td data-bbox="1727 292 2038 363">AAM: n=31 (41%) Brak AAM: n=44 (59%)*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="831 371 1115 427"></td> <td data-bbox="1115 371 1339 427"></td> <td data-bbox="1339 371 1727 427">Brak diety ograniczającej podaż białka, n=11 (13%)</td> <td data-bbox="1727 371 2038 427">nie dotyczy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="831 435 1115 507"></td> <td data-bbox="1115 435 1339 507">Choroba bezobjawowa, n=42 (33%)</td> <td data-bbox="1339 435 1727 507">Dieta ograniczająca podaż białka, n=8 (19%)</td> <td data-bbox="1727 435 2038 507">AAM: n=2 (25%) Brak AAM: n=6 (75%)*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="831 515 1115 571"></td> <td data-bbox="1115 515 1339 571"></td> <td data-bbox="1339 515 1727 571">Brak diety ograniczającej podaż białka, n=34 (81%)</td> <td data-bbox="1727 515 2038 571">nie dotyczy</td> </tr> </table> <p data-bbox="824 579 1193 603">* Obliczenia własne analityków Agencji</p> <p data-bbox="824 611 2038 738">U 277 (76%) spośród 361 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego raportowano stężenie aminokwasów rozgałęzionych. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na brak IS różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących mieszankę aminokwasów (AAM) oraz niestosujących AAM, niezależnie od rozpoznanej jednostki chorobowej, w zakresie stężenia rozgałęzionych aminokwasów w osoczu (L-walina, L-izoleucyna, L-leucyna, L-arginina) w podgrupach pacjentów z UCD (podgrupa kobiet z OTCD, podgrupa mężczyzn z OTCD + pacjenci CPS1-D + pacjenci z zespołem HHH).</p> <p data-bbox="824 746 2038 818">Analiza regresji liniowej wykonana dla ogółu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego wykazała, że stężenie L-waliny, L-izoleucyny i L-leucyny w osoczu było związane z zastosowanym leczeniem fenylomaślanem sodu oraz wiekiem pacjenta podczas badania.</p> <p data-bbox="824 826 2038 930">Stosunek aminokwasów (L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina) w osoczu u ogółu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w badaniu wyniósł 1: 1,7: 3,7 (wartość referencyjna: 1: 2: 4). U pacjentów, którzy otrzymywali mieszankę aminokwasów przeznaczoną dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego stosunek ww. aminokwasów wyniósł 1: 1,7: 3,7, a u pacjentów, którzy nie otrzymywali mieszanki aminokwasów 1: 1,9: 3,7.</p> <p data-bbox="824 938 1099 962"><u>Komentarz autorów badania:</u></p> <p data-bbox="824 970 2038 1090">U pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego preskrypcja naturalnego białka była często bliska wartości zalecanego dziennego spożycia białka (RDA), a preskrypcja białka całkowitego często nawet przekraczała RDA. Mogło to być spowodowane faktem, iż podczas badania oceniano preskrypcję ilości białka, która nie musi być równa ilości białka spożytego. Kilku pacjentów miało przepisane ilości naturalnego białka przekraczające 200% RDA, warto mieć świadomość, że może to podnosić ryzyko hiperamonemii oraz choroby nerek.</p> <p data-bbox="824 1098 2038 1145">Ryzyko wystąpienia niskiego stężenia aminokwasów rozgałęzionych w osoczu jest najwyższe u pacjentów otrzymujących fenylomaślan sodu.</p> <p data-bbox="824 1153 2038 1353">Wyniki badania wskazują, że pacjenci z objawowymi zaburzeniami cyklu mocznikowego otrzymujący suplementację mieszankami aminokwasów mieli przepisane IS mniejsze ilości naturalnego białka w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi suplementacji AAM oraz mniejsze ilości naturalnego białka w porównaniu z rekomendowanymi. Dzięki suplementacji AAM (mediana dawki 0,28 g/kg/dzień), całkowita ilość białka przepisywana pacjentom była zgodna z wytycznymi. Pacjenci z UCD, którzy otrzymywali suplementację AAM, a w konsekwencji mniejsze ilości przepisane białka naturalnego, uzyskali wyniki stężenia L-izoleucyny i L-waliny oraz stosunek aminokwasów (L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina) w osoczu podobne jak pacjenci, którzy nie otrzymywali mieszanki aminokwasów. To sugeruje, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym okresie choroby.</p>		Choroba bezobjawowa, n=22 (19%)	Brak diety ograniczającej podaż białka, n=5 (23%)	nie dotyczy	OTC-D (kobiety), n=128	Choroba objawowa, n=86 (67%)	Dieta ograniczająca podaż białka, n=75 (87%)	AAM: n=31 (41%) Brak AAM: n=44 (59%)*			Brak diety ograniczającej podaż białka, n=11 (13%)	nie dotyczy		Choroba bezobjawowa, n=42 (33%)	Dieta ograniczająca podaż białka, n=8 (19%)	AAM: n=2 (25%) Brak AAM: n=6 (75%)*			Brak diety ograniczającej podaż białka, n=34 (81%)	nie dotyczy
	Choroba bezobjawowa, n=22 (19%)	Brak diety ograniczającej podaż białka, n=5 (23%)	nie dotyczy																			
OTC-D (kobiety), n=128	Choroba objawowa, n=86 (67%)	Dieta ograniczająca podaż białka, n=75 (87%)	AAM: n=31 (41%) Brak AAM: n=44 (59%)*																			
		Brak diety ograniczającej podaż białka, n=11 (13%)	nie dotyczy																			
	Choroba bezobjawowa, n=42 (33%)	Dieta ograniczająca podaż białka, n=8 (19%)	AAM: n=2 (25%) Brak AAM: n=6 (75%)*																			
		Brak diety ograniczającej podaż białka, n=34 (81%)	nie dotyczy																			
Adam 2013	Metodyka: retrospektywne, wielośrodkowe badanie przekrojowe	Wszyscy pacjenci w badaniu mieli przepisaną dietę ograniczającą podaż białka.																				

