



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

**EAA Supplement**  
**we wskazaniu:**  
**hiperamonemia**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.34.2021

Data ukończenia: 16 listopada 2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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. 2020 poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913 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 przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913 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. 2020 poz. 2176 z późn. zm.) 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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASL</b>	liaza argininobursztynianowa (ang. <i>argininosuccinate lyase</i> )
<b>ASS</b>	syntetaza argininobursztynianowa (ang. <i>argininosuccinate synthetase</i> )
<b>CPS1</b>	syntetaza karbamoilofosforanu 1 (ang. <i>carbamoyl phosphate synthetase I</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>E-IMD</b>	The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HHH</b>	(zespół) hiperornitynemii-hiperamoniemii-homocytrulinurii (ang. <i>hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 974, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NAGS</b>	syntaza N-acetyloglutaminianowa
<b>OTC</b>	transkarbamyłaza ornitynowa (ang. <i>ornithine transcarbamylase</i> )
<b>Śsspż</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
<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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523 z późn. zm.)
<b>UCD</b>	Zaburzenie cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorder</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Środków 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. 2021 poz. 523 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

**Spis treści**

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</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>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Hiperamonemia .....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	10
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>12</b>
4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z interwencją ocenianą .....	13
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Rekomendacje .....</b>	<b>16</b>
6.1. Rekomendacje kliniczne .....	16
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	18
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	18
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>19</b>
7.1. Opis metodyki.....	19
7.2. Opis włączonych badań .....	19
7.3. Wyniki.....	20
7.4. Ograniczenia analizy klinicznej .....	23
7.5. Informacje na temat stosowania produktu EAA Supplement.....	23
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>24</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	24
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	25
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>26</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>29</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>30</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	30
11.2. Schemat PRISMA .....	35
11.3. Publikacje odrzucone z powodu niezgodności ze schematem PICO(S) .....	35

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT	2021-10-14
i znak pisma zlecającego	PLD.45341.990.2021.1.AB

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego **EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 12,5 g**, we wskazaniu: **hiperamonemia**, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 974, z późn. zm.).

---

*Typ zlecenia:* na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, 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

---

*Analizowana technologia medyczna:*

- EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 12,5 g

---

*Do finansowania we wskazaniu:*

- hiperamonemia
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 13.10.2021 r., znak: PLD.45341.990.2021.1.AB(data wpływu do AOTMiT 14.10.2021 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. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego **EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 12,5 g**, we wskazaniu: **hiperamonemia**.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany śsspż sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego śsspż. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement był oceniany w Agencji w 2013 roku w węższym wskazaniu, tj. hiperamonemia pierwotna (nr raportu: AOTM-RK-12/13). Zarówno stanowisko RP jak i rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne (SRP 193/2013, RPA 124/2013).

Z uwagi na fakt, że wnioskowane wskazanie jest szersze od ocenianego w 2013 (obejmuje również hiperamonemię wtórną) EAA Supplement oceniono również szerzej niż w przypadku importu cyklicznego.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Hiperamonemia

#### Definicja

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu  $>50 \mu\text{mol/l}$  ( $>100 \mu\text{mol/l}$  u noworodków). Gromadzenie amoniaku w ciele pacjenta jest skutkiem zaburzenia działania cyklu mocznikowego (ang. *urea cycle disorders*, UCD). Przyczyny mogą być pierwotne (wrodzone) lub wtórne (np. na skutek innych zaburzeń, pośrednio wpływających na cykl mocznikowy). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły.

[Źródło: OT.4311.16.2020]

#### Etiologia i patogeneza

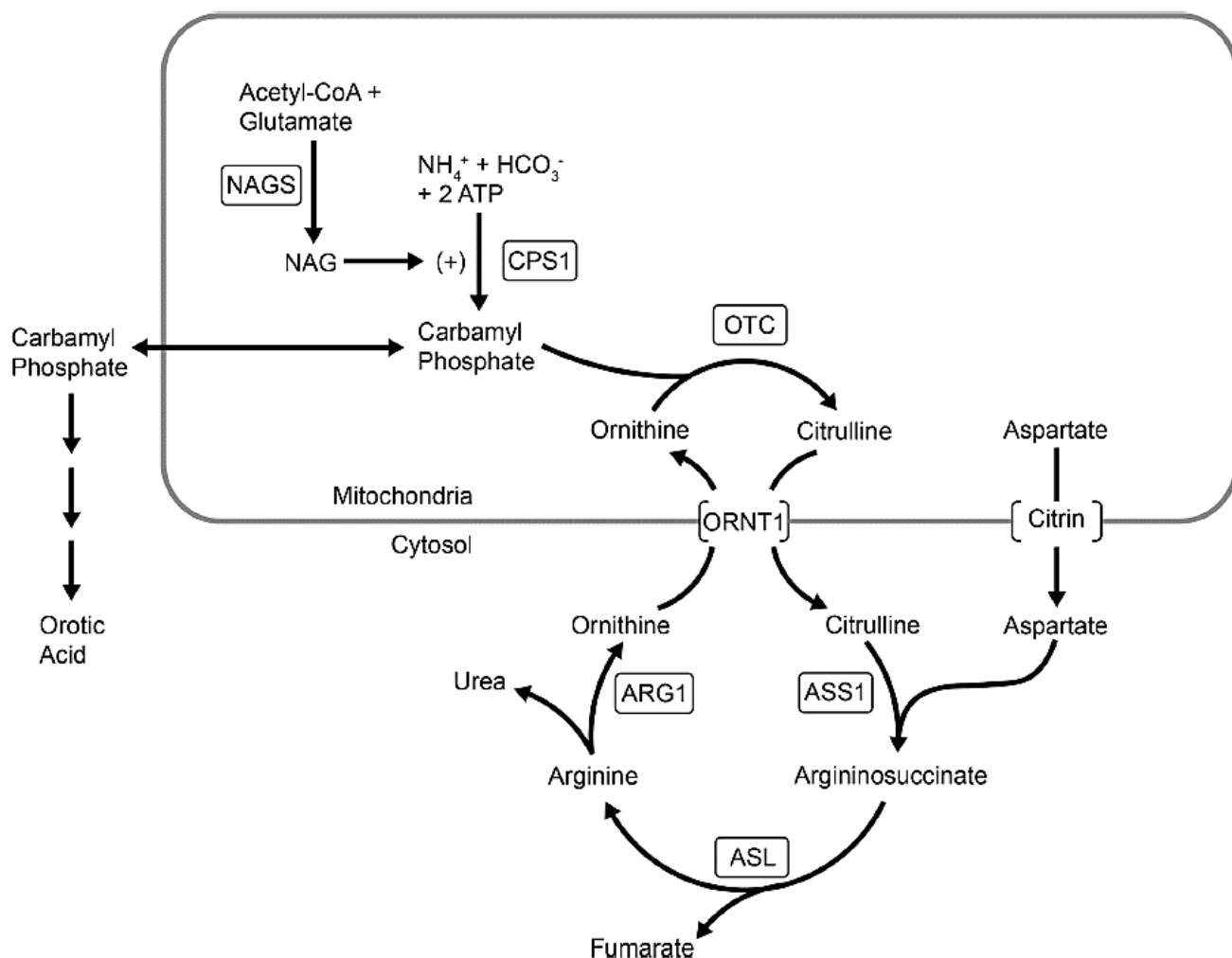
Hiperamonemia odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów uczestniczących w cyklu mocznikowym. Opisano kilka typów niedoborów enzymów prowadzących do występowania następujących chorób:

- acyduria argininobursztynianowa – niedobór liazy argininobursztynianowej (ALS), powodowany mutacjami w genie *ASL* (7q11.21), kodującym liazę argininobursztynianową. Enzym ten katalizuje przemianę kwasu argininobursztynowego w argininę i fumaran podczas czwartego etapu cyklu mocznikowego. Wady na tym etapie cyklu mocznikowego prowadzą do gromadzenia się w osoczu amoniaku, kwasu argininobursztynowego, cytruliny i kwasu orotowego w moczu oraz do niedoboru argininy w osoczu.
- cytrulinemia typu 1 – niedobór syntazy argininobursztynianowej (ASS); wynik mutacji w genie *ASS1* zlokalizowanym na chromosomie 9q34.11, charakteryzuje się wysokim stężeniem amoniaku i cytruliny w surowicy;
- cytrulinemia typu 2 – deficyt cytrynu, stanowiący wrodzoną chorobę metaboliczną spowodowaną biallelicznymi wariantami molekularnymi w genie *SLC25A13* kodującym białko transportowe – cytryn;
- niedobór syntazy karbamoilofosforanowej 1 (CPS1) – wynik mutacji w genie *CPS1* (2p34), kodującym syntetazę karbamoilofosforanową I (CPS1), enzym znajdujący się w macierzy mitochondrialnej hepatocytów i komórek nabłonkowych błony śluzowej jelit, który katalizuje pierwszy etap ureogenezy;
- niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC) – powodowany mutacją w genie *OTC* (Xp21.1), kodującym enzym odpowiedzialny za katalizowanie syntezy cytruliny (w wątrobie i jelicie cienkim) z fosforanu karbamoilu i ornityny. Mutacje, które całkowicie znoszą aktywność OTC, prowadzą do ciężkiej postaci noworodkowej, natomiast mutacje prowadzące do zmniejszonej aktywności OTC skutkują fenotypami o późnym początku. Jedyne zaburzenie sprzężone z płcią, około 20% nosicielek wadliwego genu ma objawy.
- argininemia – niedobór arginazy 1 (ARG1); wynik mutacji w genie *ARG1*, powodujący całkowity lub częściowy niedobór enzymu w wątrobie i czerwonych krwinkach. Brak arginazy powoduje nadmierne gromadzenie się amoniaku (hiperamonemia) we krwi oraz argininy (hiperarginemia) we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Nieleczone dzieci mogą wykazywać drgawki, spastyczność, niski wzrost i niepełnosprawność intelektualną.
- niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) – powodowany mutacją zlokalizowaną w genie *NAGS* (17q21.31). Produkt NAGS, N-acetyloglutaminian (NAG) jest allosterycznym aktywatorem CPS1. Niedobór NAGS może być wtórny – wynikający z zaburzeń związanych z metabolizmem kwasów organicznych, wadami metabolizmu kwasów tłuszczowych lub leczenia kwasem walproinowym;
- zespół hiperornitynemia, hiperamonemia, homocytrulinemia (zespół HHH) – powodowany mutacjami w genie *SLC25A15* (13q14), kodującym mitochondrialny transporter ornityny 1 (ORNT1), który jest kluczowy w transporcie ornityny przez błonę mitochondrialną, syntezie białek mitochondrialnych, metabolizmie argininy i lizyny oraz syntezie poliamin. Całkowity lub częściowy niedobór powoduje hiperornitynemię, hiperamonemię i homocytrullinurię. U pacjentów z całkowitym niedoborem ORNT1 ciężka hiperamonemia występuje w okresie noworodkowym, natomiast u chorych z częściowym niedoborem pojawia się później (od okresu niemowlęctwa do dorosłości).

