



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

**L-Citrulline**  
**we wskazaniu:**  
**deficyt transkarbamyłazy ornitynowej,**  
**deficyt syntazy karbamylofosforanu 1,**  
**lizynuryczna nietolerancja białka**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.19.2020

Data ukończenia: 31 grudnia 2020 r.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ASL-D</b>	deficit liazы argininobursztynianowej (ang. argininosuccinate lyase deficiency)
<b>ASS-D</b>	deficit syntetazy argininobursztynianu (ang. argininosuccinate synthetase deficiency)
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>BCAA</b>	aminokwasy rozgałęzione (ang. branched-chain amino acid)
<b>BIMDG</b>	ang. British Inherited Metabolic Disease Group
<b>CPS1</b>	syntaza karbamylfosforanu 1 (ang. carbamyl phosphate synthetase 1)
<b>CPS1D</b>	deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (ang. carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency)
<b>EAA</b>	aminokwasami egzogenne (EAA, ang. essential amino acids),
<b>E-IMD</b>	ang. European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HHH</b>	zespół hiperamonemii-hiperornitynemii-homocytrulinemii (ang. hyperammonemia-hyperornithinemia-homocitrullinemia syndrome)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>IS</b>	istotny statystycznie
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LPI</b>	lizynuryczna nietolerancja białka (ang. lysinuric protein intolerance)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NAGSD</b>	deficyt syntetazy N-acetylglutaminowej (ang. N-acetylglutamate synthetase deficiency)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OTC</b>	transkarmylaza ornitynowa (ang. ornithine transcarbamylase)
<b>OTCD</b>	deficyt transkarmylazy (transkarmoilazy) ornitynowej (ang. ornithine transcarbamylase deficiency)
<b>PCRRT</b>	ang. Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy
<b>RCT</b>	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
<b>Technologia</b>	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
<b>UCD</b>	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorder)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa 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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
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
2.3. Liczebność populacji .....	10
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>12</b>
3.1. Technologia oceniana .....	12
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	13
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	13
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Rekomendacje kliniczne i finansowe dot. ocenianej technologii medycznych .....</b>	<b>16</b>
5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej .....	16
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>20</b>
6.1. Opis metodyki.....	20
6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	20
6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu .....	21
6.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	22
6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa .....	27
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 29</b>	<b>29</b>
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	29
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	30
<b>8. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>34</b>
<b>9. Źródła.....</b>	<b>38</b>
<b>10. Załączniki.....</b>	<b>39</b>
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	39
10.2. Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu L-citrulline w analizowanych wskazaniach .....	45

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR) i znak pisma zlecającego	14.10.2020 PLD.46434.1005.2020.2.AD
---	--

---

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- L-Citrulline, proszek, saszetka á 1000 mg, sprowadzany 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:

- L-Citrulline, proszek, saszetka á 1000 mg

---

Do finansowania we wskazaniu:

- deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.10.2020 r., znak PLD.46434.1005.2020.2.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 środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Citrulline, 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.4311.19.2020.AW.2, Agencja wystąpiła do Ministra Zdrowia z prośbą o przekazanie danych za 2019 rok dotyczących refundacji w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Citrulline (liczebność populacji i koszt za opakowanie) oraz wskazanie firmy będącej producentem środka spożywczego L-Citrulline, którego dotyczy zlecenie, 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.45341.1005.2020.4.AD (data wpływu do AOTMiT: 15.12.2020 r.), Minister Zdrowia przekazał odpowiednie dane.

### 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 karbamylofosforanu 1

### Definicja

Deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (ang. carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency, CPS1D) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu syntazy karbamylofosforanu 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 patogeneza

CPS1D jest chorobą dziedziczną autosomalną recesywną powodowaną przez mutację w genie *CPS1*, który koduje syntazę karbamylofosforanu 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 CPS1D za pomocą badań biochemicznych, jednakże ten sposób nie pozwala różnicować CPS1D 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 CPS1D 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  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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 hiperamoniemią.



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 śledziony,
- 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](http://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, fenylomaślan sodu i / lub benzoosan 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](http://rarediseases.info.nih.gov), Mauhin 2017*

## 2.3. Liczebność populacji

Poniżej przytoczono opinie ekspertów dotyczące liczebności populacji w poszczególnych jednostkach chorobowych, otrzymane na potrzeby niniejszego raportu.

Tabela 1. Liczba pacjentów wg opinii ekspertów

Jednostka chorobowa	Ekspert		
	Parametr	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 oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	8	około 10
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	dane IPCZD	szacunki własne
Deficyt syntazy karbamylfosforanu 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 oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	1	wszyscy
	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 oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	2	3
	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:

- E72.4 – deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej,
- E72.2 – deficyt syntazy karbamylfosforanu 1,
- E72.0 – lizynuryczna nietolerancja białka.

Jednakże zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 z 2008 r.<sup>1</sup> 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

<sup>1</sup> [https://www.cez.gov.pl/fileadmin/user\\_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi\\_56a8f5a554a18.pdf](https://www.cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf)

Nie obejmuje: zaburzenia przemian ornityny (E72.4)

- 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 PLD.45341.1005.2020.4.AD wynika, że w 2019 r. liczba pacjentów dla których zrefundowano środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Citrulline wyniosła:

- 7 ze wskazaniem: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoyazy) ornitynowej,
- 1 ze wskazaniem: deficyt syntazy karbamylofosforanu 1,
- 2 ze wskazaniem: lizynuryczna nietolerancja białka.

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 finansowany jest środek L-Citrulline. 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

Produkt L-Citrulline (L-cytrulina) nie został zarejestrowany jako lek przez EMA na terenie Unii Europejskiej. Jest dostępny w niektórych krajach jako środek dietetyczny specjalnego przeznaczenia medycznego (w Polsce nie jest dostępny w sprzedaży pomimo obecności innych produktów firmy Vitaflo w naszym kraju).

Na terenie Stanów Zjednoczonych w lipcu 2020 r. Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) przeniosła L-cytrulinę z listy substancji aktywnych dopuszczonych do produkcji leków, dla których nie ma dowodów naukowych (kategoria 3.) na listę substancji aktywnych dopuszczonych do produkcji leków będących w trakcie oceny (kategoria 1.). Jednakże nie odnaleziono żadnego leku zarejestrowanego przez FDA zawierającego L-cytrulinę jako pojedynczą substancję aktywną.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące ocenianej technologii na podstawie informacji uzyskanych z MZ oraz informacji udostępnionych przez firmę Vitaflo [ulotka], będącą wytwórcą produktu L-Citrulline.

Tabela 1. Informacje dotyczące ocenianej technologii

<b>Nazwa produktu (substancja czynna)</b>	L-Citrulline (L-cytrulina)*		
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	opakowanie produktu L-Citrulline zawiera 30 saszetek á 1000 mg*		
<b>Postać farmaceutyczna</b>	proszek*		
<b>Producent</b>	Vitaflo*		
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	Do stosowania w postępowaniu dietetycznym przy wrodzonych wadach metabolicznych przemiany aminokwasów, takich jak zaburzenia cyklu mocznikowego. Powinien być stosowany pod ścisłym nadzorem lekarza w celu dostarczenia określonych ilości cytruliny, których nie można osiągnąć poprzez samą modyfikację diety.**		
<b>Dawkowanie</b>	Ustalane przez lekarza lub dietetyka. Ustalany w zależności od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta.** Może być stosowany na różne sposoby w dietach niskobiałkowych np.: zmieszany z substytutem białka, dodawany do dozwolonych posiłków lub napojów.**		
<b>Zawartość składników odżywczych**</b>		<b>Zawartość składników odżywczych w 100 g</b>	<b>Zawartość składników odżywczych w 1 saszetce (4g)</b>
	<b>Kaloryczność (kcal)</b>	370	15
	<b>Ekwiwalent białka (g)</b>	20	0,8
	<b>L-cytrulina (mg)</b>	25000	1000
	<b>Węglowodany (g)</b>	72,5	2,9
	<b>Tłuszcze (g)</b>	0	0
<b>Ważne informacje</b>	Może być podawany wyłącznie pacjentom z udowodnionymi wrodzonymi wadami metabolizmu aminokwasów pod ścisłym nadzorem lekarza. Odpowiedni od 1 roku życia. Nie stosować jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do podawania dojelitowego.**		
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	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

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

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ na potrzeby niniejszego opracowania, ś.s.s.p.ż. L-Citrulline został sprowadzony w ramach importu docelowego i zrefundowany dla:

- 7 pacjentów ze wskazaniem: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoyazy) ornitynowej,
- 1 pacjenta ze wskazaniem: deficyt syntazy karbamylofosforanu 1,
- 2 pacjentów ze wskazaniem: lizynuryczna nietolerancja białka.

Ś.s.s.p.ż. L-Citrulline nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### **3.3. Alternatywne technologie medyczne**

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz danych otrzymanych z Ministerstwa Zdrowia pismem znak PLD.45341.1005.2020.4.AD z dnia 15 grudnia 2020 r.

W wytycznych klinicznych zalecane jest stosowanie w zaburzeniach cyklu mocznikowego półproduktów cyklu mocznikowego tj. L-argininy i/lub L-cytruliny, aby pomóc w usuwaniu amoniaku z organizmu. L-cytrulina jest prekursorem L-argininy i jest przekształcana w L-argininę z wykorzystaniem jednej cząsteczki azotu.

Wytyczne BIMDG 2012 oraz Haberle 2012/2019 wskazują, że w deficytach OTC i CPS1 można zamiast L-argininy suplementować L-cytrulinę, ale nie ma badań porównujących ich skuteczność. Wytyczne BIMDG 2012 wskazują, że L-cytrulina jest również używana w przypadku lizynurycznej nietolerancji białka (LPI), ponieważ jest normalnie transportowana do wnętrza komórki, a następnie jest przekształcana w argininę.

W opinii mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga, dietetyka klinicznego z Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie technologią opcjonalną dla L-cytruliny jest arginina. Ekspertka wskazała, że arginina jest obecnie stosowana u 11 osób z OTCD, 2 osób z CPS1D oraz jednej osoby z LPI leczonych w Instytucie. Refundacja L-cytruliny nie wpłynie na liczbę osób leczonych argininą.

Dr n. med. Dariusz Rokicki Zastępca Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie odniósł się ogólnie do leczenia pacjentów z analizowanymi wskazaniami, podając że stosuje się u nich: dietę z ograniczeniem białka, leki zmniejszające poziom amoniaku we krwi oraz przeszczepienie wątroby (wyłącznie w OTCD i CPS1D). Aktualnie wszyscy chorzy z OTCD, CPS1D i LPI stosują dietę z ograniczoną podażą białka oraz leki zmniejszające poziom amoniaku, a refundacja L-cytruliny nie wpłynie na częstość stosowania powyższych terapii.

Z danych otrzymanych z MZ wynika, że w ramach importu docelowego dla pacjenta z deficytem transkarbamyazy ornitynowej był sprowadzany produkt Arginine 2000 zawierających L-argininę.

Biorąc pod uwagę powyższe w ramach niniejszego raportu przyjęto, że refundowaną alternatywą dla L-cytruliny będzie L-arginina.

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem wysłano prośby o opinie w sprawie leczenia analizowanych jednostek chorobowych oraz zastosowania L-cytruliny w procesie leczenia do 6 ekspertów klinicznych. Uzyskano odpowiedzi od 2 ekspertów. Odpowiedzi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. 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	Przy braku leczenia- niedorozwój intelektualny, zgon	Ilość epizodów encefalopatycznych, wzrost i masa ciała
	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Leczenie pozwala na odwleczenie poważnych powikłań choroby	Zmniejszenie ilości epizodów, poprawa odżywienia
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe we wskazaniu: CPS1D	Istotny klinicznie punkt końcowy	Przy braku leczenia- niedorozwój intelektualny, zgon	Ilość epizodów encefalopatycznych, wzrost i masa ciała
	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Leczenie pozwala na odwleczenie poważnych powikłań choroby	Zmniejszenie ilości epizodów, poprawa odżywienia
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe we wskazaniu: LPI	Istotny klinicznie punkt końcowy	Przy braku leczenia- niedorozwój intelektualny, zaburzenia ze strony układu oddechowego i pokarmowego, zgon	Ilość epizodów encefalopatycznych, wzrost i masa ciała (niedożywienie)
	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Leczenie pozwala na odwleczenie poważnych powikłań choroby	Zmniejszenie ilości epizodów, poprawa odżywienia
Aktualnie stosowane technologie opcjonalne dla produktu L-Citrulline		Arginina (wszystkie jednostki chorobowe)	Dieta ograniczająca białko (wszystkie jednostki chorobowe), leki zmniejszające amoniak (wszystkie jednostki chorobowe), przeszczep wątroby (OTCD oraz CPS1D)
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		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.	Problemy proceduralne związane ze sprawozdaniem dedykowanych mieszanek żywieniowych i leków obniżających amoniak (co wiąże się z ich niejednokrotnie gigantyczną ceną)
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?		Ułatwienie związane z procedurą wystawiania wniosków i uzyskiwaniem zgody na sprawozdanie 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 pracują 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



<b>Pytanie z ankiety</b>	<b>Mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga</b> <b>Dietetyk kliniczny</b> <b>Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie</b>	<b>Dr n. med. Dariusz Rokicki</b> <b>Zastępca Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych</b> <b>Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie</b>
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem produktu L-Citrulline.	<i>Brak problemów o ile preparat będzie refundowany.</i>	<i>Brak preparatów do podaży dożylniej w przypadku wystąpienia ostrej encefalopatii.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją produktu L-Citrulline?	<i>Brak nadużyć w przypadku przestrzegania zaleceń dietetycznych (w tym dawek produktu).</i>	<i>Właściwie bez możliwości nadużyć; bardzo wąskie zastosowanie leku.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianych technologii?	<i>Dzieci, kobiety ciężarne i karmiące, osoby oczekujące na przeszczep wątroby, osoby przed zabiegami chirurgicznymi.</i>	<i>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.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianych technologii?	<i>Pacjenci o łagodnym przebiegu choroby (przy niewielkim odsetku pacjentów, ok. 20% - wystarczy stosowanie diety niskobiałkowej).</i>	<i>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.</i>
<b>Inne uwagi</b>	<i>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.</i>	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 (ang. Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy) z 2020 r., wytyczne europejskich ekspertów Haberle 2019 i Haberle 2012 oraz brytyjskie zalecenia BIMDG (ang. British Inherited Metabolic Disease Group) z 2012 r., z 2017 r. (2 publikacje) i 2018 r.