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p><u>Źródło finansowania:</u> Vitaflo International and Swedish Orphan Biovitrum</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów w publikacji</p>	<p>na podstawie europejskiego rejestru chorób metabolicznych (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases)</p> <p>Cel opracowania: opisanie i porównanie postępowania dietetycznego w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach europejskich na podstawie danych z rejestru IMD</p> <p>Okres obserwacji: 2 lata</p> <p>Interwencja: przepisana ilość białka naturalnego, suplementacja EAA oraz BCAA, karmienie dojelitowe, doustna suplementacja kaloryczna</p> <p>Kryteria włączenia: pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego, leczeni w 41 ośrodkach europejskich (z 9 krajów)</p> <p>Grupa badana: 464 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym 108 z cytrulinemią typu I, 214 z OTCD, 29 z CPS1D, 10 z deficytem syntazy N-acetyloglutaminianu, 80 z kwasica argininobursztynową i 23 z niedoborem arginazy</p>	<ul style="list-style-type: none"> całkowita podaż białka <p>Zaobserwowano, że we wszystkich jednostkach chorobowych, całkowita ilość przepisanego białka/ kg masy ciała pacjenta zmniejszała się wraz z wiekiem. Zaobserwowano różnice pomiędzy poszczególnymi krajami w zakresie ilości całkowitego białka przepisywanego pacjentom. Dzieciom poniżej 1 roku życia największa całkowitą ilość białka przepisywano w Wielkiej Brytanii (mediana wynosiła 1,8 g/kg/dobę), podczas gdy najmniejsze ilości przepisywano w ośrodkach niemieckich i francuskich (odpowiednio mediana 1,1 i 1,2 g/kg/dobę). Dla dzieci powyżej 10 roku życia zmienność pomiędzy krajami była mniejsza, chociaż we Włoszech i Portugalii podawano nieco mniej białka niż w innych krajach (mediana $\leq 0,7$ g/kg/dobę we wszystkich jednostkach chorobowych).</p> <p>W większości ośrodków czynnikami determinującymi ilość białka przepisywanego początkowo oraz w kolejnych etapach leczenia były ilościowe stężenia w osoczu aminokwasów (np. glutaminy) oraz amoniaku (w 36 spośród 41 ośrodków). W większości ośrodków brytyjskich (14 spośród 17) oraz we wszystkich czterech ośrodkach belgijskich głównym czynnikiem determinującym ilość przepisane białka była ilość uznana za bezpieczną przez WHO/FAO/UNU.</p> <ul style="list-style-type: none"> suplementacja EAA <p>W okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania 174 spośród 464 (38%) pacjentów uczestniczących w badaniu miało przepisane mieszanki aminokwasów (EAA), w tym 14 z 29 (48%) pacjentów z CPS1D, 71 z 214 (33%) pacjentów z OTCD i 50z 108 (46%) pacjentów z cytrulinemią.</p> <p>Głównym czynnikiem determinującym preskrypcję suplementacji EAA był ilościowy niedobór aminokwasów w osoczu (76%; 31/41 ośrodków), niskie całkowite spożycie białka (66%; 27/41) lub słaba kontrola metaboliczna/ dekompensacja metaboliczna (54%; 22/41).</p> <p>Zaobserwowano, że poszczególne ośrodki różniły się podejściem do przepisywania suplementów EAA. W ośrodkach niemieckich, belgijskich i szwedzkich odsetek białka pochodzącego z EAA w całkowitej ilości przepisywanego białka był wyższy niż w innych ośrodkach. Niektóre ośrodki dodawały EAA do naturalnego białka (Belgia, Dania, Włochy), podczas gdy inne wykorzystywały EAA, aby częściowo zastąpić naturalne białko (Niemcy, Szwecja) lub postępowały zamiennie w zależności od okoliczności (Holandia, Portugalia, Francja, Wielka Brytania).</p> <p>Ilość przepisywanych suplementów EAA różniła się znacznie pomiędzy ośrodkami, wynosiła od 10% do 90% całkowitego spożycia białka. Nie odnaleziono związku pomiędzy ilością przepisywanej suplementacji EAA a wiekiem pacjenta ani rozpoznaną u niego chorobą, chociaż istniała tendencja zmniejszania odsetka EAA w całkowitej podaży białka wraz z wiekiem.</p> <p>Szesnaście (3%) pacjentów (z 8 ośrodków w 5 krajach), od niemowląt do osób dorosłych, otrzymało dodatkowo suplementy z BCAA. Dwoma najczęstszymi zaburzeniami, występującymi u tych pacjentów były OTCD (9 osób) oraz cytrulinemia (5 osób). Dawka była bardzo zmienna i zapewniała dodatkowe 4 g/dzień ekwiwalentu białka i nie zależała od wieku ani choroby.</p> <p><u>Komentarz autorów badania</u></p> <p>Autorzy badania wskazują na duże różnice w zakresie praktyki dietetycznej i suplementacji EAA w poszczególnych krajach, a nawet pomiędzy ośrodkami w danym kraju. Widzą konieczność przeprowadzenia dalszych badań prospektywnych określających rolę suplementacji EAA oraz BCAA oraz jej wpływ na stan odżywienia, wzrost pacjentów oraz kontrolę metaboliczną.</p> <p>Autorzy badania zauważają, że wszystkie suplementy EAA zawierają pomiędzy 8,5% a 13,7% azotu, podczas gdy naturalne białko średnio 16%. Podają, że w literaturze sugeruje się, żeby mieszanki EAA zawierały mniejsze ilości aminokwasów prekursorowych neuroprzekazników (tryptofanu, fenyloalaniny i tyrozyny), co może być istotne z uwagi na fakt, że hiperamonemia zwiększa transport tryptofanu przez barierę krew-mózg czego następstwem jest wzrost produkcji i uwalniania serotoniny. Powołując się na wyniki innych badań zalecają, aby suplementy EAA zawierały duże ilości BCAA, ponieważ raportowano niskie ilości BCAA w osoczu u pacjentów stosujących duże dawki fenylomaśla sodu.</p>

Skróty: OTC-D - deficyt transkarbamylazy ornitynowej (ang. ornithine transcarbamylase deficiency), CPS1-D - deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (ang. carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency), RDA – zalecane dzienne spożycie (ang. Recommended Dietary Allowances), BCAA - aminokwasy rozgałęzione (ang. branched-chain amino acid), w grupie aminokwasów białkowych są to leucyna, izoleucyna i walina, zespół HHH - hiperornitynemii-hiperamoniemia-homocytullinuria, ASS-D- deficyt syntazy argininobursztynianu, ASL-D – deficyt liazy argininobursztynianowej, AAM – mieszanka aminokwasów (ang. amino acid mixture), SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation), UCD – zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea-cycle disorders), EAA – egzogenne kluczowe aminokwasy (ang. essential amino acids)

Podsumowanie danych o stosowaniu mieszanek aminokwasowych u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego na podstawie odnalezionych dowodów naukowych

Do analizy skuteczności włączono 2 wielośrodkowe, retrospektywne badania przekrojowe: Molema 2019 oraz Adam 2013, w których przedstawiono analizę danych z europejskiego rejestru chorób metabolicznych (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases, E-IMD).

Badanie Molema 2019 zebrało wyniki dotyczące pacjentów chorujących na zaburzenia cyklu mocznikowego pochodzące z E-IMD w celu porównania stosowanego leczenia i suplementacji z obowiązującymi wytycznymi oraz oceny stężeń aminokwasów w osoczu u pacjentów stosujących różne terapie. Badanie dostarczyło m.in. wiedzy w zakresie praktyki klinicznej w poszczególnych krajach oraz w poszczególnych jednostkach chorobowych.

W publikacji Molema 2019 wskazano, że w Polsce odnotowano wyższy niż w większości państw włączonych do rejestru odsetek przepisywanego białka naturalnego u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (mediana wyniosła 147% całkowitego zalecanego dziennego spożycia białka, podczas gdy mediana dla wszystkich badanych krajów wyniosła 106% zalecanego dziennego spożycia), a także najniższy w porównaniu z pozostałymi krajami odsetek przepisanej białka syntetycznego (mediana stanowiła 14% całkowitego przepisanej białka, a mediana dla wszystkich krajów wyniosła 32% całkowitego przepisanej białka). Zdaniem autorów badania, ogółem u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego preskrypcja białka była wysoka (preskrypcja białka naturalnego oscylowała wokół RDA, a białka całkowitego nawet przekraczała RDA), jednakże warto podkreślić, że ilość białka przepisanej nie musi być równa ilości białka spożytego.