Poza niedoborem OTC, który jest chorobą sprzężoną z płcią, wszystkie zaburzenia cyklu mocznikowego są dziedziczone autosomalnie recesywnie.

[Źródło: OT.4311.26.2020, Lipiński 2021]

Schemat cyklu mocznikowego, wraz z miejscem poszczególnych zaburzeń przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat cyklu mocznikowego (Kenneson 2020)

## Epidemiologia

Częstość występowania hiperamonemii szacuje się na 1:35 000 – 1:69 000 żywych urodzeń. Częstość występowania poszczególnych niedoborów szacuje się na:

- acyduria argininobursztynianowa (ALS) – 1:70 000 – 1:218 000 na świecie;
- niedobór syntazy argininobursztynianowej (ASS) – 1:57 000 urodzeń;
- niedobór cytrynu (cytrulinemia typu 2) – 1:100 000 żywych urodzeń w Japonii;
- niedobór syntazy 1 karbamoilofosforanowej (CPS1) – 1:526 000 – 1:1 300 000 żywych urodzeń;
- niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC) – 1:50 000 – 1:113 000 żywych urodzeń;
- niedobór arginazy 1 (ARG1) – ok. 1:300 000 – 1:1 000 000;
- niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) – choroba ultra rzadka, do 2020 roku opisano ok.100 przypadków, częstotliwość szacuje się na mniej niż 1:2 000 000<sup>1</sup>
- zespół HHH – dotychczas (dane do roku 2019) w literaturze opisano około 100 przypadków, jednak w Kanadzie, w północnym Saskatchewan częstość występowania w lokalnej populacji szacuje się na 1:1 550 żywych urodzeń, ze względu na efekt założyciela.

[Źródło: OT.4311.16.2020, <https://omim.org/entry/603471> (data dostępu: 08.11.2021 r.)]

## Objawy kliniczne

Objawy kliniczne w zaburzeniach cyklu mocznikowego mogą mieć przebieg ostry, przewlekły i występować z przerwami, o różnym nasileniu od lekkich, ustępujących samoistnie do bardzo ciężkich. Mogą pojawić się

<sup>1</sup> Kenneson A, Singh RH. Presentation and management of N-acetylglutamate synthase deficiency: a review of the literature. Orphanet J Rare Dis. 2020 Oct 9;15(1):279. doi: 10.1186/s13023-020-01560-z. PMID: 33036647; PMCID: PMC7545900.



w każdym wieku, choć najczęściej ma to miejsce w okresie noworodkowym. Charakterystycznym objawem jest przełom hiperamonemiczny, do którego dochodzi podczas silnego dla organizmu stresu (np. poród, epizody kataboliczne, przeciążenie białkami, przyjęcie niektórych leków).

Większość objawów jest niespecyficzna i obejmuje w przypadkach (wyróżniono najczęstsze):

- ostrych: **zaburzenia świadomości (od letargu i senności do śpiączki) zbliżone do objawów zapalenia mózgu lub zatrucia narkotykami; ostrą encefalopatię; napady drgawek i ataksja** (często przy zaburzeniach świadomości); epizody udaropodobne; przemijająca utrata wzroku; **wymioty i brak apetytu**; niewydolność wątroby, koagulopatia (szczególnie w niedoborze OTC i zespole HHH); **niewydolność wielonarządowa; niewydolność krążenia obwodowego; objawy psychiatryczne (omamy, paranoja, zmiany emocjonalne lub osobowości); „psychoza poporodowa”; u noworodków: obraz kliniczny podobny do posocznicy, labilność temperatury, niewydolność oddechowa, hiperwentylacja;**
- przewlekłych: **dezorientacja, letarg, zawroty głowy; bóle głowy, migreny, drżenie, ataksja, dysartia (zaburzenia wymowy), asteriksje (obustronne drżenie / trzępotanie dłoni u dorosłych); trudności w uczeniu się, zaburzenia poznawcze;** padaczka; płasawica, porażenie mózgowe; przedłużająca się korowa utrata wzroku; postępująca diplegia spastyczna lub porażenie cztero kończynowe rozpoczynające się w dzieciństwie (opisane w niedoborze ARG1 i zespole HHH); **niechęć do spożywania białka, samodzielnie wybierana dieta niskobiałkowa; nawracający ból brzucha, wymioty; nieprawidłowy rozwój; powiększona wątroba, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych; objawy psychiatryczne: nadpobudliwość, zmiany nastroju, zmiany w zachowaniu, agresja;** skłonność do samookaleczenia; objawy podobne do autyzmu; delikatne włosy (głównie w niedoborze ASL); zapalenie skóry; **epizodyczny charakter objawów;** specyficzny fenotyp neuropsychologiczny u heterozygot płci żeńskiej w niedoborze OTC.

Do potencjalnych wyzwalaczy przełomów hiperamonemicznych zalicza się: poród (dla dziecka), okres poporodowy (dla matki, szczególnie u kobiet z niedoborem OTC), infekcje, gorączkę, wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego lub wewnętrzne, obniżone spożycie energii lub białek (np. głodzenie podczas przygotowania do operacji), zabiegi w znieczuleniu ogólnym, długotrwałe lub intensywne ćwiczenia fizyczne, nietypowe (wysokie) obciążenie białkiem (np. podczas grillowania, przy żywieniu pozajelitowym) oraz stosowanie chemioterapii, dużych dawek glikokortykosteroidów, leków takich jak: walproinian, L-asparaginaza/pegaspargaza, topiramata, karbamazepina, fenobarbiton, fenytoina, prymidon, furosemid, hydrochlorotiazyd i salicylany.

[Źródło: OT.4311.16.2020]

## Leczenie

Celem jest utrzymywanie normalnego stężenia amoniaku we krwi. Leczenie polega na stosowaniu diety niskobiałkowej (ograniczającej podaż naturalnego białka i uzupełnianej wskazanymi aminokwasami) oraz, w zależności od konkretnego schorzenia, suplementacja i farmakoterapia. Pacjenci powinni być pod stałą, specjalistyczną opieką lekarzy i dietetyków oraz regularnie monitorować stężenie amoniaku we krwi (dodatkowo innych parametrów, charakterystycznych dla choroby). W okresach stresu dla organizmu (ciąża, zabieg chirurgiczny, inne choroby, zakażenia, itp.) należy wdrożyć postępowanie awaryjne oparte o wysokoenergetyczne napoje/wlewy dożylnie (najczęściej roztwory węglowodanów), w celu odwrócenia katabolizmu i uniknięcia ciężkich powikłań. Możliwe jest również dodanie tłuszczu, elektrolitów i insuliny oraz stosowanie tzw. wymiataczy azotu (np. benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, glicerol). Jeżeli nie uda się opanować hiperamonemii w taki sposób lub dojdzie do śpiączki hiperamonemicznej, niezbędne jest przeprowadzenie hemodializy lub hemofiltracji. Należy zachować szczególną ostrożność w celu zmniejszenia ryzyka uszkodzenia neurologicznego (obserwacja EEG i, jeśli to konieczne, leczenie napadów). W niektórych przypadkach konieczne jest przeszczepienie wątroby, co wspiera ograniczenie hiperamonemii, ale nie odwraca powikłań neurologicznych, jeśli już do nich doszło.

Szczególne wskazania:

- acyduria argininobursztynianowa (ALS) – suplementacja argininy, nadciśnienie tętnicze można leczyć, uzupełniając niedobór tlenu azotu;
- niedobór syntazy argininobursztynianowej (ASS) – alternatywnym sposobem usuwania azotu może być arginina, wskazana kontrola ciśnienia wewnątrzczaszkowego;
- niedobór cytryny (cytrulinemia typu 2) – postępowanie lecznicze obejmuje:
  - postępowanie dietetyczne – dieta ubowęglowodanowa, oparta na białkach i tłuszczu,
  - leczenie farmakologiczne – suplementacja arginina, która ma na celu usprawnienie działania detoksykacyjnego cyklu mocznikowego,

- o przeszczepienie wątroby – jedyna metoda pozwalająca na wyleczenie (w przypadkach niepoddających się leczeniu zachowawczemu);
- niedobór syntazy 1 karbamoilofosforanowej (CPS1) – suplementacja cytruliny i argininy, należy unikać kwasu walproinowego;
- niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC) – należy unikać walproinianu i haloperydolu;
- niedobór arginazy 1 (ARG1) – wykluczyć z diety argininę, napady leczy się fenobarbitalem lub karbamazepiną, należy unikać kwasu walproinowego;
- niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) – codzienne podawanie N-karbamilo-L-glutaminianu (NCLG, kwas kargluminowy), strukturalnego analogu NAG, który aktywuje CPS1;
- zespół HHH – suplementacja cytruliny lub argininy.

[Źródło: OT.4311.16.2020, Lipiński 2021]

### Rokowanie

Rokowanie zależy od ciężkości choroby i typu zaburzenia, ale raczej jest niekorzystne. Wczesna diagnoza, odpowiednie prowadzenie i leczenie epizodów hiperamonemii pozwalają uniknąć powikłań. Mimo to długotrwałe powikłania (tj. opóźnienie rozwoju, zaburzenia neurologiczne, choroby wątroby) są dość częste i mają negatywny wpływ na jakość i długość życia.

[Źródło: OT.4311.16.2020]

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Analicy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej.