Spośród odnalezionych rekomendacji w zaleceniach Haberle 2012/2019 oraz w zaleceniach BIMDG z 2012, 2017A i 2018 odniesiono się do leczenia konkretnych schorzeń metabolicznych: deficytu transkarbamylazy ornitynowej (OTCD) oraz deficytu syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D). W wytycznych grupy ekspertów PCRRT odniesiono się ogółem do leczenia hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Wytyczne BIMDG z 2012 r. jedynie wspominają o leczeniu lizynurycznej nietolerancji białka (LPI), natomiast wytyczne BIMDG 2017B odnoszą się bezpośrednio do leczenia LPI.

Zgodnie z opisanymi rekomendacjami w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego 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, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi (BCAA, ang. branched-chain amino acid), jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub gdy pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. W ciężkim przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego zalecane jest rozważenie transplantacji wątroby.

Wszystkie wytyczne oprócz BIMDG 2017 i 2018 odnoszą się do możliwości zastosowania L-cytruliny w zaburzeniach cyklu mocznikowego. W rekomendacjach BIMDG 2012 oraz Haberle 2012/2019 wskazano, że cytrulina może być zastosowana w OCTD i CPSD zamiast argininy. Cytrulina jest prekursorem argininy i jest przekształcana w argininę z wykorzystaniem jednej cząsteczki azotu. Jednak podkreślono, że nie ma badań porównujących ich skuteczność. Dodatkowo L-cytrulina jest droższa niż arginina i nie jest dostępna jako lek dożylny. W rekomendacjach BIMDG z 2012 r. i z 2017 r. wskazano również, że cytrulina jest używana w przypadku lizynurycznej nietolerancji białka (LPI), ponieważ jest normalnie transportowana do komórki, a następnie jest przekształcana w argininę. Dawkowanie cytruliny w leczeniu LPI (od 400 do 700 mg/kg/dobę) zależy od stężenia amoniaku w osoczu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PCRRT 2020 (międzynarodowe)</b> Źródło finansowania: brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego: otrzymujących terapię nerkozastępczą (KRT) i nienerkozastępczą (NKRT).</b> Terapia nienerkozastępcza (NKRT) jest ogólnie wskazana gdy poziom amoniaku w surowicy wynosi &gt; 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. Leczenie hiperamonemii w przypadku terapii nienerkozastępczej (NKRT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaprzestanie przyjmowania doustnych posiłków i zapewnienie odpowiedniej dawki kalorii (≥ 100 kcal/kg dziennie) za pomocą dożylnego podania glukozy i lipidów (poziom dowodów 4B);</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje														
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stopniowe ponowne wprowadzanie białka (o 0,25 g/kg dziennie, do 1,5 g/kg dziennie) w ciągu 48 godzin (poziom dowodów 4C);</li> <li>• stosowanie wymiataczy azotu (takich jak: benzoesan sodu i fenylomocjan sodu) i produktów cyklu mocznikowego (L-argininy i <b>L-cytruliny</b>) w zalecanych dawkach (poziom dowodów 4C) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ podawanie dożylnie L-argininy (hydrochloride) w przypadku deficytu OTC i CPS w dawce 200 mg/kg (u pacjentów &lt; 20 kg m.c.) i 4 g/m<sup>2</sup> (u pacjentów &gt;20 kg m.c.).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Jakość dowodów: wykorzystano system GRADE</i></p>														
<p><b>Haberle 2012/2019 (europejskie)</b>  <b>Źródło</b>  finansowania: m.in. German Metabolic Society, Nutricia Italia, Orphan Europe, Swedish Orphan International, CIBERER.</p> <p><u>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</u></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.</b>  Wytyczne zalecają taki sam schemat leczenia zarówno dla OTCD jak i CPS1D:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedobory energii i / lub niezbędnych aminokwasów i innych składników odżywczych mogą powodować niestabilność metaboliczną i być przyczyną choroby. Zalecane jest zaangażowanie specjalisty dietytyki 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]).</li> <li>• Zalecane jest rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi (EAA, ang. essential amino acids), zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub pacjent otrzymuje fenylomocjan sodu. (Jakość dowodów umiarkowana [7 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za niską, a jeden za wysoką]).</li> </ul> <p>W wytycznych wskazano, że suplementacja niezbędnych aminokwasów jest kluczowa gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne spożycie niezbędnych aminokwasów z naturalnej żywności i suplementów. Jeśli niezbędne aminokwasy są konieczne, rozsądnym podejściem jest zapewnienie od 20% do 30% całkowitego spożycia białka.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wymiatacze azotu są podstawą terapii pacjentów z UCD. Zalecane jest indywidualne dawkowanie dla każdego pacjenta. Należy wziąć pod uwagę potencjalną cytotoksyczność powtarzanych wysokich dawek benzoesanu i fenylomocjanu. (Jakość dowodów umiarkowana [6 z 11 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 11 za wysoką, a jeden za niską]).</li> <li>• Suplementacja L-argininą i/lub <b>L-cytruliną</b> 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]).</li> </ul> <p>L-arginina staje się niezbędnym aminokwasem w większości zaburzeń cyklu mocznikowego ze względu na jej upośledzoną syntezę i z tego powodu jest uzupełniana (stosowanie L-argininy lub jej prekursora L-cytruliny). W CPS1D i OTCD można suplementować L-cytrulinę zamiast L-argininy, ale nie ma badań porównujących ich skuteczność.</p> <p>W CPS1D i OTCD zastosowanie <b>L-cytruliny</b> zamiast L-argininy teoretycznie wydaje się lepsze, ponieważ <b>L-cytrulina</b> powinna umożliwić włączenie jednego dodatkowego atomu azotu do argininobursztynianu, a tym samym argininy i mocznika. Jednak <b>L-cytrulina</b> jest droższa niż arginina i nie jest dostępna jako lek dożylny. Co więcej, jej potencjalna przewaga nad L-argininą nie została jeszcze zbadana, a pojedyncze doniesienia wskazują na podobną skuteczność.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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]).</li> </ul> <p>W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie poszczególnych substancji w ramach leczenia ostrych hiperamonemii oraz ostrych dekomensacji w przebiegu deficytu transkarbamylazy ornitynowej oraz deficytu syntazy karbamylfosforanu 1. Podawanie argininy i/lub <b>cytruliny</b> ma na celu maksymalizację wydalania amoniaku w cyklu mocznikowym.</p> <table border="1" data-bbox="371 1547 1445 1765"> <thead> <tr> <th>Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th>Fenylomocjan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th><u>L-arginina</u> (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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<sup>2</sup>/dzień</td> <td>250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min, następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;</td> <td>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 1854 1445 2029"> <thead> <tr> <th>Benzoesan sodu*</th> <th>Fenylomocjan sodu*</th> <th><u>L-arginina</u>*</th> <th><b>L-cytrulina</b>*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>do 250mg/kg/dzień max.: 12g/dzień</td> <td>&lt;20 kg: do 250mg /kg/dzień &gt;20 kg: 5g/m2/dzień max.: 12g/dzień</td> <td>&lt;20 kg: 100-200mg/kg/dzień (0.5-1mmol/kg/d) &gt;20 kg: 2.5-6g/m2/d max.: 6g/d</td> <td>100-200 mg/kg/dzień max.: 6g/dzień**</td> </tr> </tbody> </table>	Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomocjan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	<u>L-arginina</u> (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 <sup>2</sup> /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*	Fenylomocjan sodu*	<u>L-arginina</u> *	<b>L-cytrulina</b> *	do 250mg/kg/dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: do 250mg /kg/dzień >20 kg: 5g/m2/dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: 100-200mg/kg/dzień (0.5-1mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6g/m2/d max.: 6g/d	100-200 mg/kg/dzień max.: 6g/dzień**
Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomocjan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	<u>L-arginina</u> (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 <sup>2</sup> /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*	Fenylomocjan sodu*	<u>L-arginina</u> *	<b>L-cytrulina</b> *												
do 250mg/kg/dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: do 250mg /kg/dzień >20 kg: 5g/m2/dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: 100-200mg/kg/dzień (0.5-1mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6g/m2/d max.: 6g/d	100-200 mg/kg/dzień max.: 6g/dzień**												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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 karbamylglutamianu</p> <p>** Jeśli podaje się cytrulinę, zwykle nie ma potrzeby jednoczesnego stosowania L-argininy</p>
<p><b>BIMDG 2012/2018 (brytyjskie)</b></p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą postępowania w nagłych przypadkach u dorosłych z zaburzeniami cyklu mocznikowego.</b></p> <p>Leczenie szpitalne: poprawa odwodnienia początkowo z użyciem 0,9% NaCl, zaprzestanie podaży naturalnego białka, dożylnie podanie dekstrozy, leczenie infekcji i innych problemów klinicznych jeśli występują. W razie potrzeby podać środek przeciwbólowy, przeciwgorączkowy lub przeciwwymiotny. 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> benzoesan, fenylomaślan, arginina, cytrulina, kwas kargluminowy. Stosowane leki mają na celu stworzenie alternatywnej drogi do wydalania azotu.</p> <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>W dokumencie z 2012 r. wskazano, że <b>cytrulina</b> jest stosowana w niektórych zaburzeniach cyklu mocznikowego w celu zastąpienia argininy. W ciężkich postaciach niedoboru transkarbamylazy ornitynowej (OCTD) i niedoboru syntetazy karbamylfosforanowej (CPSD) zamiast argininy można podać <b>cytrulinę</b>. <b>Cytrulina</b> jest przekształcana w argininę z wykorzystaniem jednej cząsteczki azotu. <b>Cytrulina</b> jest również używana w przypadku lizynurycznej nietolerancji białka (LPI), ponieważ normalnie jest transportowana do komórki, a następnie jest przekształcana w argininę.</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i></p>
<p><b>BIMDG 2017A (brytyjskie)</b></p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego: deficytem transkarbamylazy ornitynowej (OTC) lub deficytem syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1).</b></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> benzoesan 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, benzoesan 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><i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i></p>
<p><b>BIMDG 2017B (brytyjskie)</b></p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii z powodu wad transportu: lizynurycznej nietolerancji białka lub zespołu HHH –(hiperornitynemii-hiperamonemii-homocytrullinuria)</b></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, sód) oraz leków: benzoesan sodu (250 mg/kg/dzień) i <b>cytrulina</b>. Jeśli stężenie amoniaku w osoczu wynosi &lt;80 µmol/l, <b>cytrulinę</b> należy podawać w dawce 400 mg/kg/dobę. Jeśli dziecko źle się czuje i/lub stężenie amoniaku w osoczu wynosi &gt; 80 µmol/l, należy zastosować wyższą dawkę - 700 mg/kg/dobę. Pacjenta należy zbadać po 4 godzinach (lub wcześniej w przypadku pogorszenia stanu klinicznego), a jeśli stężenie amoniaku w osoczu wzrosło, podać dodatkowo benzoesan sodu i fenylomaślan sodu.</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 dożylnie:</p> <p>Jeśli dziecko jest w złym stanie (lub są jakiegokolwiek wątpliwości co do jego stanu) należy rozpocząć leczenie dożylnie. Obejmuje ono podawanie roztworów soli fizjologicznej i glukozy dożylnie (200 mg/kg), przy czym należy kontrolować poziom glukozy we krwi i w razie hiperglikemii podać insulinę.</p> <p>Benzoesan sodu i fenylomaślan należy podawać w ciągłych wlewach dożylnych. Dożylny preparat <b>cytruliny</b> na ogół nie jest dostępny. Powinna ona być podawana dojelitowo lub doustnie w dawkach tak jak opisano w leczeniu doustnym powyżej (400 – 700 mg/kg/dobę).</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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Siła rekomendacji: brak informacji.

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 - transkarbamylaza (transkarbamoilaza) ornitynowa, CPS-1 - syntaza karbamylfosforanu 1, UCD – zaburzenia cyklu moczniowego, PBA - fenylomaślan, GPB - fenylomaślan glicerolu, zespół HHH – hiperornitynemia-hiperamonemia-homocytrullinuria

## 5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych ś.s.s.p.ś. L-Citrulline, we wskazaniu: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka 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 12.11.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: L-Citrulline, a także ornithine transcarbamylase deficiency, carbamyl phosphate synthetase deficiency i lysinuric protein intolerance. Nie odnaleziono rekomendacji dla środka L-Citrulline, ani dla żadnego innego produktu zawierającego w swoim składzie L-cytrulinę występującą jako jedyna substancja czynna.