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej w badaniu Molema 2019 wskazały, że u ogółu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, zastosowanie AAM nie miało wpływu na stężenia rozgałęzionych aminokwasów w osoczu (L-walina, L-izoleucyna, L-leucyna, L-arginina). Pacjenci z UCD (podgrupa z CPS1-D, mężczyźni z OTCD oraz pacjenci z zespołem HHH) z występującymi objawami choroby, którzy przyjmowali AAM mieli przepisany przez lekarza niższy zalecany poziom spożycia naturalnego białka niż pacjenci niestosujący AAM. Ponadto w powyższej grupie z objawami choroby przepisany przez lekarza poziom naturalnego białka był poniżej zalecanego dziennego spożycia białka (RDA). Zdaniem autorów badania, dzięki suplementacji AAM, całkowita ilość białka przepisana pacjentom była zgodna z wytycznymi. W konsekwencji, pacjenci uzyskali wyniki stężenia L-izoleucyny i L-waliny oraz stosunek aminokwasów (L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina) w osoczu podobne jak pacjenci, którzy nie otrzymywali mieszanki aminokwasów. Autorzy badania na tej podstawie sugerują, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym okresie choroby.

Badanie Adam 2013, podobnie jak badanie Molema 2019, zebrało wyniki dotyczące pacjentów chorujących na różne zaburzenia cyklu mocznikowego (w tym cytrulinemię typu I, OTCD i CPS1D) pochodzące z europejskiego rejestru E-IMD. Jednakże badanie Adam 2013 nie zbierało danych dotyczących wyników zdrowotnych pacjentów, a jego celem było jedynie opisanie i porównanie postępowania dietetycznego w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach. Badanie to zatem nie dostarcza danych dotyczących skuteczności mieszanek aminokwasowych w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego. Z uwagi na brak innych dowodów, włączono to badanie w niniejszym raporcie, aby wskazać że suplementacja EAA w przebiegu cytrulinemii, OTCD i CPS1D jest powszechnie stosowana praktyką w krajach europejskich. Warto podkreślić, że autorzy badania Adam 2013 zauważyli, że wszystkie suplementy EAA zawierają niższe stężenie azotu oraz aminokwasów prekursorowych neuroprzebiegaczy, co może mieć znaczenie w przebiegu leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego. Autorzy badania sugerują również, aby u pacjentów leczonych wymiataczami azotu stosować suplementację produktami zawierającymi duże ilości BCAA.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności zastosowania mieszanki aminokwasów u pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka ani badań odnoszących się do bezpieczeństwa interwencji w żadnym z omawianych wskazaniach.

6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje zawarte w ulotkach UCD Trio oraz UCD Amino5

- Może być spożywany wyłącznie przez osoby z udowodnionymi zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) i innymi zaburzeniami, w których stosowanie niezbędnych aminokwasów jest wskazane pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Dieta musi być uzupełniana naturalnym białkiem, wodą i innymi składnikami odżywczymi w przepisanych ilościach, aby spełnić ogólne wymagania żywieniowe i płynne.
- Nie do podawania dożylnego.

- Wyłącznie do podawania dojelitowego.
- Nie stosować jako jedyne źródła pożywienia.

EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat ocenianych środków spożywczych.

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

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W toku prac nad raportem Agencja wystąpiła do Ministerstwa Zdrowia o dane z 2019 r. dotyczące refundacji w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego z serii UCD, a także innych produktów zrefundowanych w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach. Informacje otrzymane od MZ dotyczące liczby pacjentów z analizowanymi wskazaniami, dla których zrefundowano produkty z serii UCD oraz listę innych produktów zrefundowanych w danym wskazaniu w ramach importu docelowego wraz z cenami zestawiono w tabeli poniżej.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ UCD Anamix Infant zrefundowano w ramach importu docelowego 4 pacjentom z deficytem transkARBAMYLAZY ornitynowej i 1 osobie z cytrulinemią typu I, UCD Anamix Junior zrefundowano 3 pacjentom z deficytem transkARBAMYLAZY ornitynowej i 2 osobom z cytrulinemią typu I, UCD Amino 5 zrefundowano 2 pacjentom z deficytem transkARBAMYLAZY ornitynowej, a UCD Trio 1 osobie z cytrulinemią typu I. W piśmie zaznaczono również, że produkt UCD Amino 5 zrefundowano również we wskazaniu lizynuryczna nietolerancja białka, ale nie podano liczby osób.

Tabela 10. Zestawienie cen produktów zrefundowanych w ramach importów docelowych w analizowanych wskazaniach

Sprowadzany produkt	Liczba pacjentów, dla których zrefundowano produkty UCD	Cena netto [PLN]*	Cena brutto**
Deficyt transkARBAMYLAZY ornitynowej			
UCD Anamix Infant, proszek, puszka á 400g	4	632,50	751,41
UCD Anamix Junior, proszek, puszka á 400g	3	565,00	671,22
UCD Amino 5, proszek, saszetka, opakowanie po 30 saszetek	2	455,90	541,61
L-Citrulline, proszek, 30 saszetek á 1000 mg	nd	896,00	1 064,45
Arginine 2000, proszek, saszetki, opakowanie po 30 saszetek	nd	739,20	878,17
Milupa Basic p, proszek, puszka á 400 g, cena za opakowanie	nd	186,89	222,03
Essential Amino Acid Mix, proszek, puszka á 200 g,	nd	635,76	755,28
EAA, proszek, saszetki, opakowanie po 30 saszetek	nd	1 688,00	2 005,34
Isoleucine 50, proszek á 4 g, wytwórca: Vitaflo, opakowanie po 30 saszetek	nd	325,93	387,20
Leucine, proszek á 4 g, wytwórca: Vitaflo, opakowanie po 30 saszetek	nd	725,81	862,26
Deficyt syntazy karbamylofosforanu 1			
L-Citrulline, proszek, 30 saszetek á 1000 mg	nd	896,00	1 064,45
Dialamine, proszek, puszka a 400 g	nd	440,95	523,85
Fruitivits proszek, saszetka á 6g, opakowanie po 30 saszetek	nd	475,20	564,54
S.O.S. 25 , proszek, saszetki á 52 g, opakowanie po 30 saszetek	nd	182,22	216,48
Milupa Basic p, proszek, puszka á 400 g, cena za opakowanie	nd	186,89	222,03
Lizynuryczna nietolerancja białka			
UCD Amino 5, proszek, saszetka, opakowanie po 30 saszetek	bd	455,90	541,61
L-Citrulline, proszek, 30 saszetek á 1000 mg	nd	896,00	1 064,45
Milupa Basic p, proszek, puszka á 400 g, cena za opakowanie	nd	186,89	222,03
EAA, proszek, saszetki, opakowanie po 30 saszetek	nd	1 688,00	2 005,34
L-lysine, proszek, fiołka á 100 g, wytwórca: Nutricia	nd	535,00	635,58

Sprowadzany produkt	Liczba pacjentów, dla których zrefundowano produkty UCD	Cena netto [PLN]*	Cena brutto**
Cytrulinemia typu I			
UCD Anamix Infant, proszek, puszka á 400g	1	632,50	751,41
UCD Anamix Junior, proszek, puszka á 400g	2	565,00	671,22
UCD Trio proszek, puszka á 400 g	1	158,72	188,56
Milupa Basic p, proszek, puszka á 400 g, cena za opakowanie	nd	186,89	222,03