W poniżej tabeli przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych oraz źródła informacji

**Tabela 1. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów wg ekspertów klinicznych**

Typ zaburzenia/Ekspert	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, prof. IMID		Mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska – Seliga (dietetyk metaboliczny)	
	Liczba chorych	Czy oceniany śsspż może być przeznaczony do stosowania w danej grupie pacjentów? Jeśli TAK - Odsetek osób, u których mógłby być stosowany po objęciu refundacją.	Liczba chorych	Czy oceniany śsspż może być przeznaczony do stosowania w danej grupie pacjentów? Jeśli TAK - Odsetek osób, u których mógłby być stosowany po objęciu refundacją.
<b>Hiperamonemia związana z zaburzeniem cyklu mocznikowego łącznie, w tym:</b>				
• deficyt syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS)	Obecnie: 2 Nowych zachorowań rocznie: 0-1	TAK - 80-100%	Brak informacji	-
• deficyt syntazy karbamoilofosforanu 1 (CPS1)	Obecnie: 1 Nowych zachorowań rocznie: 0-1	TAK - 80-100%	Obecnie: 5 (w tym 1 po przeszczepie wątroby) Nowych zachorowań rocznie: <1	TAK – 100%
• deficyt transkarnamylazy ornitynowej (OTC)	Obecnie: ok. 50 Nowych zachorowań rocznie: 0-4	TAK - 80-100%	Obecnie: 20 (w tym 4 po przeszczepie wątroby) Nowych zachorowań rocznie: 1-2	TAK – 100%
• niedobór syntetazy arginobursztynianu (Cytrulinemia typu I)	Obecnie: ok. 20 Nowych zachorowań rocznie: 1-4	TAK - 80-100%	Obecnie: 4 Nowych zachorowań rocznie: <1	TAK – 100%
• niedobór liazy argininobursztynianowej (ASL)	Obecnie: ok. 10 Nowych zachorowań rocznie: 0-2	TAK - 80-100%	Obecnie: 5 Nowych zachorowań rocznie: <1	TAK – 100%
• niedobór arginazy (arginemia)	Obecnie: 0 Nowych zachorowań rocznie: 0-1	TAK - 80-100%	Brak informacji	-
• deficyt translokazy ornitynowej (mutacje)	Obecnie: 0	TAK - 80-100%	Brak informacji	-

genu SLC25A15, zespół HHH)	Nowych zachorowań rocznie: 0-1			
• mutacje genu SLC25A13 (Cytrulinemia typu 2)	Obecnie: 2 Nowych zachorowań rocznie: 0-1	TAK - 80-100%	Obecnie: 1 Nowych zachorowań rocznie: <1	NIE
Pozostałe zaburzenia wrodzone związane z hiperamonemią*	Obecnie: brak danych Nowych zachorowań rocznie: brak danych	TAK - 30-50%	LPI – obecnie: 2; nowych zachorowań na rok: <1 HI/HA – obecnie: 1; nowych zachorowań na rok: <1	LPI: TAK – 100% HI/HA: NIE
Hiperamonemia wtórna**, w tym: hiperamonemia indukowana stosowaniem leków (np. kwas walproinowy, topiramet)	Obecnie: brak danych Nowych zachorowań rocznie: brak danych	NIE	Brak informacji	-
* w szczególności: lizynuryczna nietolerancja białka (LPI), niedobór: karboksylazy pirogronianowej (typ B), hiperornitynemii (zanik girlandowaty siatkówki i naczyńówek), zespół hiperinsulizm-hiperamonemia (HI/HA) itp. ** wywołana poprzez m.in. choroby wątroby, otwarty przewód żylny, krwawienia w przewodzie pokarmowym, stosowanie leków, anoreksję itd.				

Źródło danych: oszacowania własne ekspertów

Zgodnie z przedstawionymi przez ekspertów oszacowaniami, populacja dotycząca hiperamonemii pierwotnej stanowi niewielką grupę pacjentów (38 i 85 zdiagnozowanych zaburzeń), biorąc pod uwagę możliwość stwierdzenia u jednego pacjenta kilku zaburzeń cyklu mocznikowego jednocześnie, liczebność grupy docelowej nie powinna przekraczać 100 osób, maksymalnie 15 nowych przypadków rocznie.

Eksperti wskazali możliwość stosowania ocenianego śsspż w przypadku większości zaburzeń cyklu mocznikowego. W niejednoznaczny sposób oceniono natomiast możliwość stosowania EAA u pacjentów z cytrulinemią typu 2 oraz w pozostałych zaburzeniach wrodzonych związanych z hiperamonemią, co potwierdza dużą heterogeniczność stanów związanych z analizowanym wskazaniem.

W ramach przesłanych dokumentów nie przedstawiono opinii dotyczącej wskazania hiperamonemia wtórna, w związku z tym nie jest możliwe przeprowadzenie wnioskowania w zakresie tej populacji.

## 4. Interwencja oceniana

### Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt EAA Supplement nie jest zarejestrowany jako lek przez EMA na terenie Unii Europejskiej, natomiast jest dostępny w niektórych krajach jako środek dietetyczny specjalnego przeznaczenia żywieniowego (w Polsce niedostępny w sprzedaży).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące ocenianej technologii na podstawie ulotki EAA Supplement.

**Tabela 2. Informacje dotyczące EAA Supplement**

<b>Nazwa produktu (substancja czynna)*</b>	EAA Supplement		
<b>Skład ilościowy*</b>	saszetki 12,5 g		
<b>Postać farmaceutyczna*</b>	proszek		
<b>Producent**</b>	Vitaflor USA, LLC		
<b>Zarejestrowane wskazania**</b>	Przeznaczony do postępowania dietetycznego w zaburzeniach cyklu mocznikowego (UCD) i innych zaburzeniach metabolizmu białek, przy których wskazane są aminokwasy egzogenne. Preparat przeznaczony jest dla pacjentów od 3. roku życia.		
<b>Dawkowanie**</b>	Dawkowanie jest ustalane przez lekarza lub dietetyka i zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.		
<b>Zawartość składników odżywczych**</b>	Mieszanka aminokwasów egzogennych uzupełniona witaminami i minerałami.		
		<b>Zawartość składników odżywczych w 100 g</b>	<b>Zawartość składników odżywczych w 1 saszetce (12,5 g)</b>
	<b>Kaloryczność (kcal)</b>	288	36
	<b>Ekwiwalent białka (g)</b>	40	5,0
	<b>Cukry (g)</b>	31,8	4,0
	<b>Węglowodany (g)</b>	24	3,0
	<b>Tłuszcze (g) w tym tłuszcze nasycone</b>	0,1 0	0 0
<b>Ważne informacje**</b>	<p>Każda saszetka 12,5 g produktu EAA Supplement stanowi równowartość 5 g białka.</p> <p>Do stosowania wyłącznie przez pacjentów z potwierdzonymi zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) lub innymi zaburzeniami metabolizmu białek pod ścisłym nadzorem lekarza.</p> <p>Nie stosować dożylnie.</p> <p>Wyłącznie do stosowania dojelitowego.</p> <p>Nie stosować jako jedyne źródło pożywienia.</p>		
<b>Podmiot odpowiedzialny**</b>	<p>Vitaflor USA, LLC.</p> <p>1007 US Highway 202/206,</p> <p>Building JR-2,</p> <p>Bridgewater, NJ 08807</p> <p>USA</p>		
*informacje na podstawie zlecenia MZ			
**informacje zawarte w ulotce			

#### **4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z interwencją ocenianą**

Śsspż EAA Supplement był przedmiotem oceny Agencji w 2013 roku w węższym wskazaniu, tj. hiperamonemia pierwotna (nr raportu: AOTM-RK-12/13). Zarówno stanowisko RP jak i rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne (odpowiednio SRP 193/2013, RPA 124/2013).

Dodatkowo, z informacji zawartych w zleceniu MZ wynika, że produkt EAA Supplement był refundowany w ramach importu docelowego we wskazaniu hiperamonemia. Minister Zdrowia wydał w 2020 roku 8 zgód dla 6 pacjentów (razem 40 opakowań) na łączną kwotę 46 034,40 zł.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała 2 opinie ekspertów dotyczące stosowania śsspż EAA Supplement.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych. Otrzymane odpowiedzi ekspertów przedstawiono w poniższej tabeli

**Tabela 3. Opinie ekspertów dotyczące finansowania EAA Supplement we wskazaniu hiperamonemia**

Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<b>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, prof. IMID (Konsultant Krajowy w/dz pediatrii metabolicznej)</b>		
Nie wskazano	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Pacjenci z hiperamonemią pierwotną, u których trudno jest skomponować optymalną dietę lub którzy nie przestrzegają zaleceń dietyka.” [skorzystają bardziej na refundacji śsspż – kom. Analityka]</li> </ul>	-
<b>Mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska – Seliga (dietetyk metaboliczny)</b>		
Nie wskazano	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Dostępność do refundacji” [poprawiłaby sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu – kom. Analityka].</li> <li>„Preparat można przyjąć w małej objętości płynu; pacjenci, dla których ilość wypijanego płynu ma znaczenie skorzystają z tego preparatu”</li> </ul>	-

Ekspertki, jako efekty końcowe związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie, wskazały:

- w przypadku hiperamonemia pierwotnej związanej z zaburzeniami cyklu mocznikowego: przeżycie;
- w przypadku pozostałych zaburzeń wrodzonych: redukcję liczby i ciężkości dekompensacji metabolicznych, ograniczenie wystąpienia upośledzenia umysłowego. Prof. Sykut-Cegielska zajęła tożsame stanowisko dla wskazania hiperamonemia wtórna.