## 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.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 10.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. 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 transkarbamylazy ornitynowej (OTC-D) lub z deficytem syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS1-D)	Inne jednostki chorobowe.
Interwencja	L-cytrulina	Brak spełnienia kryteriów włączenia.
Komparatory	L-arginina	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"> <li>• Przeglądy systematyczne badań RCT,</li> <li>• Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne,</li> <li>• Badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• Przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych,</li> <li>• Badania obserwacyjne,</li> <li>• Serie przypadków.</li> </ul> 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 celu odnalezienia dowodów naukowych wyszukiwania nie zawężano do komparatora, szczegółowych punktów końcowych, ani typu badań. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono trzy badania pierwotne: prospektywne badanie interwencyjne Rajantie 1980 oraz retrospektywne badania obserwacyjne: Tanaka 2017 oraz Molema 2019.

W badaniu Rajantie 1980 porównano wyniki stosowania L-cytruliny u pacjentów z LPI z wynikami przed rozpoczęciem terapii w trakcie której stosowano argininę.

W badaniu Tanaka 2017 przedstawiono wyniki ankiety przeprowadzonej wśród japońskich pacjentów z deficytem OTC i CPS-1, u których rozpoczęto stosowanie L-cytruliny.

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).

Odnalezione badania odnoszą się jedynie do skuteczności interwencji, nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-cytruliny.



### 6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia włączonych badań:

- spośród włączonych badań tylko jedno ma charakter badania klinicznego Rajantie 1980, natomiast pozostałe dwa są retrospektywnymi badaniami obserwacyjnymi;
- w żadnym z badań nie ma grupy kontrolnej, natomiast w badaniu Rajantie 1980 wyniki uzyskane po 2 latach stosowania L-cytruliny porównano z wynikami uzyskanymi po stosowaniu u tych pacjentów L-argininy (okres przed rozpoczęciem stosowania L-cytruliny); w badaniu Molema 2019 dokonano analizy wyników w podgrupach pacjentów, którym przepisano selektywną suplementację L-cytruliną, selektywną suplementację L-argininą oraz suplementację L-cytruliną i L-argininą; natomiast w badaniu Tanaka 2017 porównano wyniki po stosowaniu L-cytruliny z danymi sprzed rozpoczęcia terapii;
- nie odnaleziono badań, w których populację stanowiliby wyłącznie pacjenci z deficytem transkarbamyłazy ornitynowej (OTCD), ani z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D). W badaniu Tanaka 2017 uczestniczyli pacjenci z OTCD i CPS1D, wyniki dotyczące skuteczności cytruliny przedstawiono łącznie dla obu jednostek chorobowych. W badaniu Molema 2019 wyniki przedstawiono łącznie dla pacjentów z OTCD, CPS1D oraz z zespołem HHH niebędącym przedmiotem oceny w niniejszym zleceniu. Jedynie w badaniu Rajantie 1980 wszyscy pacjenci mieli lizynuryczną nietolerancję białka;
- badania Rajantie 1980 oraz Tanaka 2017 obejmują niewielkie grupy chorych (odpowiednio 19 i 43 pacjentów);
- nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa L-cytruliny u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.

Jakość wszystkich badań analitycy Agencji ocenili za pomocą skali NICE. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 4. Ocena jakości włączonych badań na podstawie skali NICE**

Pytanie	Rajantie 1980	Tanaka 2017	Molema 2019
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Nie	Tak	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak	Nie	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Tak	Tak
<b>Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>6/8</b>	<b>6/8</b>	<b>6/8</b>

## 6.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

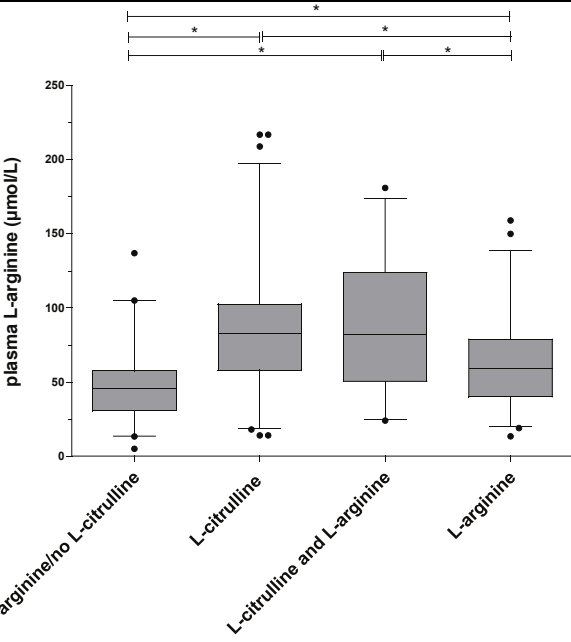
Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki z badania Rajantie 1980, w którym porównano wyniki 2-letniego okresu stosowania L-cytruliny (u części osób w połączeniu z lizyną) u pacjentów z LPI z wynikami sprzed rozpoczęcia terapii. Przed włączeniem terapii L-cytruliną u badanych osób stosowano argininę. Przedstawiono również dane z badania Molema 2019, w którym zaprezentowano wyniki stosowania różnych schematów dietetycznych u pacjentów z kwasicami organicznymi oraz z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym deficytem OTC i CPS1. W tabeli ograniczono się do opisu danych dotyczących chorych z zaburzeniami cyklu mocznikowego stosujących L-cytrulinę i L-argininę.

**Tabela 5. Wyniki stosowania L-cytruliny u pacjentów z LPI w porównaniu do wyników po zakończeniu terapii argininą**

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p><b>Rajantie 1980</b>  <i>Źródło finansowania:</i>  <i>Foundation for Pediatric Research (Finlandia), Paulo Foundation (Finlandia), Association of the Finnish Life Insurance Companies</i>  <i>Konflikt interesów:</i>  <i>brak danych</i></p>	<p><b>Metodyka:</b> badanie prospektywne obserwacyjne (1 ośrodek w Finlandii), w którym wyniki terapii L-cytruliną porównano z wynikami wcześniejszego leczenia z zastosowaniem argininę</p> <p><b>Cel opracowania:</b>            Ocena wpływu zastosowania cytruliny podawanej z lub bez lizyny u pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka (LPI)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 2 lata</p> <p><b>Interwencja:</b> dieta izokaloryczna suplementowana 5-7 tabletkami cytruliny 0,4 g (u części pacjentów stosowano również 4-6 tabletek lizyny-HCl 0,2 g) na dobę podawanych z posiłkami. Dawka suplementów była dostosowana do masy ciała pacjentów. Pacjentów zachęcano, aby zwiększyli podaż białka do 1-2 g/kg w zależności od wieku.</p> <p>Przed rozpoczęciem badania pacjenci spożywali 0,5-1,5 g/kg białka na dobę, w zależności od masy ciała oraz przyjmowali suplementację 4-6 tabletkami argininę-HCl 0,5 g w trakcie posiłków.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> kliniczne objawy LPI z typową hiperdiaminoacydurią i hiperamonemiczną odpowiedzią na dożylnie obciążenie alaniną, której można zapobiec dzięki ornitynie.</p>	<p><u>Efekt cytruliny po 2 latach suplementacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wpływ na ogólne samopoczucie, wydolność fizyczną</li> </ul> <p>Generalnie u pacjentów nie występowały objawy choroby, 3 pacjentów doświadczało okazjonalnych wymiotów po posiłkach wyjątkowo bogatych w białko z powodu nieprzyjęcia dodatkowej dawki cytruliny. 10 spośród 19 (53%*) pacjentów zadeklarowało poprawę ogólnej wydolności fizycznej w porównaniu z okresem sprzed badania (suplementacja argininę). Żaden z pacjentów nie zadeklarował jej pogorszenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wpływ na spożycie białka</li> </ul> <p>15 spośród 19 (79%*) pacjentów zadeklarowało zmniejszenie awersji do białka. Żaden z pacjentów nie zadeklarował jej pogorszenia. Dzielne spożycie białka było nieco powyżej wymaganego minimum u 13 spośród 17 pacjentów (76%*) i na granicy u pozostałych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wpływ na stężenia aminokwasów</li> </ul> <p>Stężenia argininę i ornityny w osoczu na czczo pozostawały poniżej normy, bez istotnego wzrostu podczas podawania cytruliny. Stężenia cytruliny w osoczu były stale powyżej normy. Statystycznie istotnie wzrosły stężenia lizyny, waliny i 1/2-cystyny. Wcześniejsze różnice w stosunku do wartości kontrolnych z grupy zdrowych osób, dla stężeń cystyny i waliny zniknęły, ale lizyna pozostała poniżej normy.</p> <p>Wydalenie w moczu argininę, ornityny, cytruliny, lizyny i 1/2-cystyny istotnie statystycznie wzrosło w porównaniu z poprzednimi podwyższonymi poziomami podczas terapii argininą.</p> <p>Stężenie amoniaku we krwi na czczo oraz stężenie azotu w osoczu podczas podawania cytruliny nieznacznie się zmieniły względem stężeń podczas terapii argininą. Acyduria orotowa, będąca lepszym wskaźnikiem nieprawidłowej przemiany w cyklu mocznikowym u pacjentów z LPI, znacznie się zmniejszyła podczas stosowania cytruliny w porównaniu z wcześniejszą suplementacją argininą, chociaż po 2 latach nadal pozostała powyżej normy u 5 chorych (średnia logarytmiczna: 1,10 mg/kg/24 godziny, zakres 0,80-1,96). Po 2 dniach stosowania podwójnej dawki cytruliny wydalanie kwasu orotowego normalizowało się (średnia logarytmiczna: 0,16 mg/kg/24 godz., zakres 0,09-0,25).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wpływ na wzrost pacjentów</li> </ul> <p>W momencie rozpoczęcia badania, 9 spośród 11 dzieci (82%*) miało opóźniony wzrost. Po 2 latach suplementacji cytruliną, 7 spośród 9 dzieci (78%*) dogoniło normę wiekową dla wzrostu. Prędkości wzrostu wzrosła znacząco.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wpływ na wiek kostny, osteoporozę</li> </ul> <p>Suplementacja cytruliną nie miała wpływu na poprawę opóźnienia wieku kostnego oraz osteoporozę u żadnego dziecka.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wpływ na stan organów wewnętrznych</li> </ul> <p>Wszyscy pacjenci mieli hepatomegalię, suplementacją cytruliną nie miała wpływu na zmniejszenie wielkości wątroby.</p>