*założono, że cena netto nie zawiera ani marży hurtowej (10%) ani podatku VAT (8%). Informacje o kosztach netto otrzymano od MZ

**oszacowanie własne na podstawie informacji otrzymanych od MZ

7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

W czasie prac nad raportem otrzymano 2 opinie ekspertów, w których podano oszacowania populacji pacjentów, u których wnioskowane technologie byłyby stosowane po objęciu ich refundacją. Z uwagi na fakt, że rozszerzenie wnioskowanych wskazań przez MZ o cytrulinemię typu I nastąpiło po wysłaniu pism do ekspertów, odpowiedzi ekspertów dotyczą tylko 3 z 4 wnioskowanych wskazań. Ponadto Agencja otrzymała dane od MZ, w których zawarto liczbę pacjentów, u których zrefundowano w danym wskazaniu poszczególne produkty UCD. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 11. Liczba pacjentów z danym wskazaniem oraz liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w danych wskazaniu

Wskazanie	Dr Dariusz Rokicki		Mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga		Dane MZ dotyczące liczby pacjentów, u których zrefundowano dane produkty
	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek pacjentów u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek pacjentów u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	
Deficyt transkarbamylazy ornitynowej	30	5	11	9	UCD Anamix Infant: 4 UCD Anamix Junior: 3 UCD Amino 5: 2 UCD Trio: 0
Deficyt syntazy karbamylfosforanu 1	4	2	2	2	0
Lizynuryczna nietolerancja białka	3	1	2	2	UCD Amino 5: bd
Cytrulinemia typu I	bd	bd	bd	bd	UCD Anamix Infant: 1 UCD Anamix Junior: 2 UCD Trio: 1

W czasie prac nad raportem otrzymano również dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 E72.4, E72.2, E72.0, jednakże dane te znacznie odbiegają od oszacowań przeprowadzonych przez ekspertów, a także od danych otrzymanych od MZ co opisano szerzej w rozdziale 2.3.

Z uwagi na fakt, że dzienna dawka produktów UCD nie została ustalona, a postępowanie dietetyczne, w każdym z ocenianych wskazań jest indywidualne, jak również dawkowanie poszczególnych produktów UCD jest różne, nie jest możliwe wskazanie prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Należy również wskazać, że zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz.U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) dany lek lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego może być wydany po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej, która wynosi 3,20 zł. W związku z powyższym koszt stosowania

wnioskowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego z perspektywy pacjenta wynosi 3,20 zł za każde zrefundowane opakowanie środka spożywczego.

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 14.10.2020 r., znak PLD.46434.1004.2020.2.AD (data wpływu do AOTMiT: 14.10.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację następujących śsspz: UCD Trio w postaci puszek z proszkiem, UCD Anamix Infant w postaci puszek z proszkiem, UCD Anamix Junior w postaci puszek z proszkiem oraz UCD Amino 5 w postaci saszetek z proszkiem, we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoylasy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka. Ponadto pismem z dnia 15.12.2020 r., znak PLD.45341.1004.2020.3.AD (data wpływu do AOTMiT: 15.12.2020 r.), Minister Zdrowia rozszerzył zakres wnioskowanych wskazań o cytrulinemię typu I.

Produkty UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 nie są zarejestrowane jako leki przez EMA na terenie Unii Europejskiej, natomiast są dostępne w niektórych krajach jako środki dietetyczne specjalnego przeznaczenia (w Polsce nie są dostępne w sprzedaży).

Oceniane technologie nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Deficyt transkarbamylazy (transkarbamoylasy) ornitynowej (OTCD) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu transkarbamylazy ornitynowej, katalizującego reakcję przemiany fosforanu karbamoylu i ornityny w cytrulinę i fosforan, odpowiadając za konwersję toksycznego amoniaku w nietoksyczny mocznik. Deficyt OTC odpowiada za niemal połowę dziedzicznych zaburzeń cyklu mocznikowego.

Ciężka postać niedoboru OTC występująca po urodzeniu może objawiać się odmową jedzenia, słabym ssaniem, wymiotami, postępującym letargiem i drażliwością. Biochemiczne objawy OTCD obejmują podwyższone stężenie amoniaku w osoczu, podwyższony poziom glutaminy w osoczu, niski poziom lub brak cytruliny w osoczu oraz podwyższony poziom kwasu orotowego w moczu, co odróżnia OTCD od innych proksymalnych zaburzeń cyklu mocznikowego.

Według raportu Caldovic 2016 szacunkowa częstość występowania OTCD to w zależności od źródła 1/14 tys. urodzeń – 1/66 tys.-72 tys. urodzeń. Nowsze dane podają rzadsze rozpowszechnienie choroby. Portal rare diseases.org podaje, że szacunkowa częstość występowania OTCD wynosi 1/50 tys. – 80 tys. urodzeń.

Ryzyko zgonu u pacjentów chorujących na OTCD niezależnie od momentu wystąpienia objawów wynosi 11%.

Deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS1D) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu syntazy karbamylfosforanu 1, odpowiadającego za przekształcenie amoniaku do fosforanu karbamoylu w pierwszym etapie cyklu mocznikowego.

Objawy kliniczne i ich nasilenie są zróżnicowane, obejmują między innymi: słabe odżywienie, wymioty, postępujący brak energii, drażliwość, apatię, powikłania oddechowe i drgawki. Biochemiczne objawy CPS1D obejmują podwyższone stężenie amoniaku i glutaminy oraz obniżone stężenie cytruliny i argininy w osoczu krwi. Nie obserwuje się kwasu orotowego w moczu, co odróżnia CPS1D od większości zaburzeń cyklu mocznikowego.

Zhang 2017 podaje, że częstość występowania CPS1D to 1/800 tys. urodzeń w Japonii oraz 1/539 tys. w Finlandii. Według portalu rare diseases.org szacunkowa częstość występowania CPS1D to 1 na 150-200 tys. urodzeń.

Ryzyko zgonu u pacjentów chorujących na CPS1D niezależnie od momentu wystąpienia objawów wynosi 42% i jest najwyższe spośród chorób związanych z zaburzeniami cyklu mocznikowego.

Lizynuryczna nietolerancja białka (LPI) jest rzadką chorobą metaboliczną spowodowaną dysfunkcją wynikającą z nieprawidłowości funkcjonalnych transportera aminokwasów y+LAT-1, białka transportowego aminokwasów dwuzasadowych (lizyny, argininy i ornityny). Jest to choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Charakteryzuje się nietolerancją pokarmu bogatego w białko z wtórnym zaburzeniem cyklu mocznikowego.

Objawy kliniczne i ich nasilenie są zróżnicowane. Pierwsze symptomy choroby zazwyczaj zauważa się po odstawieniu dziecka od piersi, gdy wprowadzana jest większa ilość białka. Wśród objawów pojawiają się m.in.: nudności i/lub wymioty po posiłku bogatym w białko, epizody skrajnego zmęczenia (letarg) lub śpiączki, opóźnienie wzrostu skutkujące niskim wzrostem, osłabienie mięśni, spadek odporności, deformacje kości, zmiany w płucach i nerkach. Badania krwi u pacjentów z LPI wskazują na m.in.: podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, podwyższony poziom amoniaku we krwi po posiłku. Badania aminokwasów w krwi wskazują na obniżony poziom dwuzasadowych aminokwasów (lizyny, argininy, ornityny) oraz podwyższony poziom glutaminy,

alaniny, glicyny, seryny i proliny. Badania moczu wskazują na podwyższony poziom aminokwasów zasadowych, zwłaszcza lizyny.