**Tabela 4. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu hiperamonemia według opinii ekspertów klinicznych**

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
<b>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, prof. IMID</b>			
Dialamine – ok. 80%, stosowane w przypadku wrodzonych zaburzeń cyklu mocznikowego, z wyjątkiem arginemii, zespołu HHH i pozostałych wrodzonych zaburzeniach związanych z hiperamonemią,	Djalamine	-	Jako preparat niezawierający witamin i związków mineralnych prawdopodobnie będzie zastąpiony w większości przypadków przez preparat EAA, ale dla pacjentów w wieku 6 miesięcy życia – 3 rok życia będzie stosowany preparat Dialamine.
<b>Mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska – Seliga (dietetyk metaboliczny)</b>			
<b>NAGS:</b> - brak informacji	-	-	-
<b>CPS1:</b>			
• dieta niskobiałkowa:	Nie	Tak	Tak
• suplementacja preparatu aminokwasowego	Nie		Tak
• Suplementacja poszczególnych aminokwasów (arginina, cytrulina.	Nie		Tak
• Leki (np. benzoesan sodu)	Nie	zależy od stosowanego leku – najtańszy benzoesan	Tak
<b>OTC</b>			
• Dieta niskobiałkowa	Nie	Tak	Tak

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplementacja preparatu aminokwasowego</li> <li>• Suplementacja pojedynczych aminokwasów (arginina, cytrulina)</li> <li>• Leki (np. benzoesan sodu)</li> </ul>	Nie		Tak
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplementacja pojedynczych aminokwasów (arginina, cytrulina)</li> <li>• Leki (np. benzoesan sodu)</li> </ul>	Nie		Tak
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki (np. benzoesan sodu)</li> </ul>	Nie	zależy od stosowanego leku – najtańszy benzoesan	Tak
<b>Cytrulinemia typu 1</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta niskobiałkowa</li> <li>• Suplementacja preparatu aminokwasowego</li> <li>• Leki (np. benzoesan sodu)</li> </ul>	Nie	Tak	Tak
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplementacja preparatu aminokwasowego</li> <li>• Leki (np. benzoesan sodu)</li> </ul>	Nie		Tak
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki (np. benzoesan sodu)</li> </ul>	Nie	zależy od stosowanego leku – najtańszy benzoesan	Tak
<b>ASL</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta niskobiałkowa</li> <li>• Suplementacja preparatu aminokwasowego</li> <li>• Suplementacja pojedynczych aminokwasów (arginina)</li> </ul>	Nie	Tak	Tak
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplementacja preparatu aminokwasowego</li> <li>• Suplementacja pojedynczych aminokwasów (arginina)</li> </ul>	Nie		Tak
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplementacja pojedynczych aminokwasów (arginina)</li> </ul>	Nie		Tak
<b>Arginemia – brak informacji</b>	-	-	-
<b>HHH – brak informacji</b>	-	-	-
<b>Cytrulinemia typu 2</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta niskowęglowodanowa z dodatkiem MCT</li> <li>• Suplementacja argininy</li> </ul>	Nie		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplementacja argininy</li> </ul>	Nie		
<b>Pozostałe zaburzenia wrodzone związane z hiperamonemią:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LPI – dieta niskobiałkowa</li> <li>• LPI – Suplementacja preparatu aminokwasowego</li> <li>• LPI – Suplementacja pojedynczych aminokwasów</li> <li>• Leki (np. benzoesan sodu)</li> </ul>	Nie	Nie	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LPI – Suplementacja preparatu aminokwasowego</li> <li>• LPI – Suplementacja pojedynczych aminokwasów</li> </ul>	Nie		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LPI – Suplementacja pojedynczych aminokwasów</li> <li>• Leki (np. benzoesan sodu)</li> </ul>	Nie	zależy od stosowanego leku – najtańszy benzoesan	Tak
<b>Hiperamonemia wtórna</b>	-	-	-

### Podsumowanie

Ekspertki w swoich opiniach wskazały na konieczność stosowania zindywidualizowanych schematów dietetycznych zawierających EAA oraz ułatwienie dostępu pacjentów do suplementów niezbędnych aminokwasów m. in. poprzez ułatwienie procedury ścieżki refundacyjnej w ramach importu docelowego, a także wskazały na konieczność szerszego dostępu do leczenia stanów nagłych.

## 6. Rekomendacje

### 6.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 20.10.2021 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie informacji o wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania EAA w terapii hiperamonemii.

Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci (PTŻKD): <http://www.ptzkd.org/new/standardy-i-zalecenia/>
  - Polskiego Towarzystwa Dietetyki (PTD): <https://ptd.org.pl>
- ogónoeuropejskie:
  - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
  - The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) <http://www.espgan.org/guidelines/gastroenterology/>
- światowe:
  - The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) [http://www.nutritioncare.org/Guidelines\\_and\\_Clinical\\_Resources/Clinical\\_Guidelines/](http://www.nutritioncare.org/Guidelines_and_Clinical_Resources/Clinical_Guidelines/)
  - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *guidelines / treatment, hyperammonemia, EAA, urea cycle disorders*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje. Zalecenia w przypadku wystąpienia hiperamonemii rekomendują zastosowanie diety niskobiałkowej, leków obniżających poziom azotu w cyklu mocznikowym, tj. benzoesu sodu i/lub fenylomałanu, suplementacji argininy i/lub cytruliny, suplementacji EAA. Suplementacja EAA jest konieczna, gdy tolerancja na białka pochodzące z żywności jest zbyt niska. Stosowanie EAA powinno zapewnić od 20% do 30% całkowitego spożycia białka.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>Häberle 2019 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p>	<p><u>Postępowanie dietetyczne w przypadku ostrej hiperamonemii:</u> W leczeniu ostrej hiperamonemii wysoce zalecane jest osiągnięcie i utrzymanie anabolizmu poprzez podawanie dużych dawek glukozy (± insuliny) z odpowiednimi elektrolitami (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>). Należy dodać tłuszcze jak najszybciej po wykluczeniu zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych. Przerwa w podawaniu białka/aminokwasów/EAA nie powinna przekraczać 24-48 h (poziom dowodów: średni, rekomendacja: o krytycznym znaczeniu).</p> <p><u>Długoterminowe postępowanie z UCDS (urea cycle disorders)</u> Celem powinno być utrzymanie stabilnej kontroli metabolicznej, aby wyeliminować przewlekłe powikłania, uzyskać normalny rozwój i wzrost. W tym celu pacjenci potrzebują kombinacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leków zwiększających usuwanie azotu,</li> <li>• diety niskobiałkowej,</li> <li>• suplementacji argininy i/lub cytruliny,</li> <li>• uzupełnienia niezbędnych składników odżywczych takich jak witaminy i minerały,</li> <li>• suplementacji EAA (niektórzy pacjenci),</li> <li>• awaryjnego schematu leczenia chorób współistniejących.</li> </ul> <p><u>Suplementacja EAA</u> Suplementacja EAA jest niezbędna, gdy tolerancja białka jest zbyt mała, aby zapewnić adekwatną ilość spożywanego EAA z naturalnej żywności. Jeśli EAA są niezbędne, rozsądne podejście polega na zapewnieniu od 20% do 30% całkowitego spożycia białka (poziom dowodów: średni, rekomendacja: o krytycznym znaczeniu).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> Wysoki (++++) Średni (+++)</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>Niski (++)</i>  <i>Bardzo niski (+)</i>  <i>Siła rekomendacji – zgodnie z punktacją z głosowania podczas panelu (skala 1-9):</i>  <i>o krytycznym znaczeniu: 9-7</i>  <i>istotna: 6-4</i>  <i>mało istotna: 3-1</i></p>
<p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 (Polska)</b>  <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stałe utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej.</li> <li>• Ograniczenie podaży białka do dolnych granic zalecanych np. przez WHO, przy czym powinno to być białko naturalne zawierające ok. 50% aminokwasów niezbędnych. W razie niepowodzenia można zastąpić połowę białka naturalnego mieszaniną aminokwasów niezbędnych, np. Cyclinex-1 (Abbott), Cyclinex-2 (Abbott), EAA suplement (VitaFlo), Essential Aminoacid Mix (Nutricia), WND-1 (Mead Johnson), WND-2 (Mead Johnson).</li> <li>• Podawanie argininy w dawkach zależnych od defektu: 100–200 mg/kg/dobę w syntetaza karbamylu fosforanowa/transkarbamylaza ornitynowa lub 600 mg/kg/dobę w liaza arginino-bursztynianowa/syntaza arginino-bursztynianowa.</li> <li>• Usuwanie nadmiaru amoniaku benzoatesem sodu: 250–400 mg/kg/dobę lub fenylomaślanem sodu: 250–500 mg/kg/dobę.</li> <li>• Można rozważyć laktulozę jako wiążącą i usuwającą amoniak powstający w jelitach.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p><b>Clinical Paediatric Dietetics 2015 (Wielka Brytania)</b>  <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Celem leczenia jest ograniczenie stężenia amoniaku, zapobieganie hiperamonemii i powikłaniom neurologicznym po przez stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diety niskobiałkowej,</li> <li>• leków obniżających poziom azotu w cyklu mocznikowym, tj. benzoesanu sodu lub fenylomaślanu. Oba mogą być podawane doustnie lub dożylnie, w dawce od 250 mg/kg/dobę. Większe dawki mogą być stosowane tymczasowo podczas epizodów ostrej hiperamonemii),</li> <li>• odpowiedniego poboru energii, w celu zmniejszenia produkcji azotu z katabolizmu,</li> <li>• suplementacji argininy w dawce 100–200 mg/kg/dobę (i/lub cytruliny),</li> <li>• suplementacji EAA.</li> </ul> <p>Dla niektórych dzieci suplementy EAA są rutynowo włączane jako część całkowitego spożycia białka. Dawkowanie EAA różni się w zależności od kraju/regionu zapewniając 0%–90% całkowitego spożycia białka. W sytuacji, gdy tolerancja na białko pochodzenia naturalnego jest zbyt niska, europejskie wytyczne, zalecają, aby suplementy EAA zapewniały 20%-30% całkowitego spożycie białka, co pozwoli osiągnąć normalny wzrost i stabilność metaboliczną.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p><b>AWMF 2018 (Europa)</b></p>	<p><u>Postępowanie w ostrej hiperamonemii:</u>  Wszyscy pacjenci w ostrej hiperamonemii powinni zostać niezwłocznie przeniesieni do specjalistycznego ośrodka po uprzednim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zatrzymaniu spożycia białka,</li> <li>• rozpoczęciu przyjmowania glukozy i.v.,</li> <li>• rozpoczęciu leczenia pierwszego rzutu (glukoza i.v., arginina (± cytrulina) benzoesan sodu lub fenylomaślan sodu/kwas fenyllooctowy),</li> <li>• pobraniu osocza i moczu do celów diagnostycznych bez odkładania rozpoczęcia leczenia.</li> </ul> <p>AWMF w leczeniu ostrej hiperamonemii rekomenduje utrzymywanie anabolizmu poprzez dostarczanie dużych dawek glukozy ± insuliny. Należy dodać tłuszcze jak najszybciej po wykluczeniu zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych. Przerwa w podawaniu białka/aminokwasów/EAA nie powinna przekraczać 24-48 h (poziom dowodów: średni).</p> <p><u>Długoterminowe postępowanie z UCDS (urea cycle disorders)</u>  Celem powinno być utrzymanie stabilnej kontroli metabolicznej, aby wyeliminować przewlekłe powikłania, uzyskać normalny rozwój i wzrost. W tym celu pacjenci potrzebują kombinacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leków zwiększających usuwanie azotu,</li> <li>• diety niskobiałkowej,</li> <li>• suplementacji argininy i/lub cytruliny,</li> <li>• uzupełnienia niezbędnych składników odżywczych takich jak witaminy i minerały,</li> <li>• suplementacji EAA (niektórzy pacjenci),</li> <li>• awaryjnego schematu leczenia chorób współistniejących.</li> </ul> <p>Ograniczenie spożywania naturalnego białka wymaga starannego planowania i monitorowania w celu spełnienia indywidualnych wymagań dla prawidłowego wzrostu i rozwoju oraz obowiązkowej straty azotu, przy</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	zachowaniu stabilności metabolicznej. Należy zapobiegać niedożywieniu, niedoborowi aminokwasów niezbędnych i niestabilności metabolicznej. AWMF rekomenduje suplementację EAA, w szczególności rozgałęzionych aminokwasów (BCAA), jeśli tolerancja na białka pochodzenia naturalnego jest bardzo niska i/lub pacjent otrzymuje fenylomaślan (poziom dowodów: średni).
<b>Skróty:</b> AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) The Association of the Scientific Medical Societies, UCDS (urea cycle disorders) – zaburzenia cyklu mocznikowego, EAA (Essential Amino Acids) – aminokwasy egzogenne, BCAA (Branched Chain Amino Acids) – aminokwasy egzogenne o rozgałęzionych łańcuchach bocznych.	