Źródło	Metodyka	Wyniki
	<p>Poprawne stosowanie cytruliny przez co najmniej 2 lata</p> <p><b>Grupa badana:</b> 19 chorych na LPI, wiek od 1,9 roku do 32,7 lat; u 17 pacjentów cytrulinę początkowo stosowano z lizyną ale u 8 pacjentów zaprzestano tej terapii w okresie od 0,5 do 1,5 roku</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> 20 młodych, zdrowych osób z personelu medycznego</p>	<p>W momencie rozpoczęcia badania śledziona była wyczuwalna palpacyjnie u 11 z 19 (58%*) pacjentów, po 2 latach suplementacji u 9 spośród 19 (47%*) chorych.</p> <p>W momencie rozpoczęcia badania wykonano dwukrotną biopsję wątroby u 5 chorych, u 4 (80%) pacjentów wykryto ciężkie zwyrodnienie tłuszczowe okołozrazikowe. Po 2 latach suplementacji cytruliną, wyniki nie zmieniły się u 2 pacjentów, a u 2 pacjentów ustąpiły zmiany zwyrodnieniowe. Jeden pacjent miał prawidłowe wyniki w obu biopsjach.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wpływ na inne wyniki biochemiczne</li> </ul> <p>Po 2 latach suplementacji zaobserwowano istotny wzrost stężenia hemoglobiny we krwi, albuminy w osoczu oraz C3 (trzecia frakcja dopełniacza).</p> <p>Pozostałe wskaźniki nieprawidłowe w przebiegu lizynurycznej nietolerancji białka (wskaźnik komórek krwi, aktywność transaminazy glutaminowo-szczawiooctowej, transaminazy glutaminowo-pirogronowej i aldolazy oraz stężenia T4 i ferrytyny w surowicy) nie uzyskały prawidłowych wartości pod wpływem dwuletniej suplementacji cytruliną.</p> <p>Aktywność dehydrogenazy mleczanowej surowicy nieznacznie wzrosła.</p> <p>Stężenia immunoglobiny w osoczu analizowano u 11 pacjentów. W momencie rozpoczęcia badania stężenie IgG było poniżej normy u 1 chorego i powyżej normy u 3 pacjentów, stężenie IgA poniżej normy u 6 chorych, a IgM poniżej normy u 3 chorych. Wartości te nie zmieniły się znacząco w trakcie obserwacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wpływ na stan włosów</li> </ul> <p>W momencie rozpoczęcia badania 4 pacjentów miało rzadkie i łamliwe włosy, po 2 latach suplementacji stan włosów u wszystkich pacjentów był prawidłowy. 3 spośród 4 pacjentów otrzymywało dodatkowo lizynę przez cały dwuletni okres, 1 spośród 4 otrzymywał lizynę przez rok.</p> <p><u>Efekt dodatkowego stosowania lizyny:</u></p> <p>Ośmiu z 17 pacjentów, którym podano lizynę z cytruliną, musiało odstawić lizynę po okresie od 6 do 18 miesięcy z powodu częstych skurczów brzucha i luźnych stolców. Następnie objawy ustąpiły. Po dwóch latach grupy z lizyną i bez lizyny nie różniły się od siebie żadnymi wartościami chemicznymi; nawet stężenia lizyny w osoczu i moczu były podobne. Dokładna analiza wzrostu nie wykazała żadnego korzystnego wpływu lizyny w porównaniu z samą cytruliną.</p> <p><u>Wnioski autorów badania:</u> Cytrulina jest bardzo cennym środkiem w leczeniu LPI. Chociaż nie doprowadza do wyleczenia, ale koryguje niedobór produktów cyklu mocznikowego i chroni pacjentów przed hiperamonemią i jej następstwami.</p>
<p><b>Molema 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie przeprowadzono niezależnie od innych źródeł finansowania niż pochodzące z Metakids and Erasmus University Medical Center w Holandii</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p><b>Metodyka:</b> retrospektywne, wielośrodkowe badanie przekrojowe na podstawie europejskiego rejestru chorób metabolicznych (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases)</p> <p><b>Cel opracowania:</b> porównanie długoterminowego postępowania dietetycznego oraz suplementacji z aktualnymi wytycznymi oraz zbadanie stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów, którzy stosowali zapisane im leczenie</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> brak danych</p> <p><b>Interwencja:</b> różne schematy postępowania obejmujące: dietę z ograniczeniem podaży białka, mieszankę aminokwasów, L-arginina,</p>	<p><u>Odsetki pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego stosujących L-argininę i L-cytrulinę</u></p> <p>Wśród pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (CPS1-D, mężczyźni z OTC-D, zespół HHH) 86% pacjentów objawowych (82/95) i 59% pacjentów bezobjawowych (13/22) otrzymywało L-cytrulinę i / lub L-argininę. Jeden lub oba te aminokwasy zostały również przepisane u 79% kobiet z objawami OTC-D (68/86) i u 21% kobiet z OTC-D bez objawów (9/42). U osób, które otrzymały L-cytrulinę i / lub L-argininę, selektywną suplementację L-cytruliną otrzymało 44% chorych (76/172), połączenie L-cytruliny i L-argininy otrzymało 20% chorych (34/172), a selektywną suplementację L-argininą 36% chorych (62/172). Wielu pacjentom przepisano L-cytrulinę (44% [48/109]) i L-argininę (24% [22/92]) powyżej zalecanej dawki.</p> <p><u>Poziomy L-cytruliny i L-argininy w osoczu u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego</u></p> <p>W podgrupie pacjentów z zespołem CPS1-D, OTC-D (kobiety i mężczyźni) i zespołem HHH chorzy, którzy otrzymywali selektywną suplementację L-cytruliną, mieli statystycznie istotnie wyższe stężenie L-argininy w osoczu niż ci, którym przepisano tylko L-argininę (p 0,002) i wyższe stężenie L-argininy w osoczu niż osoby bez suplementacji (p&lt;0,001). Nie zaobserwowano IS różnic w stężeniu L-argininy w osoczu u pacjentów otrzymujących selektywnie L-cytrulinę oraz u pacjentów otrzymujących zarówno L-cytrulinę i L-argininę. Wyniki przedstawia rysunek poniżej.</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki
	<p>fenylomaslan sodu, L-walina, L-izoleucyna, L-cytrulina.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci z acyduriami organicznymi i zaburzeniami cyklu moczowego, w tym z OTC-D i CPS1-D, z objawami klinicznymi definiowanymi jako kryzys metaboliczny lub długookresowe komplikacje</p> <p><b>Grupa badana:</b> 771 pacjentów z kwasicią metylomalonową i kwasicią propionową oraz N=361 pacjentów z zaburzeniami cyklu moczowego, 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>Stężenie L-argininy w osoczu było porównywalne u kobiet i mężczyzn z OTC-D. Odsetek kobiet i mężczyzn z OTC-D stosujących L-cytrulinę, L-argininę lub oba suplementy był porównywalny.</p> <p><u>Komentarz autorów badania:</u> Niniejsze badanie, po raz pierwszy wskazuje na przewagę L-cytruliny nad L-argininą w zakresie podwyższania stężenia L-argininy w osoczu. Stężenie L-argininy w osoczu zależy od dawki przyjętej L-cytruliny i/lub L-argininy. Biodostępność L-cytruliny jest wyższa niż L-argininy, co sprawia, że stężenie L-argininy w osoczu jest wyższe podczas suplementacji L-cytruliną niż L-argininą. Wyniki badania stanowią potwierdzenie, że suplementacją L-cytruliną jest terapią z wyboru w porównaniu z suplementacją L-argininą u pacjentów z OTC-D, CPS1-D oraz zespołem HHH. Co ważne, L-cytrulina jest droższa niż L-arginina.</p>

Skróty: T4 – tyroksyna, IgA – immunoglobulina typu A, IgG – immunoglobulina typu G, IgM – immunoglobulina typu M, OTC-D – deficyt transkarbamyłazy ornitynowej (ang. ornithine transcarbamylase deficiency), CPS1-D – deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (ang. carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency), zespół HHH – hiperornitynemii-hiperamoniemia-homocytrullinuria, LPI – lizynuryczna nietolerancja białka (ang. lysinuric protein intolerance), ASS-D – deficyt syntetazy argininobursztynianu (ang. argininosuccinate synthetase deficiency), ASL-D – deficyt liazy argininobursztynianowej (ang. argininosuccinate lyase deficiency)

\* obliczenia własne analityków Agencji

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki z badania Tanaka 2017, w którym L-cytrulinę stosowano u pacjentów z deficytem OTC i deficytem CPS.

**Tabela 6. Wyniki stosowania L-cytruliny u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (OTCD i CPSD)**

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p><b>Tanaka 2016</b>  <i>Źródło finansowania:</i>            Dofinansowanie na promocję nauki z Ministerstwa Edukacji, Kultury, Sportu, Nauki i Technologii; dofinansowanie dla badań pediatrycznych z Ministerstwa Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej; dofinansowanie dla badań naukowych z Ministerstwa Edukacji, Kultury, Sportu, Nauki i Technologii, grant na badania naukowe nad rzadkimi i nieuleczalnymi chorobami z Health and Labour Sciences Research. L-cytrulina została przekazana przez firmę KYOWA HAKKO BIO CO., LTD.  <i>Konflikt interesów:</i>            Żaden z autorów nie zgłosił konfliktu interesów</p>	<p><b>Metodyka:</b> retrospektywne, wieloosrodkowe badanie ankietowe (25 ośrodków w Japonii)  <b>Cel opracowania:</b> oszacowanie wpływu terapii cytuliną u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego  <b>Okres leczenia:</b> wyniki były mierzone w 2 grupach, gdzie czas leczenia wynosił 1 rok lub dłużej niż 1 rok  <b>Interwencja:</b> cytrulina            Średnia dawka początkowa L-cytruliny wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 165,3±28,6 mg/kg u wszystkich pacjentów,</li> <li>• 198,8±80,5 mg/kg u mężczyzn z OTCD,</li> <li>• 139,3 ± 27,3 mg/kg u kobiet z OTCD,</li> <li>• 168,0±36,9 mg/kg u pacjentów z CPSD.</li> </ul> <p>Nie było znaczącej różnicy w dawce początkowej u mężczyzn z OTCD, kobiet z OTCD, pacjentów z CPSD.            Następnie podawana dawka została zmniejszona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 127,6±19,2 mg/kg u wszystkich pacjentów (n = 25),</li> <li>• 124,2±66,0 mg/kg u mężczyzn z OTCD (n=6)</li> <li>• 137±24,3 mg /kg u kobiet z OTCD (n = 13)</li> <li>• 110,5±46,1 mg / kg u pacjentów z CPSD (n = 6),</li> </ul> <p>różnice te nie były istotne statystycznie. Średnic czas stosowania L-cytruliny wyniósł 39,2±16,7 miesięcy u wszystkich pacjentów z wyjątkiem dwóch (N=41), którzy przegrali</p>	<p><u>Wyniki przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu stosowania L-cytruliny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• masa ciała</li> </ul> <p>Wykazano, że u mężczyzn z OTCD znacząco poprawiło się odchylenie standardowe masy ciała (-1,04 ± 0,82 vs. -0,25 ± 0,70, p &lt;0,01). Różnica w masie ciała została oceniona średnio po 44,7 ± 18,8 miesiąca od rozpoczęcia terapii L-cytruliną.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wymioty</li> </ul> <p>U 38% pacjentów z wymiotami występującymi więcej niż raz w miesiącu wystąpiło zmniejszenie ich częstotliwości.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie amoniaku</li> </ul> <p>Stężenie amoniaku w surowicy uległo znacznej poprawie w grupie wszystkich pacjentów (81,1 ± 36,4 μmol/l przed leczeniem w porównaniu z 36,8 ± 7,7 μmol/l po leczeniu L-cytruliną, p&lt;0,05). Ocenę przeprowadzono średnio 4,0 ± 2,5 miesiąca po rozpoczęciu terapii L-cytruliną.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie ALT i AST</li> </ul> <p>Poziomy AST i ALT (oceniane średnio 3,2 ± 2,2 miesiąca po rozpoczęciu terapii L-cytruliną) nie wykazały istotnej poprawy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spożycie białka</li> </ul> <p>Spożycie białka było znacząco zwiększone u wszystkich pacjentów i u mężczyzn z OTCD (odpowiednio 0,92 ± 0,16 vs 1,06 ± 0,16 g/kg/dobę, p &lt;0,05 i 1,06 ± 0,13 vs 1,23 ± 0,20 g/kg/dobę, p &lt;0,05). Ocenę przeprowadzono średnio 29,7 ± 14,3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia L-cytruliną.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dawkowanie argininy</li> </ul> <p>Po średnio 39,9 ± 18,3 miesiącach po rozpoczęciu badania 41% pacjentów zaprzestało terapii L-argininą, 36% pacjentów pozostało na tym samym schemacie suplementacji L-argininą, 18% zmniejszyło dawkę, a 5% chorych zwiększono dawkę L-argininy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie benzoesu sodu</li> </ul> <p>Podawanie L-cytruliny nie miało IS wpływu na zmniejszenie dziennej dawki benzoesu sodu (ocena średnio po 40,3 ± 19,3 miesiącach od rozpoczęcia terapii L-cytruliną), ale zaobserwowano trend w kierunku zmniejszania dawek.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie aminokwasów w osoczu</li> </ul> <p>W badaniu Tanaka 2017 od 24 pacjentów uzyskano dane dotyczące stężenia aminokwasów (argininy i cytruliny) w osoczu, przed badaniem i po zakończeniu obserwacji. Pomiary wykonano 2,29 ± 1,10 miesiąca przed rozpoczęciem i 1,17 ± 0,63 miesiąca po rozpoczęciu podawania L-cytruliny.</p> <p>Po okresie obserwacji IS wzrosło stężenie cytruliny w osoczu (8,4 ± 3,6 przed leczeniem; 116,2 ± 55,4 μmol/ l podczas leczenia L-cytruliną, p &lt;0,001), a także stężenie argininy w osoczu (93,0 ± 23,2 przed leczeniem; 143,5 ± 41,2 μmol/ l podczas terapii L-cytruliną, p &lt;0,05), pomimo że na skutek terapii L-cytruliną dawki L-argininy uległy IS zmniejszeniu.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania dla najważniejszych parametrów. Pogrubioną czcionką przedstawiono wyniki IS w stosunku do momentu rozpoczęcia badania.</p> <p><u>Wnioski autorów badania:</u> Podawanie L-cytruliny skutecznie obniżyło poziom amoniaku, zwiększyło spożycie białka i poprawiło przyrost masy ciała u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. L-cytrulinę należy traktować jako standardową terapię u pacjentów z OTCD i CPSD.</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki				
			Wszyscy pacjenci N=43	OTCD (kobiety) n = 14	OTCD (mężczyźni) n = 19	CPSD n = 10
<p>przychodzenie do szpitala w trakcie trwania ankiety.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> ankietę przeprowadzono w 25 ośrodkach otrzymujących darmową L-cytrulinę; uzyskano wypełnione ankiety z 17 ośrodków leczących L-cytruliną 44 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego</p> <p><b>Grupa badana:</b> 43 pacjentów, w tym 33 pacjentów z OTCD, 10 pacjentów z CPSD, średni wiek pacjentów wyniósł 12,7 ± 3,4 lat</p>						
	<b>Aktualny wiek (lata)</b>	12,7 ± 3,4	8,5 ± 4,7	17,2 ± 5,6	9,8 ± 8,0	
	<b>Wiek, w którym wystąpiły objawy (miesiące)</b>	21,5 ± 10,6	8,1 ± 8,7	43,0 ± 20,7	1,6 ± 4,7	
	<b>Średnie odchylenie od masy ciała</b>	<b>Przed</b>	-0,99 ± 0,36 n = 35	-1,04 ± 0,82 n = 11	-0,67 ± 0,48 n = 15	-1,47 ± 0,77 n = 9
		<b>Po</b>	-0,64 ± 0,41 n = 35	<b>-0,25 ± 0,70</b> n = 11 <b>p &lt; 0,01</b>	-0,92 ± 0,66 n = 15	-0,66 ± 1,02 n = 9
	<b>Stężenie amoniaku (μmol/L)</b>	<b>Przed</b>	81,1 ± 36,4 n = 39	62,6 ± 41,8 n = 12	64,4 ± 30,9 n = 17	131,8 ± 139,0 n = 10
		<b>Po</b>	<b>36,8 ± 7,7</b> n = 39 <b>p &lt; 0,05</b>	26,7 ± 13,4 n = 12	39,5 ± 13,4 n = 17	44,1 ± 14,9 n = 1
	<b>Dzienne spożycie białka (g/ kg/ dzień)</b>	<b>Przed</b>	0,92 ± 0,16 n = 29	1,06 ± 0,13 n = 11	1,13 ± 0,32 n = 9	0,56 ± 0,34 n = 9
		<b>Po</b>	<b>1,06 ± 0,16</b> n = 29 <b>p &lt; 0,05</b>	<b>1,23 ± 0,20</b> n = 11 <b>p &lt; 0,05</b>	1,18 ± 0,32 n = 9	0,73 ± 0,29 n = 9
	<b>Dzienna dawka L-argininy (mg/kg/day)</b>	<b>Przed</b>	220,9 ± 55,5 n = 39	248,9 ± 95,0 n = 13	178,4 ± 34,6 n = 17	286,1 ± 220,5 n = 9
		<b>Po</b>	<b>112,5 ± 38,1</b> n = 39 <b>p &lt; 0,001</b>	<b>108,0 ± 73,1</b> n = 13 <b>p &lt; 0,01</b>	<b>106,6 ± 58,0</b> n = 17 <b>p &lt; 0,05</b>	<b>130,0 ± 102,3</b> n = 9 <b>p &lt; 0,05</b>