Noguchi 2019 podaje, że dotychczas zareportowano około 200 pacjentów chorujących na lizynuryczną nietolerancję białka. Pacjenci pochodzą głównie z Finlandii (zapadalność 1/ 50 tys.), jak również z Włoch i Japonii (ok. 40-45 przypadków). Raportowano również pojedyncze przypadki na całym świecie. Portal rarediseases.info.nih.gov podaje, że spośród 200 chorych, około jedna trzecia pochodzi z Finlandii dając zachorowalność 1/60 tys.

Rokowanie zależy od wczesnej diagnozy i od podjętego leczenia. Ryzyko zgonu pacjentów z różnymi zaburzeniami cyklu mocznikowego, u których wystąpiły objawy w wieku noworodkowym wynosi 24%, a w wieku późniejszym 11%. Nie udało się odnaleźć dokładniejszych danych dotyczących przeżywalności pacjentów chorujących na LPI.

Cytrulinemia typu I, znana również jako niedobór syntetazy arginobursztynianu (ASSD), jest rzadką chorobą genetyczną spowodowaną niedoborem syntetazy argininobursztynianu, enzymu biorącego udział w wydalaniu nadmiaru azotu z organizmu. Charakteryzuje się podwyższonym stężeniem cytruliny i amoniaku w surowicy. Cytrulinemię dzieli się na dwa główne typy: cytrulinemię typu I (składającą się z ostrej cytrulinemii noworodkowej typu I i cytrulinemii typu I u dorosłych) oraz niedobór cytryny (obejmujący cytrulinemię typu II u dorosłych i cholestazę wewnątrzwątrobową u noworodków spowodowaną niedoborem cytryny).

Obraz kliniczny cytrulinemii typu I jest niejednorodny, od ciężkiej postaci noworodkowej (źle rokującej), do bezobjawowego. Odnotowuje się wiele objawów choroby, w tym noworodkową encefalopatię hiperamonemiczną z letargiem, napady padaczkowe i śpiączkę; zaburzenia czynności wątroby we wszystkich grupach wiekowych; epizody hiperamonemii i objawy neuropsychiatryczne u dzieci lub dorosłych.

Choroba występuje z częstością 1-9/100 000.

Dzieci zdiagnozowane i u których zastosowano odpowiednie leczenie przeżywają przez czas nieokreślony, zwykle ze znacznym deficytem neurologicznym. Wszystkie dzieci ze szczytowym stężeniem amoniaku w osoczu większym niż 480 $\mu\text{mol/l}$ lub początkowym stężeniem amoniaku w osoczu większym niż 300 $\mu\text{mol/l}$ mają upośledzenie funkcji poznawczych. Najdłuższe przeżycie nieleczonego niemowlęcia z klasyczną cytrulinemią typu I wynosi 17 dni.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 7 dokumentów: stanowisko grupy ekspertów PCRRT (Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy) z 2020 r., wytyczne europejskich ekspertów Haberle 2012 i Haberle 2019, a także brytyjskie zalecenia BIMDG (British Inherited Metabolic Disease Group) z 2017 r. (3 publikacje) oraz z 2018 roku

Zgodnie z opisanymi rekomendacjami leczenie poszczególnych zaburzeń cyklu mocznikowego (OTCD, LPI, CPSD i cytrulinemii typu I) jest podobne. Stosuje się wymiatacze amoniaku czyli np.: benzoesanu sodu i fenylomaślanu sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego (L-argininę lub L-cytrulinę). Rekomendowane jest również rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi. W ciężkim przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego (cytrulinemii typu I, OTCD i CPS1D) zalecane jest rozważenie transplantacji wątroby.

W żadnych z odnalezionych wytycznych nie zawarto rekomendacji co do konkretnych produktów spośród suplementów diety niskobiałkowej. Autorzy wytycznych Haberle 2019 w ramach leczenia zalecają rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub gdy pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu.

Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz danych otrzymanych z Ministerstwa Zdrowia.

W wytycznych Haberle 2019 wskazano, że u pacjentów z deficytem OTC, deficytem CPS1 i cytrulinemią typu I zalecane jest rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. W żadnych z odnalezionych wytycznych nie zawarto rekomendacji co do konkretnych produktów spośród suplementów diety niskobiałkowej.

Ankietowany na potrzeby raportu dr n. med. Dariusz Rokicki Zastępca Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych wskazał, że aktualnie pacjenci z OTCD, CPS1D i LPI stosują dietę z ograniczeniem białka oraz serię UCD Anamix. W opinii mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga, dietetyka klinicznego technologią opcjonalną dla produktów UCD jest dieta niskobiałkowa. Ekspertka wskazała, że dieta niskobiałkowa jest

stosowana u wszystkich chorych z OTCD, CPS1D i LPI leczonych w Instytucie. W opinii ekspertki refundacja produktów UCD nie wpłynie na liczbę osób stosujących dietę niskobiałkową.

Z uwagi na fakt, że rozszerzenie wnioskowanych wskazań przez MZ o cytrulinemię typu I nastąpiło po wysłaniu pism do ekspertów, odpowiedzi ekspertów dotyczą tylko 3 z 4 wnioskowanych wskazań.

Z danych MZ wynika, że we wnioskowanych wskazaniach refundowano u pacjentów z analizowanymi wskazaniem również inne produkty zawierające w swoim składzie egzogenne aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, witaminy i minerały.

Biorąc pod uwagę powyższe w ramach niniejszego raportu przyjęto, że komparatorem dla wnioskowanych produktów UCD będzie dieta niskobiałkowa wspomagana innymi refundowanymi produktami zbliżonymi składem do ocenianych technologii.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do raportu 2 wielośrodkowe, retrospektywne badania przekrojowe: Molema 2019 oraz Adam 2013, w których przedstawiono analizę danych z europejskiego rejestru chorób metabolicznych (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases, E-IMD).

Badanie Molema 2019 zebrało wyniki dotyczące pacjentów chorujących na zaburzenia cyklu mocznikowego oraz acydurie organiczne pochodzące z E-IMD w celu porównania stosowanego leczenia i suplementacji z obowiązującymi wytycznymi oraz w celu oceny stężeń aminokwasów w osoczu u pacjentów stosujących różne terapie. Badanie dostarczyło m.in. wiedzy w zakresie praktyki klinicznej w poszczególnych krajach oraz w poszczególnych jednostkach chorobowych.