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.11.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: EAA, Essential Amino Acids.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania EAA Supplement w leczeniu hiperamonemii.

## 6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania zgody na refundację śsspż EAA Supplement we wskazaniu hiperamonemia.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu hiperamonemii stosuje się dietę niskobiałkową, leki obniżające poziom azotu w cyklu mocznikowym, tj. benzoesan sodu i/lub fenylomaślan, suplementację argininy i/lub cytruliny, suplementację EAA. Suplementacja EAA jest konieczna, gdy tolerancja na białka pochodzące z żywności jest zbyt niska. Stosowanie EAA powinno zapewnić od 20% do 30% całkowitego spożycia białka.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021.82) aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych produktów we wskazaniu hiperamonemia.

Ponadto, ekspertki w swoich opiniach wskazały na konieczność stosowania zindywidualizowanych schematów dietetycznych zawierających EAA.

Wobec powyższego komparator dla EAA Supplement w leczeniu hiperamonemii mógłby stanowić inny preparat zawierający aminokwasy EAA.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Opis metodyki

Dla celów przeglądu systematycznego analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowiących uzupełnienie diety w niezbędne aminokwasy (*essential amino acids*) w zapobieganiu hiperamonemii. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.10.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Tabela 6. Schemat PICO(S)**

Elementy PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z hiperamonemią: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotną, indukowaną zaburzeniami cyklu mocznikowego lub innymi wrodzonymi stanami zdrowia;</li> <li>• wtórną.</li> </ul>	Stany niezwiązane z hiperamonemią
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EAA Supplement</li> <li>• środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające niezbędne aminokwasy (<i>essential amino acids</i>)</li> </ul>	Suplementy EAA stosowane w innych schematach (np. jako suplementacja treningowa)
Komparatory	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania suplementów aminokwasów w analizowanej populacji pacjentów.	Dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki ocenianych substancji
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przeglądy systematyczne badań RCT,</li> <li>▪ przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych,</li> <li>▪ randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT),</li> <li>▪ badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>▪ badania obserwacyjne,</li> </ul>	Opisy / serie przypadków

Dodatkowo do oceny włączono publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania, schemat PRISMA oraz odrzucone publikacje pełnotekstowe przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 11.1-11.3 niniejszego opracowania.

### 7.2. Opis włączonych badań

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono publikację Molema 2019, w ramach której przeprowadzono ocenę stosowania suplementacji aminokwasów i kontroli stanu zdrowia u pacjentów z acyduriami organicznymi (OAD) oraz u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD).

Charakterystyka badania została przedstawiona w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Charakterystyka badania włączonego do oceny**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Molema 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Metakids and Erasmus University Medical Center	<u>Typ:</u> Retrospektywne, wielośrodkowe badanie przekrojowe rejestru dla pacjentów z OAD i UCD, (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases ,E-IMD*)  <u>Cel</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porównanie leczenia i suplementacji długoterminowej z wytycznymi</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia</u> Pacjenci ze potwierdzonym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• OAD, w tym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MMA, mut-, mut0, chla, cblB),</li> <li>○ PA,</li> </ul> </li> <li>• UCD, w tym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niedoborem OTC;</li> <li>○ niedoborem CPS1;</li> <li>○ zespołem HHH;</li> <li>○ niedoborem ASS;</li> <li>○ niedoborem ASL.</li> </ul> </li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie aminokwasów w osoczu</li> <li>• Ilość białka zalecana u osób z zaburzeniami OAD i UCD</li> </ul>

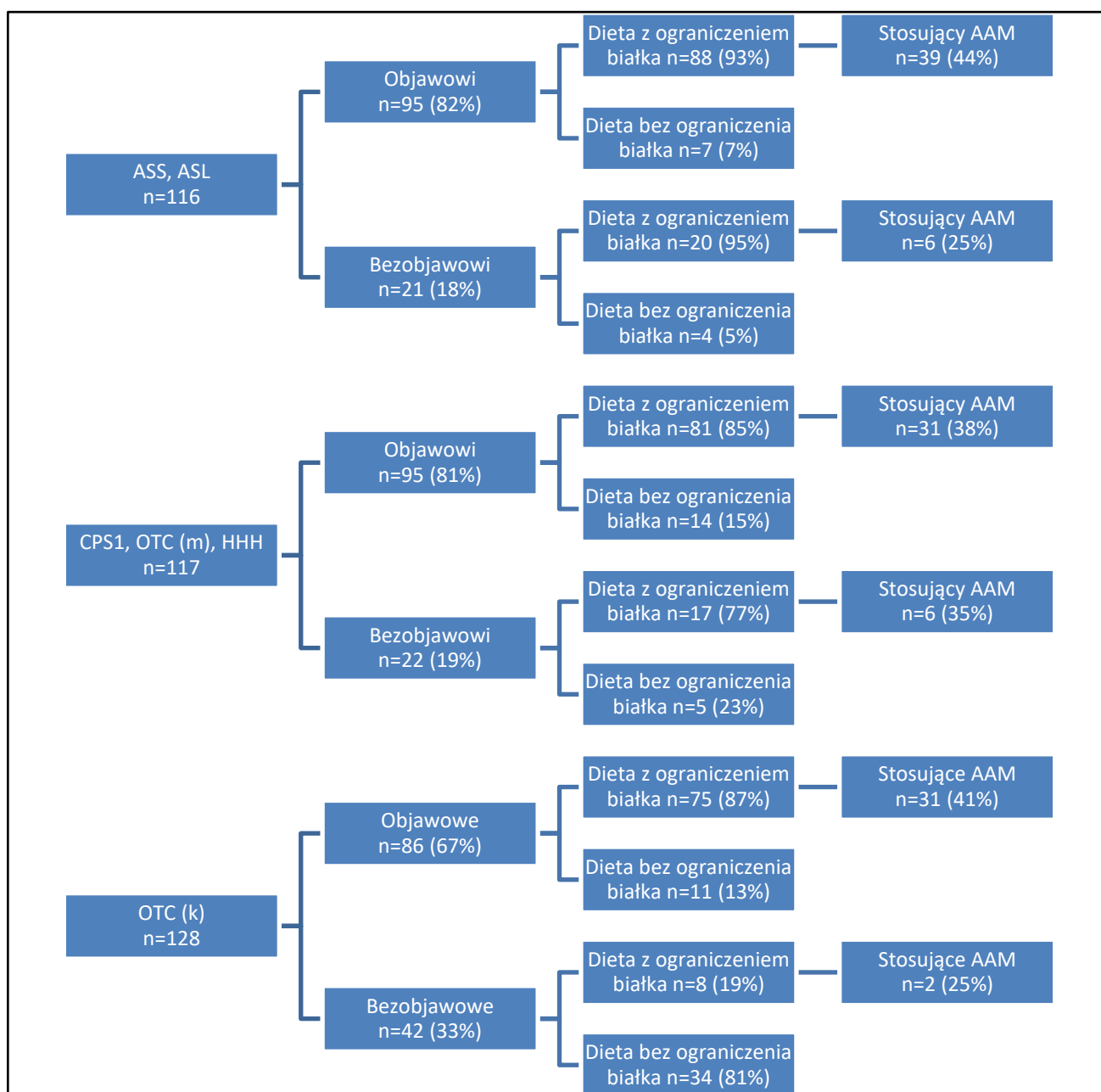
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena poziomu aminokwasów w osoczu u pacjentów otrzymujących leczenie</li> </ul> <p><u>Czas obserwacji</u>            Pacjenci zarejestrowani w bazach między 01.02.2011 i 20.05.2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z niepotwierdzonym OAD lub UCD</li> <li>pacjenci z niesklasyfikowanym typem zaburzenia lub MMA typu chIC i chID;</li> <li>pacjenci po przeszczepie nerki lub wątroby</li> <li>pacjenci z innymi, ciężkimi zaburzeniami (np. z zespołem FAS, Downa, encefalopatią bilirubinową);</li> <li>pacjenci bez informacji o stosowanym leczeniu lub informacji o stanie klinicznym**</li> </ul> <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OAD – 271;</li> <li>UCD – 361.</li> </ul>	
<p>* <a href="https://www.eimd-registry.org">https://www.eimd-registry.org</a></p> <p>** klinicznie objawowych pacjentów zdefiniowano jako przechodzących kryzys metaboliczny lub obciążonych długoterminowymi komplikacjami zdrowotnymi.</p> <p><b>Skróty:</b> OAD – (ang. <i>organic aciduria</i>) acyduria organiczna, MMA – (ang. <i>methylmalonic aciduria</i>) kwasica metylmalonowa, PA – (ang. <i>propionic aciduria</i>) – kwasica propionowa, UCD – (ang. <i>urea-cycle disorder</i>) zaburzenie cyklu mocznikowego, OTC – (ang. <i>ornithine transcarbamylase</i>) transkarbamyłaza ornitynowa, CPS1 – (ang. <i>carbamoyl phosphate synthetase I</i>) syntetaza karbamoilofosforanu 1, HHH – (ang. <i>hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria</i>) - hiperornitynemii-hiperamonemia-homocytrulinuria, ASS – ang. <i>argininosuccinate synthetase</i>) syntetaza argininobursztynianowa, ASL – (ang. <i>argininosuccinate lyase</i>) – liaza argininobursztynianowa, FAS – (ang. <i>Fetal Alcohol Syndrome</i>) alkoholowy zespół płodowy</p>			

Wyniki przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

### 7.3. Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji obciążonej zaburzeniem cyklu mocznikowego (361 pacjentów).