Skróty: T4 - tyroksyna, IgA - immunoglobulina typu A, IgG - immunoglobulina typu G, IgM - immunoglobulina typu M, AST- aminotransferaza asparaginianowa, ALT- aminotransferaza alaninowa, OTCD - deficyt transkarbamyazy ornitynowej (ang. ornithine transcarbamylase deficiency), CPS1-D- deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (ang. carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency)

### **Podsumowanie skuteczności L-cytruliny na podstawie dowodów naukowych**

Do analizy włączono 3 badania dotyczące skuteczności L-cytruliny w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego: prospektywne, jednoośrodkowe Rajantie 1980 dotyczące pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka, oraz 2 wieloośrodkowe badania retrospektywne: Tanaka 2017 oraz Molema 2019 dotyczące pacjentów m.in. z deficytem transkarbamyazy ornitynowej oraz z deficytem syntazy karbamylofosforanu.

Wyniki badania Rajantie 1980 wskazują, że L-cytrulina stosowana u pacjentów z LPI, w porównaniu do okresu stosowania L-argininy, wykazała pozytywny wpływ na ogólne samopoczucie i wydolność fizyczną, zmniejszenie awersji do białka, uzyskanie normy wiekowej dla wzrostu, poprawę stanu włosów. Suplementacja L-cytruliną w porównaniu do wyników po stosowaniu L-argininy poprawiła wyniki dotyczące stężenia aminokwasów w osoczu: lizyny, waliny i 1/2-cystyny (stężenie lizyny pozostało poniżej normy, natomiast stężenie waliny i 1/2-cystyny było bliskie normy). Wydalanie argininy, ornityny, cytruliny, lizyny i 1/2-cystyny w moczu istotnie statystycznie wzrosło w porównaniu z poprzednimi podwyższonymi poziomami podczas terapii argininą. Zmniejszyła się istotnie acyduria orotowa. Zaobserwowano istotny wzrost stężenia hemoglobiny we krwi, albuminy w osoczu oraz C3 (trzecia frakcja dopełniacza). Aktywność dehydrogenazy mleczanowej surowicy nieznacznie wzrosła. U części pacjentów ustąpiły zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie.

W badaniu Rajantie 1980 u pacjentów z LPI nie odnotowano wpływu L-cytruliny na opóźnienie wieku kostnego oraz osteoporozę u dzieci, hepatomegalię i powiększenie śledziony. Stężenie amoniaku we krwi na czczo oraz stężenie azotu w osoczu podczas podawania cytruliny nieznacznie się zmieniły względem stężeń podczas terapii argininą. Niektóre wskaźniki nieprawidłowe w przebiegu lizynurycznej nietolerancji białka (wskaźnik krwinek, aktywność transaminazy glutaminowo-szczawiooctowej, transaminazy glutaminowo-pirogronowej i aldolazy oraz stężenia T4 i ferrytyny w surowicy) nie uzyskały prawidłowych wartości pod wpływem dwuletniej suplementacji cytruliną. Suplementacja nie miała też wpływu na stężenia immunoglobulin w osoczu.

Zastosowanie L-cytruliny u pacjentów z OTC-D oraz CPS1-D w badaniu Tanaka 2017 spowodowało IS wzrost stężenia cytruliny i argininy w osoczu, suplementacja miała też pozytywny wpływ na masę ciała pacjentów, stężenie amoniaku i dzienne spożycie białka, a także zmniejszenie dawki L-argininy. Podawanie L-cytruliny nie miało IS wpływu na zmniejszenie dziennej dawki benzoesu sodu, ale zaobserwowano trend w kierunku zmniejszania dawek.

W badaniu Molema 2019 pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (OTC-D, CPS1-D, zespół HHH), którzy otrzymywali suplementację L-cytruliną, mieli IS wyższe stężenie L-argininy w osoczu niż osoby, którym przepisano tylko L-argininę oraz niż osoby bez suplementacji. Nie zaobserwowano IS różnic w stężeniu L-argininy w osoczu pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących selektywnie L-cytrulinę oraz grupą pacjentów otrzymujących L-cytrulinę i L-argininę.

Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-cytruliny w omawianych wskazaniach.

## **6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa**

### **Informacje na podstawie ulotki produktu Vitaflo Citrulline 200 i Vitaflo Citrulline 1000**

- Może być podawany wyłącznie pacjentom z udowodnionymi wrodzonymi wadami metabolicznymi pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Odpowiedni po ukończeniu 1 roku życia.
- Nie stosować jako jedyne źródła pożywienia.
- Wyłącznie do podawania dojelitowego.

### **WHO:**

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla cytruliny. Najwięcej działań związanych było z pogorszeniem wyników badań diagnostycznych (30), z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (25) oraz z zaburzeniami skórnymi i tkanki podskórnej (22). Poniżej przedstawione szczegółowe wyniki.

**Tabela 7. Działania niepożądane dla cytruliny (wg VigiAccess na dzień 22.12.2020)**

Działania niepożądane	Liczebność
Pogorszone wyniki badań diagnostycznych	30
Zaburzenia żołądka i jelit	25

Działania niepożądane	Liczebność
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	22
Zaburzenia układu nerwowego	17
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	16
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7
Wady produktu	7
Zaburzenia psychiczne	6
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Infekcje i zakażenia	2
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2
Zaburzenia naczyniowe	2
Zaburzenia serca	1
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1

#### EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA, i URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat cytruliny.

Na stronie FDA odnaleziono prezentację z oceny substancji czynnej L-citrulline z 20 listopada 2017 roku przygotowaną w związku z nominacją L-cytruliny do wpisania na listę substancji aktywnych dopuszczonych do produkcji leków zgodnie z sekcją 503A Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act). W prezentacji w ocenie bezpieczeństwa wskazano, że w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) odnaleziono 15 unikalnych raportów dotyczących preparatów L-cytruliny. Dziewięć z nich dotyczyło wycofania słabej jakości produktu, a związku L-cytruliny z pozostałymi 6 zdarzeniami nie można ocenić z powodu braku danych. W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych CFSAN (CAERS), odnaleziono 332 raporty bezpieczeństwa. Produkty L-cytruliny zawierały zioła, witaminy i / lub inne aminokwasy. Zgłoszono 3 zgony i wiele poważnych reakcji. Nie ma możliwości oceny związku przyczynowego z powodu stosowania przez chorych wielu różnych suplementów zawierających L-cytrulinę. Nie ma badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo L-cytruliny. Nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych w badaniach farmakokinetycznych. Dane w opublikowanych opisach przypadków pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego, u których wystąpiła hiperamonemia w związku ze stosowaniem L-cytruliny, okazały się słabej jakości. [prezentacja FDA]



## 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 środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Citrulline oraz innych produktów zrefundowanych w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach. Zgodnie z pismem otrzymanym z MZ, w 2019 r. ś.s.s.p.ż L-Citrulline sfinansowano w ramach importu docelowego dla 7 pacjentów z deficytem transkarbamylazy ornitynowej, dla 1 pacjenta z deficytem syntazy karbamylfosforanu 1 oraz dla 2 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka. Inne produkty refundowane w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach zestawiono w poniższej tabeli wraz z cenami.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ koszt netto opakowania L-Citrulline obejmującego 30 saszetek á 1000 mg wynosi 896 zł (1 016,06 zł brutto).

Jako komparator dla L-cytruliny na potrzeby niniejszego raportu przyjęto refundowaną w ramach importu docelowego L-argininę: produkt Arginine 2000 mg, proszek, saszetki, opakowanie po 30 saszetek. Oszacowany koszt brutto jednego opakowania produktu Arginine 2000 na podstawie informacji otrzymanych od MZ wynosi 878,17 zł.

**Tabela 8. Zestawienie cen produktów zrefundowanych w ramach importów docelowych w analizowanych wskazaniach**

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

\*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

Zgodnie z informacjami zawartymi w rodz. 2.3 najbardziej wiarygodne oszacowania liczby pacjentów w Polsce z analizowanymi jednostkami chorobowymi przedstawili eksperci kliniczni, których oszacowania zbliżone są do danych otrzymanych od MZ. Z uwagi na różnice oszacowań wielkości populacji docelowej pomiędzy poszczególnymi ekspertami i danymi MZ (różnica rzędu maksymalnie 3 pacjentów), do oszacowań wpływu na budżet wykorzystano maksymalny wariant spośród otrzymanych danych, tj liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją podana przez dr. Dariusza Rokickiego. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9. Wielkość populacji docelowej z danych wskazaniem oraz liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją**

Wskazanie	Dr Dariusz Rokicki		Mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga		Dane MZ
	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	10	11	8	7
Deficyt syntazy karbamylfosforanu 1	4	4	2	1	1
Lizynuryczna nietolerancja białka	3	3	2	2	2

W czasie prac nad raportem otrzymano również dane NFZ dotyczące wielkości populacji z danym wskazaniem jednakże dane te znacznie odbiegają od oszacowań ekspertów, a także od danych otrzymanych od MZ co opisano szerzej w rozdziale 2.3.

### **Lizynuryczna nietolerancja białka**

W celu oszacowania wpływu na budżet płatnika wydania zgody na refundację produktu L-Citrulline w ramach importu docelowego we wskazaniu LPI posłużono się danymi z badania Rajanchie 1980. W badaniu podano, że każdy pacjent przyjmuje od 5 do 7 tabletek L-cytruliny o gramaturze 0,4 g dziennie. Na potrzeby niniejszego raportu uśredniono przyjmowaną ilość tabletek do 6 dziennie na pacjenta, co w przeliczeniu na gramy daje 2,4 g L-cytruliny na pacjenta dziennie.

Oszacowania kosztowe dla komparatora tj. argininy oparto również na danych z badania Rajanchie 1980. Zgodnie z informacjami z badania pacjenci przed stosowaniem L-cytruliny stosowali L-argininę w dawce od 4-6 tabletek o gramaturze 0,5 g dziennie. Na potrzeby oszacowań uśredniono przyjmowaną ilość tabletek do 5 dziennie, co w przeliczeniu na gramy daje 2,5 g argininy na pacjenta dziennie.

Koszt brutto 1 g L-cytruliny (produkt L-Citrulline refundowany w ramach importu docelowego) na podstawie danych z MZ wynosi 35,48 zł. Koszt brutto miesięcznego stosowania L-cytruliny przez 1 pacjenta wynosi 2 588,74 zł, natomiast dla 3 pacjentów wyniesie 7 766,23 zł. Koszt brutto rocznej terapii L-cytruliną dla 1 pacjenta wyniesie 31 103,23 zł, a dla 3 pacjentów wyniesie 93 309,69 zł.

Koszt brutto 1 g L-argininy (produkt Arginine 2000 refundowany w ramach importu docelowego) na podstawie danych z MZ wynosi 14,64 zł. Koszt brutto miesięcznego stosowania L-argininy przez 1 pacjenta wynosi 1 112,35 zł, a 3 pacjentów wynosi 3 337,05 zł. Roczny koszt brutto stosowania L-argininy przez 1 pacjenta wynosi 13 364,65 zł, a 3 pacjentów 40 093,95 zł.