W publikacji Molema 2019 podano, że wśród pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) stosowano 21 różnych mieszanek aminokwasów (AAM) opracowanych dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego dostarczanych przez 5 różnych firm. U jednego pacjenta stosowano produkt UCD Anamix Infant. Oprócz mieszanek aminokwasów pacjenci przyjmowali suplementy aminokwasów rozgałęzionych)

W publikacji Molema 2019 wskazano, że w Polsce odnotowano wyższy niż w większości państw włączonych do rejestru odsetek przepisywanego białka naturalnego u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (mediana wyniosła 147% całkowitego zalecanego dziennego spożycia białka, podczas gdy mediana dla wszystkich badanych krajów wyniosła 106% zalecanego dziennego spożycia), a także najniższy w porównaniu z pozostałymi krajami odsetek przepisanej białka syntetycznego (mediana stanowiła 14% całkowitego przepisanej białka, a mediana dla wszystkich krajów wyniosła 32% całkowitego przepisanej białka). Średnio wśród wszystkich chorych, ilość przepisanej przez lekarza syntetycznego białka w podgrupie pacjentów z CPS1-D, mężczyzn z OTCD i pacjentów z zespołem HHH stanowiła 32% całkowitej ilości przepisanej białka, a u kobiet z OTCD 28%. Zdaniem autorów badania, ogółem u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego preskrypcja białka była wysoka (preskrypcja białka naturalnego oscylowała wokół wartości zalecanego dziennego spożycia białka (RDA), a białka całkowitego nawet przekraczała RDA), jednakże warto podkreślić, że ilość białka przepisanej nie musi być równa ilości białka spożytego.

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej w badaniu Molema 2019 wskazały, że u ogółu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, zastosowanie AAM nie miało wpływu na stężenia rozgałęzionych aminokwasów w osoczu (L-walina, L-izoleucyna, L-leucyna, L-arginina). Pacjenci z UCD (podgrupa z CPS1-D, mężczyźni z OTCD oraz pacjenci z zespołem HHH) z występującymi objawami choroby, którzy przyjmowali AAM mieli przepisany przez lekarza niższy zalecany poziom spożycia naturalnego białka niż pacjenci nie stosujący AAM. Ponadto w powyższej grupie z objawami choroby przepisany przez lekarza poziom naturalnego białka był poniżej zalecanego dziennego spożycia białka (RDA). Zdaniem autorów badania, dzięki suplementacji AAM, całkowita ilość białka przepisanej pacjentom była zgodna z wytycznymi. W konsekwencji, pacjenci stosujący AAM uzyskali wyniki stężenia L-izoleucyny i L-waliny oraz stosunek aminokwasów (L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina) w osoczu podobne jak pacjenci, którzy nie otrzymywali mieszanki aminokwasów. Autorzy badania na tej podstawie sugerują, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym okresie choroby.

Badanie Adam 2013, podobnie jak badanie Molema 2019, zebrało wyniki dotyczące pacjentów chorujących na różne zaburzenia cyklu mocznikowego (w tym cytrulinemię typu I, OTCD i CPS1D) pochodzące z europejskiego rejestru E-IMD. Jednakże badanie Adam 2013 nie zbierało danych dotyczących wyników zdrowotnych pacjentów, a jego celem było jedynie opisanie i porównanie postępowania dietetycznego w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach. Badanie to zatem nie dostarcza danych dotyczących skuteczności mieszanek aminokwasowych w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego. Z uwagi na brak innych dowodów, włączono i opisano to badanie w niniejszym raporcie, aby wskazać że suplementacja EAA w przebiegu

cytrulinemii, OTCD i CPS1D jest powszechnie stosowana praktyką w krajach europejskich. W publikacji Adam 2013 wskazano, że głównym czynnikiem determinującym preskrypcję suplementacji EAA w badanych ośrodkach był ilościowy niedobór aminokwasów w osoczu (76% ośrodków), niskie całkowite spożycie białka (66%) lub słaba kontrola metaboliczna/ dekompensacja metaboliczna (54%). Ilość przepisywanych suplementów EAA różniła się znacznie pomiędzy ośrodkami, wynosiła od 10% do 90% całkowitego spożycia białka. Nie odnaleziono związku pomiędzy ilością przepisanej białka w postaci syntetycznych EAA a wiekiem pacjenta ani rozpoznaniem u niego choroby, chociaż istniała tendencja zmniejszania odsetka EAA w całkowitej podaży białka wraz z wiekiem. Warto podkreślić, że autorzy badania Adam 2013 zauważyli, że wszystkie suplementy EAA zawierają niższe stężenie azotu oraz aminokwasów prekursorowych neuroprzekazników, co może mieć znaczenie w przebiegu leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego. Autorzy badania sugerują również, aby u pacjentów leczonych wymiataczami azotu stosować suplementację produktami zawierającymi duże ilości BCAA.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności zastosowania mieszanek aminokwasów u pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka ani badań odnoszących się bezpieczeństwa interwencji w żadnym z omawianych wskazaniach.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla śsspz UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z uwagi na fakt, że dzienna dawka produktów UCD nie została ustalona, a postępowanie dietetyczne, w każdym z ocenianych wskazań jest indywidualne, jak również dawkowanie poszczególnych produktów UCD jest różne, nie jest możliwe wskazanie prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

9. Źródła

Badania pierwotne	
Adam 2013	Adam S, Almeida M, F, Assoun M, et al., Dietary management of urea cycle disorders: European practice, Molecular Genetics and Metabolism, 2013.
Molema 2019	Molema F, Gleich F, Burgard P, et al. Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry. J Inherit Metab Dis. 2019;1–14.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
BIMDG 2017A	British Inherited Metabolic Disease Group. Hyperammonaemia:urea cycle disorders – Citrullinaemia and Argininosuccinic aciduria. Źródło: https://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-UCD2-v4_399113_09092016.pdf [dostęp: 12.11.2020]
BIMDG 2018	British Inherited Metabolic Disease Group. Adult emergency management Urea cycle defects. 2018 Źródło: https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_UCD-rev_2015_422170_09012016.pdf [dostęp: 12.11.2020]
BIMDG 2017	British Inherited Metabolic Disease Group. Hyperammonaemia: urea cycle disorders OTC and CPS deficiencies. 2017 Źródło: https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-UCD1-v4_256112_09092016.pdf [dostęp: 12.11.2020]
BIMDG 2017B	British Inherited Metabolic Disease Group. Hyperammonaemia due to transport defects. 2017 Źródło: https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-HHH-LPI-v5_412104_15042017.pdf [dostęp: 12.11.2020]
Haberle 2012	Häberle et al.: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012 7:32.
Haberle 2019	Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019;42: 1192–1230.
PCRRT 2020	Raina R, Bedoyan JK, Lichter- Konecki U et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. Nat Rev Nephrol. 2020 Aug;16(8):471-482.
Pozostałe publikacje	
UCD Anamix Infant	Strony internetowe producenta: https://www.nutricia.es/productos/ucd-anamix-infant/ https://nutricia.pl/produkty/ucd-zaburzenia-cyklu-mocznikowego https://www.nutricia.se/wp-content/uploads/2018/01/Produktblad-UCD-Anamix-Infant-2.pdf
UCD Anamix Junior	Strony internetowe producenta: https://www.nutricia.es/productos/ucd-anamix-junior/ https://nutricia.pl/produkty/ucd-zaburzenia-cyklu-mocznikowego Inne strony internetowe: https://www.healthproductsforyou.com/p-nutricia-ucd-anamix-junior-medical-food.html https://shop.medicalfood.com/product/178/ucd-anamix-junior
UCD Trio	Strony internetowe producenta: https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflo/metabolizm-bialek/zaburzenia-cyklu-mocznikowego/ucd-trio https://www.vitaflousa.com/products/ucd-trio Ulotka produktu UCD Trio
UCD Amino 5	Strony internetowe producenta: https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflo/metabolizm-bialek/zaburzenia-cyklu-mocznikowego/ucd-amino5 Ulotka produktu UCD Amino 5
Rarediseases.org	https://rarediseases.org/rare-diseases/ornithine-transcarbamylase-deficiency/ , dostęp dnia 10.11.2020 r.
OT.4311.2.2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Basic-p we wskazaniu: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację. Raport nr: OT.4331.2.2019. 11 kwietnia 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/022/RPT/OT.4311.2.2019_Basic-p_RPT_BIP.pdf [data dostępu: 30.12.2020 r.]