Znacząca większość pacjentów zgłoszonych w rejestrze pochodziła z Europy (łącznie 95%). Mediana wieku podczas pierwszej wizyty zgłoszonej do rejestru wyniosła 9,3 lat (5. i 95. percentyl odpowiednio 0,4 i 35,6) Mediana czasu od diagnozy do pierwszej zarejestrowanej w rejestrze wizyty wyniosła 6,6 lat (5. i 95. percentyl odpowiednio 0,2 i 23,4). Liczebność populacji, w podziale na grupy, przedstawiono na rysunku poniżej.

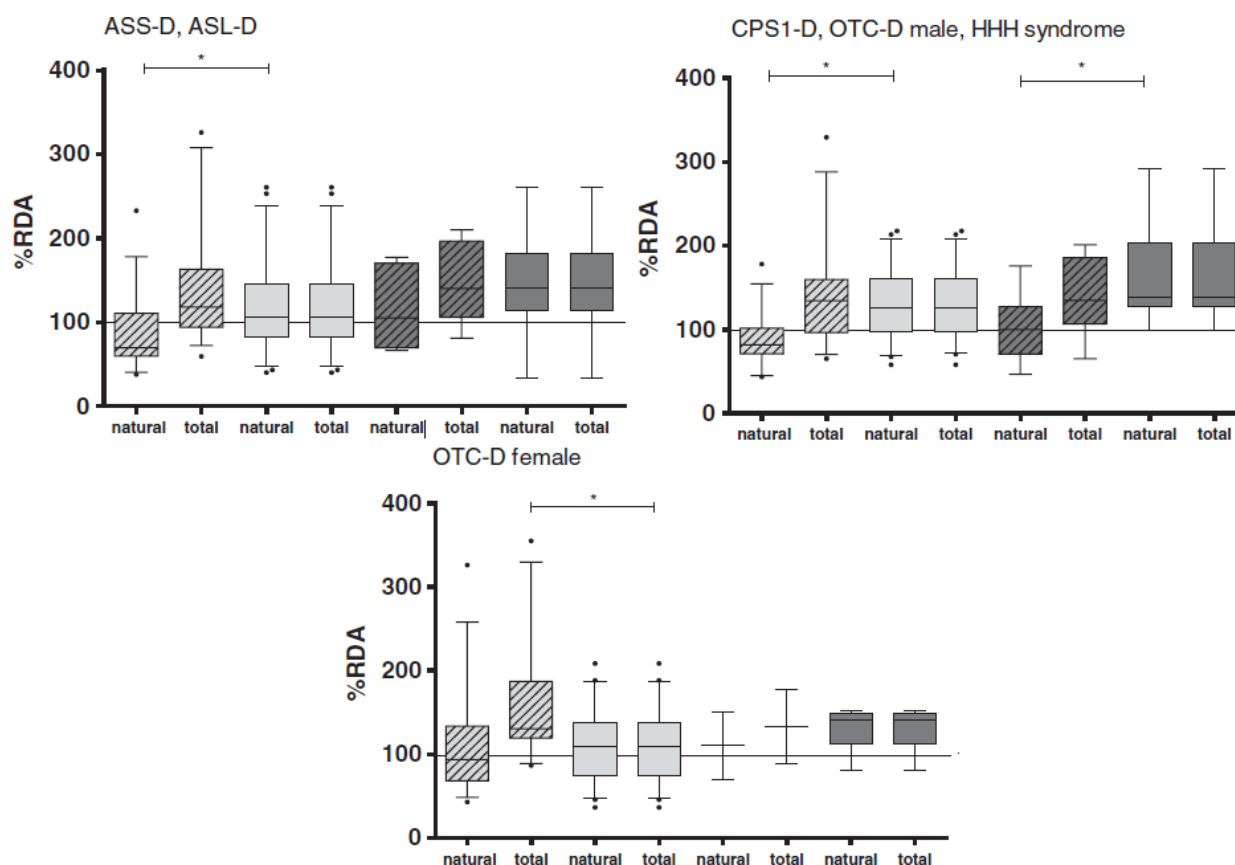


**Rysunek 2** Struktura udziału poszczególnych populacji oraz liczba stosujących suplementy aminokwasów (AAM). Skróty : (m) – mężczyźni, (k) – kobiety. Źródło: opracowanie własne na podstawie Moles 2019.

Spośród 361 pacjentów 80% (n=289) otrzymywało dietę z ograniczeniem spożycia białka. Mediana spożycia białek ze źródeł konwencjonalnych u pacjentów objawowych i bezobjawowych była podobna lub powyżej zalecanego dziennego spożycia (RDA<sup>2</sup>), natomiast w podgrupach stosujących suplementację z zastosowaniem mieszanek zawierających aminokwasy (AAM) zalecano pacjentom wyższe spożycie białek. Część pacjentów otrzymywało zalecenie spożycia <50% RDA lub >200% RDA. Wyniki przedstawiono na rysunku 3.

Wśród 114 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) stosowano 21 różnych mieszanek aminokwasów (AAM) opracowanych dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego dostarczanych przez 5 różnych producentów. Średnia przepisana przez lekarza dawka białka pochodząca z AAM wyniosła 0,28 g/kg/dobę (zakres: 0,04-1,17 g/kg/dobę).

<sup>2</sup> Zalecane dzienne spożycie (ang. *recommended daily allowance*) pokrywa zapotrzebowanie ok. 97,5% zdrowych, prawidłowo odżywionych osób, wartość referencyjna jest zróżnicowana w zależności od kraju vide EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2012. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. EFSA Journal 2012;10(2):2557, 66 pp. [doi:10.2903/j.efsa.2012.2557](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2557)



**Rysunek 3. Zalecane przez lekarzy/dietetyków spożycie białek i użycie mieszanek zawierających aminokwasy (AAM). Szarymi pudełkami opisano pacjentów objawowych, natomiast czarnymi – bezobjawowych. Ukośnymi liniami zaznaczono pacjentów, którzy przyjmowali dodatkowo mieszanki zawierające aminokwasy. Linia horyzontalną oznaczono medianę, punktami = obserwacje odstające natomiast wąsami – zakres od 5 do 95 percentyla.  $p < 0,05$**

W podgrupie pacjentów z UCD (niedobór CPS1, mężczyźni z niedoborem OTC oraz pacjenci z zespołem HHH) z występującymi objawami choroby, pacjenci którzy przyjmowali AAM mieli przepisany przez lekarza niższy zalecany poziom spożycia naturalnego białka (% zalecanego dziennego spożycia białka, RDA) niż pacjenci niestosujący AAM. Ponadto u pacjentów z UCD (CPS1, mężczyźni z OTC oraz pacjenci z zespołem HHH) z występującymi objawami choroby przepisany przez lekarza poziom naturalnego białka był poniżej RDA. Suplementację pojedynczymi aminokwasami rozgałęzionymi (L-walina i/lub L-izoleucyna) stosowano jedynie u 3% (11 spośród 361) pacjentów, a spośród tych 11 pacjentów, 3 chorych dodatkowo otrzymywało mieszankę aminokwasów.

Średnio, ilość przepisanej przez lekarza syntetycznego białka w podgrupie pacjentów z niedoborem CPS1, mężczyzn z niedoborem OTC i pacjentów z zespołem HHH stanowiła 32% całkowitej ilości przepisanej białka (SD  $\pm 11,7$ ), a u kobiet z niedoborem OTC 28% (SD  $\pm 14,2$ ).

Zaobserwowano duże różnice pomiędzy poszczególnymi krajami w zakresie ilości przepisywanego białka. W Polsce stwierdzono wysoki odsetek przepisywanego białka naturalnego (mediana wyniosła 147% całkowitego zalecanego dziennego spożycia białka, podczas gdy mediana dla wszystkich badanych krajów wyniosła 106% zalecanego dziennego spożycia). Mediana ilości przepisanej białka syntetycznego w Polsce stanowiła 14% całkowitego przepisanej białka i była najniższa spośród wszystkich ocenianych krajów (mediana dla wszystkich krajów wyniosła 32% całkowitego przepisanej białka).

### Stężenie aminokwasów w osoczu

U 277 (76%) spośród 361 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego raportowano stężenie aminokwasów rozgałęzionych. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na brak IS różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących mieszankę aminokwasów (AAM) oraz niestosujących AAM, niezależnie od rozpoznanej jednostki chorobowej, w zakresie stężenia rozgałęzionych aminokwasów w osoczu (L-walina, L-izoleucyna, L-leucyna, L-arginina) w podgrupach pacjentów z UCD (podgrupa kobiet z niedoborem OTC, podgrupa mężczyzn z niedoborem OTC + pacjenci niedoborem CPS1 + pacjenci z zespołem HHH).