W poniższej tabeli zestawiono koszt dzienny, miesięczny i roczny stosowania L-cytruliny i L-argininy przez 1 pacjenta oraz całą populację obejmującą 3 pacjentów, przy założeniu, że saszetki z L-cytruliny oraz L-argininy są podzielne z dokładnością do 0,1 g i jest możliwość wykorzystania pozostałej zawartości saszetki przy następnym spożyciu. Oszacowania przeprowadzono dla populacji zgodnej z charakterystyką z badania Rajanchie 1980. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 10. Wyniki oszacowań kosztowych stosowania L-cytruliny i L-argininy w przeliczeniu na 1 pacjenta i na całą populację**

Parametr	Koszt [brutto^ PLN]			
	Dla 1 pacjenta		Dla 3 pacjentów	
	L-cytrulina	L-arginina	L-cytrulina	L-arginina
Koszt 1 g	35,48	14,64	35,48	14,64
Koszt dzienny	85,16	36,59	255,47	109,77
Koszt miesięczny*	2 588,74	1 112,35	7 766,23	3 337,05
Koszt roczny**	31 103,23	13 364,65	93 309,69	40 093,95

\* przy założeniu, że średnia długość miesiąca wynosi 30,4 dnia

\*\* przy założeniu, że średnia długość roku wynosi 365,25 dnia

^ koszt brutto uwzględnia podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (10%)

### **Deficyt transkarbamyazy ornitynowej**

Do oszacowań wpływu na budżet płatnika wydania zgody na refundację produktu L-Citrulline w ramach importu docelowego we wskazaniu deficyt transkarbamyazy ornitynowej posłużono się danymi z badania Tanaka 2017. W badaniu podano dawkę początkową L-cytruliny oraz dawkę zredukowaną u części dzieci. Mając powyższe dane oszacowano średnią dawkę ważoną liczbą pacjentów. Wyniki oszacowań zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 11. Wyniki oszacowań średniej ważonej dawki L-cytruliny na kilogram masy ciała dla chłopców oraz dziewcząt**

Wielkość dawki	Chłopcy (n=14)	Dziewczęta (n=19)
Początkowa dawka	198,8 mg/kg	139,3 mg/kg
Dawka zredukowana	124,4 mg/kg (n=6)	137 mg/kg (n=13)
Średnia ważona dawka	166,8 mg/kg	137,7 mg/kg

Zgodnie z danymi z badania średni wiek chłopców to 8,5 roku, natomiast średni wiek dziewcząt to 17,2 roku. Korzystając z siatki centylowej zamieszczonej na stronie Centrum Zdrowia Dziecka<sup>2</sup> analitycy określili przybliżoną średnią masę dziecka w danym roku życia, w celu oszacowania dobowej dawki u dziewcząt i chłopców. Do oszacowań wykorzystano masę dziecka przy 50 centylu.

**Tabela 12. Oszacowanie średniej dobowej dawki L-cytruliny dla chłopców i dziewcząt**

Parametr	Chłopcy	Dziewczęta
Średnia ważona dawka na kg m.c.	166,8 mg/kg	137,7 mg/kg
Średni wiek	8,5 roku	17,2 lata
Średnia masa zgodnie z siatką centylową	29 kg	56 kg
Średnia dobową dawkę L-cytruliny	4 838,0 mg/dzień	7 712,7 mg/dzień

Na koniec średnie dobowe dawki w zależności od płci zastosowano do wyliczenia średniej ważonej ilością chłopców i dziewcząt dobowej dawki na pacjenta w badaniu. Wynik oszacowania wskazuje, że średnia dobową dawkę L-cytruliny na jednego pacjenta z deficytem transkarbamyazy ornitynowej w badaniu Tanaka 2017 wyniosła ok. 6,5 g.

W celu oszacowania kosztów stosowania L-argininy dawkowanie zaczerpnięto z badania Molema 2019. Zgodnie z badaniem zalecana dobową dawkę L-argininy wynosi 100-200 mg/kg. Autorzy badania wskazali, że pacjenci przyjmowali dawkę wyższą od maksymalnej zalecanej dawki. Z tego względu w ramach niniejszego raportu przyjęto dobową dawkę L-argininy na poziomie górnego zakresu tj. 200 mg/kg. Pozostałe dane tj. średni wiek czy średnią masę pacjentów zaczerpnięto z badania Tanaka 2017 identycznie jak w przypadku oszacowań dla L-cytruliny

<sup>2</sup> [http://www.czd.pl/images/stories/promocja\\_zdrowia/Centyle\\_masy\\_cia%C5%82a\\_ch%C5%82opc%C5%82ow\\_w\\_wieku\\_3\\_18\\_lat.jpg](http://www.czd.pl/images/stories/promocja_zdrowia/Centyle_masy_cia%C5%82a_ch%C5%82opc%C5%82ow_w_wieku_3_18_lat.jpg)

[http://www.czd.pl/images/stories/promocja\\_zdrowia/Centyle\\_masy\\_cia%C5%82a\\_dziewczat\\_w\\_wieku\\_3\\_18\\_lat.jpg](http://www.czd.pl/images/stories/promocja_zdrowia/Centyle_masy_cia%C5%82a_dziewczat_w_wieku_3_18_lat.jpg) [data dostępu 22.12.2020 r.]

Zakładając średnią dobową dawkę L-argininy zarówno dla chłopców jak i dla dziewcząt na poziomie 200 mg/kg, średnia ważona ilością chłopców i dziewcząt (z badania Tanaka 2017) dzienna dawka argininy dla pacjenta wynosi 8,9 g.

Miesięczny koszt brutto stosowania L-cytruliny na 1 pacjenta wynosi ok. 7 tys. zł, a na 10 pacjentów wynosi 70,1 tys. zł. Roczny koszt brutto stosowania L-cytruliny u 1 pacjenta wynosi 84,2 tys. zł, a u 10 pacjentów 842,4 tys. zł.

Koszt brutto miesięcznej terapii L-argininą 1 pacjenta wynosi ok. 4 tys. zł, a dla 10 pacjentów ok 39,6 tys. zł. Roczny koszt brutto terapii L-argininą 1 pacjenta wynosi 47,6 tys. zł, a 10 pacjentów ok. 475,8 tys. zł.

W poniższej tabeli zestawiono oszacowania kosztowe dziennego, miesięcznego i rocznego stosowania L-cytruliny oraz L-argininy dla 1 pacjenta i dla 10 pacjentów z deficytem OTC zgodnych z charakterystyką z badania Tanaka 2017. Oszacowań dokonano z dokładnością do 0,1 g.

**Tabela 13. Wyniki oszacowań kosztowych stosowania L-cytruliny i L-argininy w przeliczeniu na 1 pacjenta i na całą populację**

Parametr	Koszt [brutto^ PLN]			
	Dla 1 pacjenta		Dla 10 pacjentów	
	L-cytrulina	L-arginina	L-cytrulina	L-arginina
<b>Koszt 1 g</b>	35,48	14,64	35,48	14,64
<b>Koszt dzienny</b>	230,63	130,26	2 306,31	1 302,62
<b>Koszt miesięczny*</b>	7 011,18	3 959,96	70 111,77	39 599,61
<b>Koszt roczny**</b>	84 237,91	47 578,15	842 379,12	475 781,53

\* przy założeniu, że średnia długość miesiąca wynosi 30,4 dnia

\*\* przy założeniu, że średnia długość roku wynosi 365,25 dnia

^ koszt brutto uwzględnia podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (10%)

### **Deficyt syntazy karbamylofosforanu 1**

Do oszacowań wpływu na budżet płatnika wydania zgody na refundację produktu L-Citrulline w ramach importu docelowego we wskazaniu deficytu syntazy karbamylofosforanu 1 tak jak w przypadku pacjentów z deficytem transkarbamyłazy ornitynowej posłużono się danymi z badania Tanaka 2017. W badaniu podano dawkę początkową L-cytruliny u pacjentów z deficytem CPS1 oraz dawkę zredukowaną u części dzieci. Mając powyższe dane oszacowano średnią dawkę ważoną liczbą pacjentów. Wyniki oszacowań zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Wyniki oszacowań średniej ważonej dawki L-cytruliny na kilogram masy ciała**

Wielkość dawki	Pacjenci (n=10)
<b>Początkowa dawka</b>	168 mg/kg
<b>Dawka zredukowana</b>	110,5 mg/kg (n=6)
<b>Średnia ważona dawka</b>	133,5 mg/kg

Zgodnie z danymi z badania średni wiek pacjentów w omawianym wskazaniu to 9,8 roku. Korzystając z siatki centylowej zamieszczonej na stronie Centrum Zdrowia Dziecka<sup>3</sup> analitycy określili przybliżoną średnią masę dziecka w danym roku życia. Do oszacowań wykorzystano masę dziecka przy 50 centylu. Z uwagi na brak danych dotyczących liczby chłopców i dziewcząt w analizowanym wskazaniu, do oszacowań przyjęto średnią arytmetyczną masę dziewcząt i chłopców w 10 roku życia. Wynik oszacowania wskazuje, że średnia dobową dawkę L-cytruliny na jednego pacjenta z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 w badaniu Tanaka 2017 wyniosła ok. 4,5 g.

### **15. Oszacowanie średniej dobowej dawki L-cytruliny dla chłopców i dziewcząt**

Parametr	Pacjenci (N=10)
<b>Średnia ważona dawka na kg m.c.</b>	133,5 mg/kg

<sup>3</sup> [http://www.czd.pl/images/stories/promocja\\_zdrowia/Centyle\\_masy\\_cia%C5%82a\\_ch%C5%82opc%C5%82ow\\_w\\_wieku\\_3\\_18\\_lat.jpg](http://www.czd.pl/images/stories/promocja_zdrowia/Centyle_masy_cia%C5%82a_ch%C5%82opc%C5%82ow_w_wieku_3_18_lat.jpg)

[http://www.czd.pl/images/stories/promocja\\_zdrowia/Centyle\\_masy\\_cia%C5%82a\\_dziewczat\\_w\\_wieku\\_3\\_18\\_lat.jpg](http://www.czd.pl/images/stories/promocja_zdrowia/Centyle_masy_cia%C5%82a_dziewczat_w_wieku_3_18_lat.jpg) [data dostępu 22.12.2020 r.]

Parametr	Pacjenci (N=10)
Średni wiek	9,8 lat
Średnia masa zgodnie z siatką centylową	33,75 kg
Średnia dobową dawkę L-cytruliny	4505,6 mg/dzień

W celu oszacowania kosztów stosowania L-argininy dawkowanie zaczerpnięto z badania Molema 2019. Zgodnie z badaniem zalecana dobową dawkę L-argininy wynosi 100-200 mg/kg. Autorzy badania wskazali, że pacjenci przyjmowali dawkę wyższą od maksymalnej zalecanej dawki. Z tego względu w ramach niniejszego raportu przyjęto dobową dawkę L-argininy na poziomie górnego zakresu tj. 200 mg/kg. Pozostałe dane tj. średni wiek czy średnią masę pacjentów zaczerpnięto z badania Tanaka 2017 identycznie jak w przypadku oszacowań dla L-cytruliny. Zakładając średnią dobową dawkę L-argininy na poziomie 200 mg/kg, średnia dzienna dawka argininy dla pacjenta wyniosła 6,75 g.

Miesięczny koszt brutto stosowania L-cytruliny u 1 pacjenta wynosi ok. 4,9 tys. zł, a u 4 pacjentów wynosi ok. 19,4 tys. zł. Roczny koszt brutto stosowania L-cytruliny u 1 pacjenta wynosi ok. 58,3 tys. zł, a u 4 pacjentów ok. 233,3 tys. zł.

Miesięczny koszt brutto stosowania L-argininy u 1 pacjenta wyniesie ok. 3,0 tys. zł, a u 4 pacjentów 12,0 tys. zł. Roczny koszt brutto stosowania L-argininy u 1 pacjenta wyniesie ok 36,1 tys. zł, a u 4 pacjentów ok. 144,4 tys. zł.

W poniższej tabeli zestawiono oszacowania kosztowe dziennego, miesięcznego i rocznego stosowania L-cytruliny oraz L-argininy dla 1 pacjenta i dla 4 pacjentów z deficytem CPS1 zgodnych z charakterystyką z badania Tanaka 2017. Oszacowań dokonano z dokładnością do 0,1 g.

**Tabela 16. Wyniki oszacowań kosztowych stosowania L-cytruliny i L-argininy w przeliczeniu na 1 pacjenta i na całą populację**

Parametr	Koszt [brutto^ PLN]			
	Dla 1 pacjenta		Dla 4 pacjentów	
	L-cytrulina	L-arginina	L-cytrulina	L-arginina
Koszt 1 g	35,48	14,64	35,48	14,64
Koszt dzienny	159,67	98,79	638,67	395,18
Koszt miesięczny*	4 853,89	3 003,34	19 415,57	12 013,37
Koszt roczny**	58 318,55	36 084,55	233 274,22	144 338,22

\* przy założeniu, że średnia długość miesiąca wynosi 30,4 dnia

\*\* przy założeniu, że średnia długość roku wynosi 365,25 dnia

^ koszt brutto uwzględnia podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (10%)

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.

### **Ograniczenia**

Ograniczeniem powyższych oszacowań jest brak dokładnych danych o dawkowaniu L-cytruliny i L-argininy w powyższych wskazaniach oraz brak szczegółowych danych o pacjentach którzy będą stosowali wnioskowany produkt. Dane o dawkowaniu oraz charakterystyce pacjentów zaczerpnięto z badań włączonych do niniejszego opracowania. Tym samym oszacowania przeprowadzono dla populacji zgodnej z obserwowaną w badaniu Rajanchie 1980 (osoby z LPI) oraz w badaniu Tanaka 2017 (osoby z deficytem OTC i CPS1).

## 8. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 14.10.2020 r., znak PLD.46434.1005.2020.2.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 środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L Citrulline, w postaci saszetek z proszkiem we wskazaniu: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1), lizynuryczna nietolerancja białka.