- Batshaw 2014** Batshaw ML, Tuchman M, Summar M et al. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2014 Sep-Oct; 113(0): 127–130.
- Laldovic 2015** Caldovic L, Abdikarim I, Narain S et al. Genotype–Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. *J Genet Genomics.* 2015 May 20; 42(5): 181–194.
- Zhang 2017** Zhang G, Chen Y, Ju H et al. Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency diagnosed by whole exome sequencing. *J Clin Lab Anal.* 2018;32:e22241. <https://doi.org/10.1002/jcla>.
- Noguchi 2019** Noguchi A, Takahashi T. Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance. *J Hum Genet* 2019 Sep;64(9):849-858. doi: 10.1038/s10038-019-0620-6.
- Mauchin 2017** Mauchin W, Habarou F, Gobin S. Update on Lysinuric Protein Intolerance, a Multi-faceted Disease Retrospective cohort analysis from birth to adulthood. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:3 DOI 10.1186/s13023-016-0550-8.

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoylasy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka w bazie Medline (data wyszukiwania: 04.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: UCD trio[Title/Abstract]	0
2	Search: UCD Anamix Infant[Title/Abstract]	0
3	Search: UCD Anamix Junior[Title/Abstract]	0
4	Search: UCD Amino 5[Title/Abstract]	0
5	Search: protein substitute[Title/Abstract]	96
6	Search: dietary management of urea cycle disorders[Title/Abstract]	75
7	Search: protein equivalent[Title/Abstract]	325
8	Search: medical food[Title/Abstract]	261
9	Search: amino acid supplementation[Title/Abstract]	737
10	nutritional management[Title/Abstract]	2 193
11	Search: (((((((((UCD trio[Title/Abstract]) OR (UCD Anamix Infant[Title/Abstract])) OR (UCD Anamix Junior[Title/Abstract])) OR (UCD Amino 5[Title/Abstract])) OR (protein substitute[Title/Abstract])) OR (dietary management of urea cycle disorders[Title/Abstract])) OR (protein equivalent[Title/Abstract])) OR (medical food[Title/Abstract])) OR (amino acid supplementation[Title/Abstract])) OR (nutritional management[Title/Abstract])	3 650
12	Search: Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]	919
13	Search: Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[Title/Abstract]	1
14	Search: Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency[Title/Abstract]	59
15	Search: Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease[Title/Abstract]	2
16	Search: Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]	84
17	Search: Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]	745
18	Search: Ornithine Transcarbamylase Deficiency[Title/Abstract]	631
19	Search: Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]	900
20	Search: Deficiency, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]	9
21	Search: Ornithine Transcarbamylase Deficiencies[Title/Abstract]	5
22	Search: Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]	18
23	Search: OTC Deficiency[Title/Abstract]	328
24	Search: Deficiencies, OTC[Title/Abstract]	544
25	Search: Deficiency, OTC[Title/Abstract]	20
26	Search: OTC Deficiencies[Title/Abstract]	4
27	Search: ((((((((((((((OTC Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Deficiency, OTC[Title/Abstract])) OR (Deficiencies, OTC[Title/Abstract])) OR (OTC Deficiency[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiencies[Title/Abstract])) OR (Deficiency, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract])) OR (Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract])) OR (Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms])	1 300
28	Search: ((((((((((((((OTC Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Deficiency, OTC[Title/Abstract])) OR (Deficiencies, OTC[Title/Abstract])) OR (OTC Deficiency[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiencies[Title/Abstract])) OR (Deficiency, Ornithine	31

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Deficiency[Title/Abstract]) AND (((((((((UCD trio[Title/Abstract]) OR (UCD Anamix Infant[Title/Abstract]) OR (UCD Anamix Junior[Title/Abstract]) OR (UCD Amino 5[Title/Abstract]) OR (protein substitute[Title/Abstract]) OR (dietary management of urea cycle disorders[Title/Abstract]) OR (protein equivalent[Title/Abstract]) OR (medical food[Title/Abstract]) OR (amino acid supplementation[Title/Abstract]) OR (nutritional management[Title/Abstract]))) OR (((((((((((OTC Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Deficiency, OTC[Title/Abstract]) OR (Deficiencies, OTC[Title/Abstract]) OR (OTC Deficiency[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Deficiency, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]) OR (Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]) OR (Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms])) AND (((((((((UCD trio[Title/Abstract]) OR (UCD Anamix Infant[Title/Abstract]) OR (UCD Anamix Junior[Title/Abstract]) OR (UCD Amino 5[Title/Abstract]) OR (protein substitute[Title/Abstract]) OR (dietary management of urea cycle disorders[Title/Abstract]) OR (protein equivalent[Title/Abstract]) OR (medical food[Title/Abstract]) OR (amino acid supplementation[Title/Abstract]) OR (nutritional management[Title/Abstract])))	

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka w bazie Embase (data wyszukiwania: 04.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	UCD trio.ab,kw,ti.	0
2	UCD Anamix Infant.ab,kw,ti.	0
3	UCD Anamix Junior.ab,kw,ti.	0
4	UCD Amino 5.ab,kw,ti.	0
5	protein substitute.ab,kw,ti.	167
6	dietary management of urea cycle disorders.ab,kw,ti.	4
7	nutritional management.ab,kw,ti.	3 230
8	protein equivalent.ab,kw,ti.	432
9	medical food.ab,kw,ti.	476
10	amino acid supplementation.ab,kw,ti.	875
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	5 121
12	ornithine transcarbamylase deficiency/	770
13	ornithine transcarbamylase deficiency.ab,kw,ti.	859
14	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	8
15	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency.ab,kw,ti.	71
16	Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	1
17	Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase.ab,kw,ti.	0
18	Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase.ab,kw,ti.	0
19	Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase.ab,kw,ti.	1
20	Deficiency, Ornithine Transcarbamylase.ab,kw,ti.	13
21	Ornithine Transcarbamylase Deficiencies.ab,kw,ti.	4
22	Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To.ab,kw,ti.	0
23	OTC Deficiency.ab,kw,ti.	539
24	Deficiencies, OTC.ab,kw,ti.	0
25	Deficiency, OTC.ab,kw,ti.	56
26	OTC Deficiencies.ab,kw,ti.	6
27	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	1 457
28	11 and 27	12