Produkt L-Citrulline (L-cytrulina) nie został zarejestrowany jako lek przez EMA na terenie Unii Europejskiej, natomiast jest dostępny w niektórych krajach jako środek dietetyczny specjalnego przeznaczenia (w Polsce nie jest dostępny w sprzedaży pomimo obecności innych produktów firmy Vitaflor w naszym kraju).

Na terenie Stanów Zjednoczonych w lipcu 2020 r. Agencja ds. Leków i Żywności (FDA) przeniosła L cytrulinę z listy substancji aktywnych dopuszczonych do produkcji leków, dla których nie ma dowodów naukowych (kategoria 3.) na listę substancji aktywnych dopuszczonych do produkcji leków będących w trakcie oceny (kategoria 1.). Jednakże nie odnaleziono żadnego leku zarejestrowanego przez FDA zawierającego L-cytrulinę jako jedyną substancję aktywną.

Ś.s.s.p.ż. L-Citrulline nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

Deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej (OTCD) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu transkarbamylazy ornitynowej, katalizującego reakcję przemiany fosforanu karbamoilu 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 rarediseases.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 karbamylofosforanu 1 (CPS1D) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu syntazy karbamylofosforanu 1, odpowiadającego za przekształcenie amoniaku do fosforanu karbamoilu 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 rarediseases.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.

### **Rekomendacje kliniczne**

Śród 7 odnalezionych rekomendacji klinicznych do leczenia deficytu transkarbamyazy ornitynowej (OTCD) oraz deficytu syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D) odniesiono się w zaleceniach Haberle 2012 i 2019 r. oraz w zaleceniach BIMDG z 2012, 2017 i 2018 r. W wytycznych grupy ekspertów PCRRT (Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy) z 2020 r. odniesiono się ogółem do leczenia hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Wytyczne BIMDG z 2012 r. wspominają o leczeniu lizynurycznej nietolerancji białka (LPI), natomiast wytyczne BIMDG 2017B odnoszą się bezpośrednio do leczenia LPI.

Zgodnie z opisanymi rekomendacjami w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego 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, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub gdy pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. W ciężkim przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego zalecane jest rozważenie transplantacji wątroby.

Wszystkie wytyczne oprócz BIMDG 2017 odnoszą się do możliwości zastosowania L-cytruliny w zaburzeniach cyklu mocznikowego. W rekomendacjach BIMDG 2012 oraz Haberle 2012/2019 wskazano, że cytrulina może być zastosowana w OCTD i CPSD zamiast argininy. Cytrulina jest prekursorem argininy i jest przekształcana w argininę z wykorzystaniem jednej cząsteczki azotu. Jednak podkreślono, że nie ma badań porównujących ich skuteczność. W rekomendacjach BIMDG z 2012 r. i z 2017 r. wskazano również, że cytrulina jest używana w przypadku lizynurycznej nietolerancji białka (LPI), ponieważ jest normalnie transportowana do komórki, a następnie jest przekształcana w argininę. Dawkowanie cytruliny w leczeniu LPI (od 400 do 700 mg/kg/dobę) zależy od stężenia amoniaku w osoczu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

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

Wytyczne BIMDG 2012 oraz Haberle 2012/2019 wskazują, że w deficytach OTC i CPS1 można zamiast L-argininy suplementować L-cytrulinę, ale nie ma badań porównujących ich skuteczność. Wytyczne BIMDG 2012 wskazują, że L-cytrulina jest również używana w przypadku lizynurycznej nietolerancji białka (LPI), ponieważ jest normalnie transportowana do komórki, a następnie jest przekształcana w argininę.

W opinii mgr Ewy Ehmke vel Emczyńskiej-Seliga, dietetyka klinicznego z Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie technologią opcjonalną dla L-cytruliny jest arginina. Ekspertka wskazała, że arginina jest obecnie stosowana u 11 osób z OTCD, 2 osób z CPS1D oraz jednej osoby z LPI leczonych w Instytucie. Refundacja L-cytruliny nie wpłynie na liczbę osób leczonych argininą.

Z danych otrzymanych z MZ wynika, że w ramach importu docelowego dla pacjenta z deficytem transkarbamyazy ornitynowej był sprowadzany produkt Arginine 2000 zawierający L-argininę.

Biorąc pod uwagę powyższe w ramach niniejszego raportu przyjęto, że refundowaną alternatywą dla L-cytruliny będzie L-arginina.



## Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do raportu 3 badania pierwotne: prospektywne badanie interwencyjne Rajantie 1980 oraz retrospektywne badania obserwacyjne: Tanaka 2017 oraz Molema 2019.

W badaniu Rajantie 1980 porównano wyniki stosowania L-cytruliny u pacjentów z LPI z wynikami sprzed rozpoczęcia terapii podczas którego stosowano argininę. W badaniu Tanaka 2017 przedstawiono wyniki ankiety przeprowadzonej wśród japońskich pacjentów z deficytem OTC i CPS1, u których rozpoczęto stosowanie L-cytruliny. 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 CPS1 na podstawie danych z międzynarodowego rejestru E-IMD (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases). Odnaleziono badania odnoszą się jedynie do skuteczności interwencji, nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-cytruliny.

Wyniki badania Rajantie 1980 wskazują, że L-cytrulina stosowana u pacjentów z LPI, w porównaniu do okresu stosowania L-argininy, wykazała pozytywny wpływ na ogólne samopoczucie i wydolność fizyczną, zmniejszenie awersji do białka, uzyskanie normy wiekowej dla wzrostu, poprawę stanu włosów. Suplementacja L-cytruliną poprawiła wyniki dotyczące stężenia aminokwasów w osoczu: lizyny, waliny i 1/2-cystyny (stężenie lizyny pozostało poniżej normy, natomiast stężenie waliny i 1/2-cystyny było bliskie normy). Wydalanie argininy, ornityny, cytruliny, lizyny i 1/2-cystyny w moczu istotnie statystycznie wzrosło w porównaniu z poprzednimi podwyższonymi poziomami podczas terapii argininą. Zmniejszyła się istotnie acyduria orotowa. Zaobserwowano istotny wzrost stężenia hemoglobiny we krwi, albuminy w osoczu oraz C3 (trzecia frakcja dopełniacza). Aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy nieznacznie wzrosła.

W badaniu Rajantie 1980 nie odnotowano wpływu L-cytruliny na opóźnienie wieku kostnego oraz osteoporozę u dzieci, hepatomegalię oraz powiększenie śledziony. Stężenie amoniaku we krwi na czczo oraz stężenie azotu w osoczu podczas podawania cytruliny nieznacznie się zmieniły względem stężeń podczas terapii argininą. Niektóre wskaźniki nieprawidłowe w przebiegu lizynurycznej nietolerancji białka (wskaźnik krwinek, aktywność transaminazy glutaminowo-szczawiooctowej, transaminazy glutaminowo-pirogronowej i aldolazy oraz stężenia T4 i ferrytyny w surowicy) nie uzyskały prawidłowych wartości pod wpływem dwuletniej suplementacji cytruliną. Suplementacja nie miała też wpływu na stężenia immunoglobiny w osoczu.

Zastosowanie L-cytruliny u pacjentów z deficytem OTC oraz CPS1 w badaniu Tanaka 2017 spowodowało IS wzrost stężenia cytruliny i argininy w osoczu, suplementacja miała też pozytywny wpływ na masę ciała pacjentów, stężenie amoniaku i dzienne spożycie białka, a także zmniejszenie dawki L-argininy. Podawanie L-cytruliny nie miało IS wpływu na zmniejszenie dziennej dawki benzoesu sodu, ale zaobserwowano trend w kierunku zmniejszania dawek.

W badaniu Molema 2019 pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (deficytem OTC, deficytem CPS1, zespołem HHH), którzy otrzymywali suplementację L-cytruliną, mieli IS wyższe stężenie L-argininy w osoczu niż osoby, którym przepisano tylko L-argininę oraz niż osoby bez suplementacji. Nie zaobserwowano IS różnic w stężeniu L-argininy w osoczu pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących selektywnie L-cytrulinę oraz grupą pacjentów otrzymujących L-cytrulinę i L-argininę.

### Bezpieczeństwo L-cytruliny na podstawie innych źródeł

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla cytruliny. Najwięcej działań związanych było z pogorszeniem wyników badań diagnostycznych (30 zgłoszeń), z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (25 zgłoszeń) oraz z zaburzeniami skórnymi i tkanki podskórnej (22 zgłoszenia).

Na stronie FDA odnaleziono prezentację z oceny substancji czynnej L-citrulline z 20 listopada 2017 roku przygotowaną w związku z nominacją L-cytruliny do wpisania na listę substancji aktywnych dopuszczonych do produkcji leków zgodnie z sekcją 503A Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act). W prezentacji podano, że nie ma badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo L-cytruliny. Nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych w badaniach farmakokinetycznych. Dane w opublikowanych opisach przypadków pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, u których wystąpiła hiperamonemia w związku ze stosowaniem L-cytruliny, okazały się słabe.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla środka L-Citrulline, ani dla żadnego innego produktu zawierającego w swoim składzie L-cytrulinę występującą pojedynczo.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W toku prac nad raportem Agencja otrzymała opinie od dwóch ekspertów klinicznych oraz dane z MZ, które posłużyły do oszacowania liczebności populacji docelowej. Przyjęto, że liczba pacjentów z deficytem transkarbamyazy ornitynowej, u której będzie stosowany produkt L-Citrulline po objęciu go refundacją wyniesie 10 osób, z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 wyniesie 4 osoby a z lizynuryczną nietolerancją białka wyniesie 3 osoby.

Z uwagi na fakt, że dawkowanie L-cytruliny oraz L-argininy jest ustalane w zależności od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta oraz z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących pacjentów, dla których produkt L-Citrulline będzie sprowadzany oszacowania wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie danych z badań pierwotnych włączonych do niniejszego raportu.

W celu oszacowania wpływu na budżet płatnika wydania zgody na refundację produktu L-Citrulline w leczeniu LPI posłużono się danymi z badania Rajanachie 1980. Populację w badaniu Rajanachie 1980 stanowiły osoby w wieku od 1,9 roku do 32,7 lat. Średnia dawka dzienna L-cytruliny w badaniu Rajanachie 1980 wyniosła 2,4 g, a L-argininy wyniosła 2,5 g.

Do oszacowania wpływu na budżet płatnika wydania zgody na refundację produktu L-Citrulline w leczeniu OTCD posłużono się danymi z badania Tanaka 2017. Średni wiek chłopców z OTCD w badaniu Tanaka 2017 wyniósł 8,5 roku, a dziewcząt 17,2 roku. Oszacowana średnia ważona liczbą dziewcząt i chłopców dzienna dawka L-cytruliny wyniosła 6,5 g, a L-argininy wyniosła 8,9 g.

Do oszacowania wpływu na budżet płatnika wydania zgody na refundację produktu L-Citrulline w leczeniu CPS1D posłużono się danymi z badania Tanaka 2017. Średni wiek pacjentów z CPS1D w badaniu Tanaka 2017 wyniósł 9,8 roku. Oszacowana średnia dzienna dawka L-cytruliny wyniosła 4,5 g, a L-argininy wyniosła 6,75 g.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wpływu na budżet płatnika refundacji L-Citrulline w analizowanych wskazaniach.

Ograniczeniem powyższych oszacowań jest brak dokładnych danych o dawkowaniu L-cytruliny i L-argininy w powyższych wskazaniach oraz brak danych jacy pacjenci będą stosowali wnioskowany produkt. Tym samym oszacowania przeprowadzono dla populacji zgodnej z obserwowaną w badaniu Rajanachie 1980 (osoby z LPI) oraz w badaniu Tanaka 2017 (osoby z deficytem OTC i CPS1).