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
29	carbamoyl phosphate synthetase I deficiency/	162
30	carbamoyl phosphate synthetase I deficiency.ab,kw,ti.	20
31	Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
32	Carbamyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
33	Carbamyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
34	"Carbamoyl Phosphate Synthase (Ammonia) Deficiency Disease".ab,kw,ti.	0
35	Carbamoyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
36	Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
37	Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
38	Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
39	Carbamyl-Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
40	Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
41	Carbamoyl-Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
42	Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
43	Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
44	Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency.ab,kw,ti.	0
45	Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To.ab,kw,ti.	0
46	Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency.ab,kw,ti.	5
47	CPS I Deficiency.ab,kw,ti.	17
48	CPS I Deficiencies.ab,kw,ti.	0
49	"Carbamyl Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency".ab,kw,ti.	4
50	CPS 1 Deficiency.ab,kw,ti.	7
51	CPS 1 Deficiencies.ab,kw,ti.	0
52	29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51	192
53	11 and 52	1
54	lysineric protein intolerance/	182
55	lysineric protein intolerance.ab,kw,ti.	316
56	LPI - Lysinuric Protein Intolerance.ab,kw,ti.	2
57	LPI.ab,kw,ti.	1 371
58	54 or 55 or 56 or 57	1 573
59	11 and 58	1
60	28 or 53 or 59	13
61	limit 60 to embase	8

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 04.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(UCD trio):ti,ab,kw	0
2	(UCD Anamix Infant):ti,ab,kw	0
3	(UCD Anamix Juniot):ti,ab,kw	0
4	(UCD Amino 5):ti,ab,kw	1
5	(protein substitute):ti,ab,kw	207
6	(dietary management of urea cycle disorders):ti,ab,kw	3
7	(nutritional management):ti,ab,kw	2 099
8	(protein equivalent):ti,ab,kw	1 449

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
9	(medical food):ti,ab,kw	3 887
10	(amino acid supplementation):ti,ab,kw	1 230
11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	8 649
12	MeSH descriptor: [Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease] explode all trees	7
13	(Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease):ti,ab,kw	8
14	(Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency):ti,ab,kw	8
15	(Ornithine Transcarbamylase Deficiency):ti,ab,kw	6
16	(Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase):ti,ab,kw	8
17	(Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase):ti,ab,kw	6
18	(Ornithine Transcarbamylase Deficiency):ti,ab,kw	8
19	(Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase):ti,ab,kw	0
20	(Deficiency, Ornithine Transcarbamylase):ti,ab,kw	8
21	(Ornithine Transcarbamylase Deficiencies):ti,ab,kw	0
22	(Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To):ti,ab,kw	0
23	(OTC Deficiency):ti,ab,kw	7
24	(Deficiencies, OTC):ti,ab,kw	0
25	(Deficiency, OTC):ti,ab,kw	7
26	(OTC Deficiencies):ti,ab,kw	0
27	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	15
28	#11 and #27	2
29	MeSH descriptor: [Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease] explode all trees	1
30	(Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
31	(Carbamyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
32	(Carbamyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
33	(Carbamoyl Phosphate Synthase (Ammonia) Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
34	(Carbamoyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
35	(Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
36	(Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
37	(Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
38	(Carbamyl-Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
39	(Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
40	(Carbamoyl-Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
41	(Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
42	(Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
43	(Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency):ti,ab,kw	0
44	(Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To):ti,ab,kw	0
45	(Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency):ti,ab,kw	1
46	(CPS I Deficiency):ti,ab,kw	1
47	(CPS I Deficiencies):ti,ab,kw	0
48	(Carbamyl Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency):ti,ab,kw	0
49	(CPS 1 Deficiency):ti,ab,kw	5
50	(CPS 1 Deficiencies):ti,ab,kw	0
51	(Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency):ti,ab,kw	1
52	#29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51	8
53	#11 and #52	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
54	(lysinuric protein intolerance):ti,ab,kw	1
55	(LPI):ti,ab,kw	118
56	#54 or #55	118
57	#11 and #56	2
58	#28 or #53 or #57	4

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD we wskazaniu cytrulinemia typu I w bazie Medline (data wyszukiwania: 28.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: UCD trio[Title/Abstract]	0
2	Search: UCD Anamix Infant[Title/Abstract]	0
3	Search: UCD Anamix Junior[Title/Abstract]	0
4	Search: UCD Amino 5[Title/Abstract]	0
5	Search: protein substitute[Title/Abstract]	96
6	Search: dietary management [Title/Abstract]	1726
7	Search: protein equivalent[Title/Abstract]	326
8	Search: medical food[Title/Abstract]	262
9	Search: amino acid supplementation[Title/Abstract]	741
10	Search: nutritional management[Title/Abstract]	2 202
11	Search: (((((((UCD trio[Title/Abstract]) OR (UCD Anamix Infant[Title/Abstract])) OR (UCD Anamix Junior[Title/Abstract])) OR (UCD Amino 5[Title/Abstract])) OR (protein substitute[Title/Abstract])) OR (dietary management[Title/Abstract])) OR (protein equivalent[Title/Abstract])) OR (medical food[Title/Abstract])) OR (amino acid supplementation[Title/Abstract])) OR (nutritional management[Title/Abstract])	5243
12	Search: Citrullinemia[MeSH Terms]	300
13	Search: Citrullinemia[Title/Abstract]	461
14	Search: Citrullinemia 1[Title/Abstract]	4
15	Search: Citrullinemia type 1[Title/Abstract]	29
16	Search: Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency, Complete[Title/Abstract]	0
17	Search: Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency Disease, Partial[Title/Abstract]	0
18	Search: CTNL1[Title/Abstract]	3
19	Search: ACCD[Title/Abstract]	322
20	Search: (((((((Citrullinemia[MeSH Terms]) OR (Citrullinemia[Title/Abstract])) OR (Citrullinemia 1[Title/Abstract])) OR (Citrullinemia type 1[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency, Complete[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency Disease, Partial[Title/Abstract])) OR (CTNL1[Title/Abstract])) OR (ACCD[Title/Abstract])	897
21	Search: (((((((Citrullinemia[MeSH Terms]) OR (Citrullinemia[Title/Abstract])) OR (Citrullinemia 1[Title/Abstract])) OR (Citrullinemia type 1[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency, Complete[Title/Abstract])) OR (Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency Disease, Partial[Title/Abstract])) OR (CTNL1[Title/Abstract])) OR (ACCD[Title/Abstract]) AND (((((((UCD trio[Title/Abstract]) OR (UCD Anamix Infant[Title/Abstract])) OR (UCD Anamix Junior[Title/Abstract])) OR (UCD Amino 5[Title/Abstract])) OR (protein substitute[Title/Abstract])) OR (dietary management[Title/Abstract])) OR (protein equivalent[Title/Abstract])) OR (medical food[Title/Abstract])) OR (amino acid supplementation[Title/Abstract])) OR (nutritional management[Title/Abstract])	10

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD we wskazaniu cytrulinemia typu I w bazie Embase (data wyszukiwania: 28.12.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(Citrullinemia or Citrullinemia 1 or Citrullinemia type 1 or Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency or Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency Disease or CTNL1 or ACCD).af.	1475

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
2	(UCD trio or UCD Anamix Infant or UCD Anamix Junior or UCD Amino 5 or protein substitute or dietary management or protein equivalent or medical food or amino acid supplementation or nutritional management).af.	7622
3	1 and 2	21

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD we wskazaniu cytrulinemia typu I w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 28.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	citrullinemia	6
2	Argininosuccinic Acid Synthetase Deficiency	1
3	ASDD	8
4	CTNL1	0
5	1 or 2 or 3 or 4	9

10.2. Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktów UCD w analizowanych wskazaniach