**Tabela 17. Oszacowania analizy wpływu na budżet**

Parametr	Koszt [brutto^ PLN]					
	Dla 3 pacjentów z LPI		Dla 10 pacjentów z OTCD		Dla 4 pacjentów z CPS1D	
	L-cytrulina	L-arginina	L-cytrulina	L-arginina	L-cytrulina	L-arginina
<b>Koszt dzienny</b>	255,47	109,77	2 306,31	1 302,62	638,67	395,18
<b>Koszt miesięczny</b>	7 766,23	3 337,05	70 111,77	39 599,61	19 415,57	12 013,37
<b>Koszt roczny</b>	93 309,69	40 093,95	842 379,12	475 781,53	233 274,22	144 338,22

## 9. Źródła

Badania pierwotne	
<b>Rajantie 1980</b>	Rajantie, J., Simell, O., Rapola, J., & Perheentupa, J. (1980). Lysinuric protein intolerance: A two-year trial of dietary supplementation therapy with citrulline and lysine. <i>The Journal of Pediatrics</i> , 97(6), 927–932.
<b>Tanaka 2017</b>	Tanaka, K., Nakamura, K., Matsumoto, S., Kido, J., Mitsubuchi, H., Ohura, T., & Endo, F. (2016). Citrulline for urea cycle disorders in Japan. <i>Pediatrics International</i> , 59(4), 422–426.
<b>Molema 2019</b>	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. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 2019;1–14.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>BIMDG 2012</b>	British Inherited Metabolic Disease Group. Adult emergency management Urea cycle defects. 2012
<b>BIMDG 2018</b>	British Inherited Metabolic Disease Group. Adult emergency management Urea cycle defects. 2018 Źródło: <a href="https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_UCD-rev_2015_422170_09012016.pdf">https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_UCD-rev_2015_422170_09012016.pdf</a> [dostęp: 12.11.2020]
<b>BIMDG 2017A</b>	British Inherited Metabolic Disease Group. Hyperammonaemia: urea cycle disorders OTC and CPS deficiencies. 2017 Źródło: <a href="https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-UCD1-v4_256112_09092016.pdf">https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-UCD1-v4_256112_09092016.pdf</a> [dostęp: 12.11.2020]
<b>BIMDG 2017B</b>	British Inherited Metabolic Disease Group. Hyperammonaemia due to transport defects. 2017 Źródło: <a href="https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-HHH-LPI-v5_412104_15042017.pdf">https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-HHH-LPI-v5_412104_15042017.pdf</a> [dostęp: 12.11.2020]
<b>Haberle 2012</b>	Häberle et al.: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2012 7:32.
<b>Haberle 2019</b>	Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 2019;42: 1192–1230.
<b>PCRRT 2020</b>	Raina R, Bedoyan JK, Lichter- Konecki U et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. <i>Nat Rev Nephrol</i> . 2020 Aug;16(8):471-482.
Pozostałe publikacje	
<b>prezentacja FDA</b>	FDA. L-CitrullinePharmacyCompoundingAdvisoryCommitteeMeetingNovember20,2017. Źródło: <a href="https://www.fda.gov/media/109619/download">https://www.fda.gov/media/109619/download</a> , [dostęp 10.11.2020 r.]
<b>Rarediseases.org</b>	<a href="https://rarediseases.org/rare-diseases/ornithine-transcarbamylase-deficiency/">https://rarediseases.org/rare-diseases/ornithine-transcarbamylase-deficiency/</a> , [dostęp 10.11.2020 r.]
<b>OT.4311.2.2019</b>	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. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5893-22-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5893-22-2019-zlc</a> [dostęp: 12.11.2020 r.]
<b>L-Citrulline ulotka produktu na rynek USA</b>	<a href="https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/pfasi266/files/2020-10/CITRULLINE-RANGE_DATASHEET_AUG-2013.pdf">https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/pfasi266/files/2020-10/CITRULLINE-RANGE_DATASHEET_AUG-2013.pdf</a> , [dostęp: 17.12.2020 r.]
<b>Batshaw 2014</b>	Batshaw ML, Tuchman M, Summar M et al. A longitudinal study of urea cycle disorders. <i>Mol Genet Metab</i> . 2014 Sep-Oct; 113(0): 127–130.
<b>Caldovic 2015</b>	Caldovic L, Abdikarim I, Narain S et al. Genotype–Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. <i>J Genet Genomics</i> . 2015 May 20; 42(5): 181–194.
<b>Zhang 2017</b>	Zhang G, Chen Y, Ju H et al. Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency diagnosed by whole exome sequencing. <i>J Clin Lab Anal</i> . 2018;32:e22241.
<b>Noguchi 2019</b>	Noguchi A, Takahashi T. Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance. <i>J Hum Genet</i> 2019 Sep;64(9):849-858.
<b>Mauchin 2017</b>	Mauchin W, Habarou F, Gobin S. Update on Lysinuric Protein Intolerance, a Multi-faceted Disease Retrospective cohort analysis from birth to adulthood. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (2017) 12:3.

## 10. Załączniki

### 10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka w bazie Medline (data wyszukiwania: 03.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: citrulline[MeSH Terms]	4 220
2	Search: citrulline[Title/Abstract]	6 383
3	Search: (citrulline[MeSH Terms]) OR (citrulline[Title/Abstract])	8 018
4	Search: Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]	919
5	Search: Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[Title/Abstract]	1
6	Search: Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency[Title/Abstract]	59
7	Search: Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease[Title/Abstract]	2
8	Search: Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]	84
9	Search: Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]	745
10	Search: Ornithine Transcarbamylase Deficiency[Title/Abstract]	631
11	Search: Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]	900
12	Search: Deficiency, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]	9
13	Search: Ornithine Transcarbamylase Deficiencies[Title/Abstract]	5
14	Search: Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]	18
15	Search: OTC Deficiency[Title/Abstract]	328
16	Search: Deficiencies, OTC[Title/Abstract]	544
17	Search: Deficiency, OTC[Title/Abstract]	20
18	Search: OTC Deficiencies[Title/Abstract]	4
19	Search: (((((((((((Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract])) OR (Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract])) OR (Deficiency, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiencies[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract])) OR (OTC Deficiency[Title/Abstract])) OR (Deficiencies, OTC[Title/Abstract])) OR (Deficiency, OTC[Title/Abstract])) OR (OTC Deficiencies[Title/Abstract]))	1 299
20	Search: ((citrulline[MeSH Terms]) OR (citrulline[Title/Abstract])) AND (((((((((((Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract])) OR (Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract])) OR (Deficiency, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiencies[Title/Abstract])) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract])) OR (OTC Deficiency[Title/Abstract])) OR (Deficiencies, OTC[Title/Abstract])) OR (Deficiency, OTC[Title/Abstract])) OR (OTC Deficiencies[Title/Abstract]))	123
21	Search: Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[MeSH Terms]	117
22	Search: Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	40
23	Search: Carbamyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
24	Search: Carbamyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
25	Search: Carbamoyl Phosphate Synthase (Ammonia) Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
26	Search: Carbamoyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
27	Search: Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
28	Search: Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
29	Search: Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
30	Search: Carbamyl-Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
31	Search: Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
32	Search: Carbamoyl-Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]	8
33	Search: Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]	8
34	Search: Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
35	Search: Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency[Title/Abstract]	21
36	Search: Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]	1
37	Search: Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency[Title/Abstract]	3
38	Search: CPS I Deficiency[Title/Abstract]	11
39	Search: CPS I Deficiencies[Title/Abstract]	0
40	Search: Carbamyl Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency[Title/Abstract]	2
41	Search: CPS 1 Deficiency[Title/Abstract]	2
42	Search: CPS 1 Deficiencies[Title/Abstract]	1
43	Search: Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency[Title/Abstract]	16
44	Search: (((((((((((((((((((((((Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl Phosphate Synthase (Ammonia) Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamyl-Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl-Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency[Title/Abstract])) OR (CPS I Deficiency[Title/Abstract])) OR (CPS I Deficiencies[Title/Abstract])) OR (Carbamyl Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency[Title/Abstract])) OR (CPS 1 Deficiency[Title/Abstract])) OR (CPS 1 Deficiencies[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency[Title/Abstract]))	162
45	Search: (((((((((((((((((((((((Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl Phosphate Synthase (Ammonia) Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamyl-Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl-Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract])) OR (Carbamoyl Phosphate Synthase 1	16



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS I Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS I Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Carbamyl Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS 1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS 1 Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency[Title/Abstract]) AND ((citrulline[MeSH Terms]) OR (citrulline[Title/Abstract]))	
46	Search: lysinuric protein intolerance[Supplementary Concept]	27
47	Search: lysinuric protein intolerance[Title/Abstract]	246
48	Search: LPI - Lysinuric Protein Intolerance[Title/Abstract]	2
49	Search: LPI[Title/Abstract]	991
50	Search: (((lysinuric protein intolerance[Supplementary Concept]) OR (lysinuric protein intolerance[Title/Abstract])) OR (LPI - Lysinuric Protein Intolerance[Title/Abstract])) OR (LPI[Title/Abstract])	1 111
51	Search: (((((lysinuric protein intolerance[Supplementary Concept]) OR (lysinuric protein intolerance[Title/Abstract])) OR (LPI - Lysinuric Protein Intolerance[Title/Abstract])) OR (LPI[Title/Abstract])) AND ((citrulline[MeSH Terms]) OR (citrulline[Title/Abstract]))	45
52	Search: (((lysinuric protein intolerance[Supplementary Concept]) OR (lysinuric protein intolerance[Title/Abstract])) OR (LPI - Lysinuric Protein Intolerance[Title/Abstract])) OR (LPI[Title/Abstract]) AND ((citrulline[MeSH Terms]) OR (citrulline[Title/Abstract])) OR (((Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Carbamyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Carbamyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Carbamoyl Phosphate Synthase (Ammonia) Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Carbamoyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Carbamyl-Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]) OR (Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS I Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS I Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Carbamyl Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS 1 Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPS 1 Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency[Title/Abstract]) AND ((citrulline[MeSH Terms]) OR (citrulline[Title/Abstract])) OR ((citrulline[MeSH Terms]) OR (citrulline[Title/Abstract])) AND (((Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease[Title/Abstract]) OR (Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]) OR (Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]) OR (Deficiency, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiencies[Title/Abstract]) OR (Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]) OR (OTC Deficiency[Title/Abstract]) OR (Deficiencies, OTC[Title/Abstract]) OR (Deficiency, OTC[Title/Abstract]) OR (OTC Deficiencies[Title/Abstract]))	176

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środka spożywcze­go specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka w bazie Embase (data wyszukiwania: 03.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	citrulline/	8 128
2	citrulline.ab,kw,ti.	8 207
3	1 or 2	10 588
4	ornithine transcarbamylase deficiency/	766
5	ornithine transcarbamylase deficiency.ab,kw,ti.	857



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
6	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	8
7	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency.ab,kw,ti.	71
8	Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	1
9	Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase.ab,kw,ti.	0
10	Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase.ab,kw,ti.	0
11	Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase.ab,kw,ti.	1
12	Deficiency, Ornithine Transcarbamylase.ab,kw,ti.	13
13	Ornithine Transcarbamylase Deficiencies.ab,kw,ti.	4
14	Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To.ab,kw,ti.	0
15	OTC Deficiency.ab,kw,ti.	538
16	Deficiencies, OTC.ab,kw,ti.	0
17	Deficiency, OTC.ab,kw,ti.	56
18	OTC Deficiencies.ab,kw,ti.	6
19	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	1 452
20	3 and 19	246
21	carbamoyl phosphate synthetase I deficiency/	161
22	carbamoyl phosphate synthetase I deficiency.ab,kw,ti.	20
23	Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
24	Carbamyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
25	Carbamyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
26	"Carbamoyl Phosphate Synthase (Ammonia) Deficiency Disease".ab,kw,ti.	0
27	Carbamoyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
28	Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
29	Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
30	Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
31	Carbamyl-Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
32	Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
33	Carbamoyl-Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
34	Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
35	Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
36	Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency.ab,kw,ti.	0
37	Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To.ab,kw,ti.	0
38	Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency.ab,kw,ti.	5
39	CPS I Deficiency.ab,kw,ti.	17
40	CPS I Deficiencies.ab,kw,ti.	0
41	"Carbamyl Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency".ab,kw,ti.	4
42	CPS 1 Deficiency.ab,kw,ti.	7
43	CPS 1 Deficiencies.ab,kw,ti.	0
44	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 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	191
45	3 and 44	53
46	lysinuric protein intolerance/	182
47	lysinuric protein intolerance.ab,kw,ti.	316
48	LPI - Lysinuric Protein Intolerance.ab,kw,ti.	2
49	LPI.ab,kw,ti.	1 371

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
50	46 or 47 or 48 or 49	1 573
51	3 and 50	96
52	19 or 44 or 51	360
53	limit 52 to embase	267

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 03.12.2020 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Citrulline] in all MeSH products	124
2	(citrulline):ti,ab,kw	454
3	#1 or #2	454
4	MeSH descriptor: [Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease] explode all trees	7
5	(Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease):ti,ab,kw	8
6	(Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency):ti,ab,kw	8
7	(Ornithine Transcarbamylase Deficiency):ti,ab,kw	6
8	(Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase):ti,ab,kw	8
9	(Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase):ti,ab,kw	6
10	(Ornithine Transcarbamylase Deficiency):ti,ab,kw	8
11	(Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase):ti,ab,kw	0
12	(Deficiency, Ornithine Transcarbamylase):ti,ab,kw	8
13	(Ornithine Transcarbamylase Deficiencies):ti,ab,kw	0
14	(Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To):ti,ab,kw	0
15	(OTC Deficiency):ti,ab,kw	7
16	(Deficiencies, OTC):ti,ab,kw	0
17	(Deficiency, OTC):ti,ab,kw	7
18	(OTC Deficiencies):ti,ab,kw	0
19	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	15
20	#3 and #19	1
21	MeSH descriptor: [Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease] explode all trees	1
22	(Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
23	(Carbamyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
24	(Carbamyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
25	(Carbamoyl Phosphate Synthase (Ammonia) Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
26	(Carbamoyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
27	(Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
28	(Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
29	(Carbamoylphosphate Synthetase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
30	(Carbamyl-Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
31	(Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
32	(Carbamoyl-Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
33	(Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
34	(Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
35	(Hyperammonemia Due to Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency):ti,ab,kw	0
36	(Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency, Hyperammonemia Due To):ti,ab,kw	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
37	(Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency):ti,ab,kw	1
38	(CPS I Deficiency):ti,ab,kw	1
39	(CPS I Deficiencies):ti,ab,kw	0
40	(Carbamyl Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency):ti,ab,kw	0
41	(CPS 1 Deficiency):ti,ab,kw	5
42	(CPS 1 Deficiencies):ti,ab,kw	0
43	(Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency):ti,ab,kw	1
44	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #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	8
45	#3 and #44	0
46	(lysinuric protein intolerance):ti,ab,kw	1
47	(LPI):ti,ab,kw	118
48	#46 or #47	118
49	#3 and #48	0
50	#20 or #45 or #49	1

## 10.2. Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu L-Citrulline w analizowanych wskazaniach