Analiza regresji liniowej wykonana dla ogółu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego wykazała, że stężenie L-waliny, L-izoleucyny i L-leucyny w osoczu było związane z zastosowanym leczeniem fenylomaślanem sodu oraz wiekiem pacjenta podczas badania.

Stosunek aminokwasów (L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina) w osoczu u ogółu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w badaniu wyniósł 1:1,7:3,7 (wartość referencyjna: 1:2:4). U pacjentów, którzy otrzymywali mieszankę aminokwasów przeznaczoną dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego stosunek ww. aminokwasów wyniósł 1:1,7:3,7, a u pacjentów, którzy nie otrzymywali mieszanki aminokwasów 1:1,9:3,7.

#### **Komentarz autorów badania**

U pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego przepisywane przez lekarzy spożycie naturalnego białka było często bliskie wartości zalecanego dziennego spożycia (RDA), a preskrypcja białka całkowitego często przekraczała RDA. Mogło to być spowodowane faktem, iż podczas badania oceniano przepisywaną ilość białka, która nie musi być równa ilości białka spożytego. Kilku pacjentów miało zalecone spożycie naturalnego białka przekraczające 200% RDA, przy czym warto mieć świadomość, że może to podnosić ryzyko hiperamonemii oraz choroby nerek.

Ryzyko wystąpienia niskiego stężenia aminokwasów rozgałęzionych w osoczu jest najwyższe u pacjentów otrzymujących fenylomaślan sodu.

Wyniki badania wskazują, że pacjenci z objawowymi zaburzeniami cyklu mocznikowego otrzymujący suplementację mieszankami aminokwasów mieli przepisane istotnie statystycznie mniejsze ilości naturalnego białka w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi suplementacji AAM oraz mniejsze ilości naturalnego białka w porównaniu z rekomendowanymi. Dzięki suplementacji AAM (mediana dawki 0,28 g/kg/dzień), całkowita ilość białka przepisywana pacjentom była zgodna z międzynarodowymi wytycznymi. Pacjenci z UCD, którzy otrzymywali suplementację AAM, a w konsekwencji mniejsze ilości przepisane białka naturalnego, uzyskali wyniki stężenia L-izoleucyny i L-waliny oraz stosunek aminokwasów (L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina) w osoczu podobne jak pacjenci, którzy nie otrzymywali mieszanki aminokwasów. To sugeruje, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym okresie choroby.

### **7.4. Ograniczenia analizy klinicznej**

Odnalezione badanie (Molema 2019) stanowi przegląd rejestru wraz z częściową oceną celowości stosowania mieszanek zawierających niezbędne aminokwasy (EAA) u pacjentów z zaburzeniem cyklu mocznikowego (UCD). Jest to jedyne badanie pozwalające na wnioskowanie o skuteczności terapeutycznej, tj. obniżenie czynników determinujących ryzyko wystąpienia hiperamonemii u pacjentów z UCD, m.in. ilości spożywanego białka (naturalnego i syntetycznego), zgodnym z celem niniejszego raportu. W ramach badania nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania mieszanek aminokwasów a jedynie porównano stężenie wybranych aminokwasów w osoczu (głównie aminokwasów rozgałęzionych – BCAA).

W ramach analizy klinicznej wyłączono z oceny opisy przypadków, ponieważ heterogeniczność terapii stosowanych u poszczególnych pacjentów jest silnie uzależniona od standardu opieki w kraju (m.in. zróżnicowanie dawkowania aminokwasów, typ zaburzenia – patrz Molema 2019), w którym prowadzona jest terapia, co nie pozwala na przeprowadzenie oceny stosowania suplementacji niezbędnych aminokwasów na podstawie tego typu dowodów.

Wyniki analizy należy traktować z ostrożnością ze względu na niską jakość przedstawionych dowodów, zróżnicowanie stosowanych mieszanek aminokwasów, ograniczenie dotyczące analizy podgrup (typ zaburzenia, kraj pochodzenia, wiek pacjentów itp.), brak analizy bezpieczeństwa.

### **7.5. Informacje na temat stosowania produktu EAA Supplement**

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ulotce środka spożywczego specjalnego przeznaczonego żywieniowego produkt:

- należy stosować wyłącznie u osób ze stwierdzonym zaburzeniem cyklu mocznikowego (UCD) lub innymi zaburzeniami metabolizmu aminokwasów
- należy stosować pod ścisłym nadzorem lekarza;
- jest przeznaczony dla osób powyżej 3. roku życia;
- nie może być stosowany pozajelitowo;
- nie może być stosowany jako substytut zróżnicowanej diety.

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

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według danych podanych przez MZ, dla produktu EAA Supplement wydano 8 zgód dla 6 pacjentów (40 opakowań) na refundację we wskazaniu: hiperamonemia w 2020 roku na łączną kwotę 46 034,40 zł.

Ponadto, ze zlecenia wynika, że cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 12,5 g, opakowanie 50 saszetek, wynosi 1 150,86 zł i jest szacunkową ceną brutto sprzedaży leku do apteki zawierającą marżę hurtową (dane nt. ceny pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 12.10.2021 r.).

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie dotyczące refundacji produktu EAA Supplement.

**Tabela 8. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktu EAA Supplement we wskazaniu: hiperamonemia w roku 2020.**

ŚSSPŻ	Liczebność populacji	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 12,5 g, opakowanie 50 saszetek	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 6</li> <li>Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 8</li> </ul>	40	46 034,40 zł.	Arginine 2000, Dialamina, Cyturylina, Essential Amino Acid Mix Isoleucine 50, L-Lysine, MCT Peptide, Milupa UCD 2 prima, Milupa Basic-p, UCD Amino 5, UCD Anamix Junior, UCD Trio.

Jednocześnie, z treści zlecenia MZ wynika, że oprócz produktu EAA Supplement w ocenianym wskazaniu sprowadzono również inne śsspż, tj. Arginine 2000, Dialamina, Cyturylina, Essential Amino Acid Mix, Isoleucine 50, L-Lysine, MCT Peptide, Milupa UCD 2 prima, Milupa Basic-p, UCD Amino 5, UCD Anamix Junior, UCD Trio.

Z uwagi na fakt, że większość ww. produktów była oceniana przez Agencję, ceny za opakowanie jednostkowe zaczerpnięto z opracowania nr OT.4311.20.2020. Tabela poniżej przedstawia zestawienie ww. produktów wraz z cenami brutto.

**Tabela 9. Zestawienie cen za opakowanie śsspż sprowadzanych w ramach importu docelowego we wskazaniu hiperamonemia - na podstawie opracowania OT.4311.20.2020**

Sprowadzany produkt	Cena netto [PLN]*	Cena brutto**
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
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
L-Citrulline, proszek, 30 saszetek á 1000 mg	896,00	1 064,45
Dialamine, proszek, puszka a 400 g	440,95	523,85
L-lysine, proszek, fiolka á 100 g, wytwórca: Nutricia	535,00	635,58
UCD Trio proszek, puszka á 400 g	158,72	188,56

\*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



## **8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Z uwagi na brak dokładnych danych o populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Ponadto, z uwagi na brak danych odnośnie do wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta nie jest możliwe określenie potencjalnego zużycia wnioskowanego śsspż.

Należy również wskazać, że zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz.U. z 2021 r. poz. 523, 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.

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 13.10.2021 r., znak: PLD.45341.990.2021.1.AB (data wpływu do AOTMiT 14.10.2021 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. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego **EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 12,5 g**, we wskazaniu: **hiperamonemia**.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany śsspż sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego śsspż. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement był oceniany w Agencji w 2013 roku w węższym wskazaniu, tj. hiperamonemia pierwotna (nr raportu: AOTM-RK-12/13). Zarówno stanowisko RP jak i rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne (odpowiednio SRP 193/2013, RPA 124/2013).

Z uwagi na fakt, że wnioskowane wskazanie jest szersze od ocenianego w 2013 (obejmuje również hiperamonemię wtórną) EAA Supplement oceniono również szerzej niż w przypadku importu cyklicznego.

### Problem zdrowotny

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu  $>50 \mu\text{mol/l}$  ( $>100 \mu\text{mol/l}$  u noworodków). Gromadzenie amoniaku w ciele pacjenta jest skutkiem zaburzenia działania cyklu mocznikowego (ang. *urea cycle disorders*, UCD). Przyczyny mogą być pierwotne (wrodzone) lub wtórne (np. na skutek innych zaburzeń, pośrednio wpływających na cykl mocznikowy). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły.

Częstość występowania hiperamonemii szacuje się na 1:35 000 – 1:69 000 żywych urodzeń. Częstość występowania poszczególnych niedoborów szacuje się na:

- acyduria argininobursztynianowa (ALS) – 1:70 000 – 1:218 000 na świecie;
- niedobór syntazy argininobursztynianowej (ASS) – 1:57 000 urodzeń;
- niedobór cytryny (cytrulinemia typu 2) – 1:100 000 żywych urodzeń w Japonii;
- niedobór syntazy 1 karbamoilofosforanowej (CPS1) – 1:526 000 – 1:1 300 000 żywych urodzeń;
- niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC) – 1:50 000 – 1:113 000 żywych urodzeń;
- niedobór arginazy 1 (ARG1) – ok. 1:300 000 – 1:1 000 000;
- niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) – choroba ultra rzadka, do 2020 roku opisano ok.100 przypadków, częstotliwość szacuje się na mniej niż 1:2 000 000
- zespół HHH – dotychczas (dane do roku 2019) w literaturze opisano około 100 przypadków, jednak w Kanadzie, w północnym Saskatchewan częstość występowania w lokalnej populacji szacuje się na 1:1 550 żywych urodzeń, ze względu na efekt założyciela.

Rokowanie zależy od ciężkości choroby i typu zaburzenia, ale raczej jest niekorzystne. Wczesna diagnoza, odpowiednie prowadzenie i leczenie epizodów hiperamonemii pozwalają uniknąć powikłań. Mimo to długotrwałe powikłania

(tj. opóźnienie rozwoju, zaburzenia neurologiczne, choroby wątroby) są dość częste i mają negatywny wpływ na jakość i długość życia.

### Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania zgody na refundację śsspż EAA Supplement we wskazaniu hiperamonemia.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu hiperamonemii stosuje się dietę niskobiałkową, leki obniżające poziom azotu w cyklu mocznikowym, tj. benzoesan sodu i/lub fenylomaślan, suplementację argininy i/lub cytruliny, suplementację EAA. Suplementacja EAA jest konieczna, gdy tolerancja na białka pochodzące z żywności jest zbyt niska. Stosowanie EAA powinno zapewnić od 20% do 30% całkowitego spożycia białka.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.

(Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021.82) aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych produktów we wskazaniu hiperamonemia.

Ponadto, ekspertki w swoich opiniach wskazały na konieczność stosowania zindywidualizowanych schematów dietetycznych zawierających EAA.

Wobec powyższego komparator dla EAA Supplement w leczeniu hiperamonemii mógłby stanowić inny preparat zawierający aminokwasy EAA.

### **Rekomendacje kliniczne**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje. Zalecenia w przypadku wystąpienia hiperamonemii rekomendują zastosowanie diety niskobiałkowej, leków obniżających poziom azotu w cyklu moczniowym, tj. benzoesu sodu i/lub fenylomałanu, suplementacji argininy i/lub cytruliny, suplementacji EAA. Suplementacja EAA jest konieczna, gdy tolerancja na białka pochodzące z żywności jest zbyt niska. Stosowanie EAA powinno zapewnić od 20% do 30% całkowitego spożycia białka.

### **Rekomendacje refundacyjne**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania EAA Supplement w leczeniu hiperamonemii.

### **Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację Molema 2019, w ramach której przeprowadzono ocenę stosowania suplementacji aminokwasów i kontroli stanu zdrowia u pacjentów z acyduriami organicznymi (OAD) oraz u pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego (UCD) na podstawie przeglądu rejestru E-IMD wraz z częściową oceną celowości stosowania mieszanek zawierających niezbędne aminokwasy (EAA). Badanie dostarczyło m.in. wiedzy w zakresie praktyki klinicznej w poszczególnych krajach oraz w poszczególnych jednostkach chorobowych.

W publikacji podano, że wśród pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego (UCD) stosowano 21 różnych mieszanek aminokwasów (AAM) opracowanych dla pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego dostarczanych przez 5 różnych firm. Oprócz mieszanek aminokwasów pacjenci przyjmowali suplementy aminokwasów rozgałęzionych

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

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

W ramach badania nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania mieszanek aminokwasów a jedynie porównano stężenie wybranych aminokwasów w osoczu (głównie aminokwasów rozgałęzionych – BCAA).

Wyniki analizy należy traktować z ostrożnością ze względu na niską jakość przedstawionych dowodów, zróżnicowanie stosowanych mieszanek aminokwasów, ograniczenie dotyczące analizy podgrup (typ zaburzenia, kraj pochodzenia, wiek pacjentów itp.), brak analizy bezpieczeństwa.

**Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Według danych podanych przez MZ, dla produktu EAA Supplement wydano 8 zgód dla 6 pacjentów (40 opakowań) na refundację we wskazaniu: hiperamonemia w 2020 roku na łączną kwotę 46 034,40 zł.

Ponadto, ze zlecenia wynika, że cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia **EAA Supplement**, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 12,5 g, opakowanie 50 saszetek, **wynosi 1 150,86 zł** i jest szacunkową ceną brutto sprzedaży leku do apteki zawierającą marżę hurtową (dane nt. ceny pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 12.10.2021 r.).

Jednocześnie, z treści zlecenia MZ wynika, że oprócz produktu EAA Supplement w ocenianym wskazaniu sprowadzono również inne śsspż, tj. Arginine 2000, Dialamina, Cyturylina, Essential Amino Acid Mix, Isoleucine 50, L-Lysine, MCT Peptide, Milupa UCD 2 prima, Milupa Basic-p, UCD Amino 5, UCD Anamix Junior, UCD Trio. Z uwagi na brak dokładnych danych o populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Ponadto, z uwagi na brak danych odnośnie do wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta nie jest możliwe określenie potencjalnego zużycia wnioskowanego śsspż.

Należy również wskazać, że zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz.U. z 2021 r. poz. 523, 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.

**Opinie ekspertów**

Zarówno prof. Sykut-Cegielska jak i mgr Ehmke vel Emczyńska-Seliga wypowiedziały się za finansowaniem preparatu EAA Supplement w ocenianym wskazaniu.

## 10. Źródła

### Badania

**Molema 2019** Molema F, Gleich F, Burgard P, Ploeg A, Summar M, Chapman K 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. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019;42(6):1162-1175.

### Rekomendacje kliniczne

**AWMF 2018** Revision UCD Guideline AWMF-Leitlinien-Registernummer 027/006  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/027-006I\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen\\_2018-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006I_S3_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen_2018-06.pdf) (data dostępu 02.11.2021)

**Clinical Paediatric Dietetics 2015** Dixon M., MacDonald A., White F., Stafford J., Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidaemias and Urea Cycle Disorders, s. 381-525; Dixon M., Stafford J., White F., Clayton N., Gallagher J., Disorders of Mitochondrial Energy Metabolism, Lipid Metabolism and Other Disorders, s. 588-636 w: Shaw V. (red.), *Clinical Paediatric Dietetics*, John Wiley & Sons, Ltd, Wielka Brytania, 2015, DOI: 10.1002/9781118915349, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349> (data dostępu: 20.10.2021 r.)

**Häberle 2019** Häberle 2019 Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Nov;42(6):1192-1230. doi: 10.1002/jimd.12100. Epub 2019 May 15. PMID: 30982989. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jimd.12100> (data dostępu: 02.11.2021r.)

**Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019** Albrecht P., Pituch-Zdanowska A., Bandura A., Wianecka A., Wybrane wrodzone wady metabolizmu (2019) w: *Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych*. <https://www.dietywpedii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu> (data dostępu: 02.11.2021r.)

### Inne

**AOTM-RK-431-12/2013** EAA (dieta eliminacyjna), we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna. Raport ws. Zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Raport NR: AOTM-RK-431-12/2013, Warszawa, wrzesień 2013 r.

**Kenneson 2020** Kenneson A, Singh R. Presentation and management of N-acetylglutamate synthase deficiency: a review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15(1).

**Lipiński 2021** Lipiński P, Ciara E, Ehmke vel Emczyńska-Seliga E, Jankowska I. Deficyt cytryny. *Postępy Biochemii*. 2021;67(2), 157-162. [https://doi.org/10.18388/pb.2021\\_381](https://doi.org/10.18388/pb.2021_381)

**Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021.19)

**OT.4311.16.2020** S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25 we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. NROT.4311.16.2020, 03.03.2021 r.

**PRISMA 2020** Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;n71.

**RPA 124/2013** Rekomendacja nr 124/2013 z dnia 16 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna), saszetki á 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/170/REK/RP\\_124\\_2013\\_EAA.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/170/REK/RP_124_2013_EAA.pdf) (data dostępu: 09.11.2021 r.)

**SRP 193/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 193/2013 z dnia 16 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/170/SRP/U\\_26\\_452\\_130916\\_stanowisko\\_193\\_EAA.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/170/SRP/U_26_452_130916_stanowisko_193_EAA.pdf) (data dostępu: 09.11.2021 r.)

### Ulotka EEA Supplement

Ulotka EAA Supplement

<https://omim.org/entry/603471> (data dostępu: 08.11.2021 r.)

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	eea supplement*[tiab]	58
#2	Amino Acids, Essential[MeSH]	218,325
#3	essential[tiab]	743,651
#4	amino acid*[tiab]	503,740
#5	#3 and #4	39,371
#6	nutrition therapy[MeSH Terms]	107,482
#7	medical[tiab]	1,304,799
#8	nutrition therap*[tiab]	2,185
#9	#7 and #8	923
#10	#6 or #8 or #9	108,477
#11	#1 or #5	39,372
#12	#10 and #11	746
#13	hyperammonemia[MeSH Terms]	1,743
#14	hyperammonemi*[tiab]	3,965
#15	Urea Cycle Disorders, Inborn[MeSH Terms]	1,911
#16	urea cycle disorder*[tiab]	870
#17	congenital[tiab]	265,264
#18	acquire*[tiab]	345,303
#19	#17 or #18	595,686
#20	#16 and #19	54
#21	N-acetyl glutamate synthetase deficiency [Supplementary Concept]	15
#22	N-acetyl glutamate synthetase deficienc*[tiab]	4
#23	NAGS deficienc*[tiab]	46
#24	#21 or #22 or #23	57
#25	Carbamoyl-Phosphate Synthase (Ammonia)[MeSH Terms]	810
#26	carbamoyl[tiab]	1,484
#27	Carbamoyl[tiab]	4,178
#28	Phosphate Synthase*[tiab]	3,307
#29	#26 or #27	5,636
#30	#28 and #29	243
#31	#25 or #30	1,067
#32	Ornithine Carbamoyltransferase[MeSH Terms]	2,235
#33	Carbamoyltransferas*[tiab]	875
#34	Transcarbamylas*[tiab]	2,066
#35	Ornithine[tiab]	17,510
#36	#33 or #34	2,900
#37	#35 and #36	2,066
#38	#32 or #37	3,217
#39	argininosuccinate synthetase[MeSH Terms]	799
#40	argininosuccinate synthetas*[tiab]	727
#41	#39 or #40	1,066
#42	argininosuccinic aciduria[MeSH Terms]	170
#43	Argininosuccin*[tiab]	1,616

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#44	Aciduri*[tiab]	4,034
#45	lyase[tiab]	17,727
#46	#43 and #44	199
#47	#43 and #44 and #45	68
#48	#42 or #46 or #47	300
#49	arginase[MeSH Terms]	4,672
#50	arginase[tiab]	6,709
#51	liver[tiab]	874,948
#52	Immunoregulatory [tiab]	14,416
#53	Protein[tiab]	2,683,086
#54	#51 and #52 and #53	102
#55	Hepatic Proliferation Inhibitor[tiab]	4
#56	#49 or #50 or #54 or #55	7,762
#57	HHH syndrome [Supplementary Concept]	24
#58	syndrome*[tiab]	1,083,813
#59	HHH[tiab]	364
#60	triple H[tiab]	169
#61	Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria[tiab]	54
#62	Ornithine translocase deficiency[tiab]	2
#63	OTC deficiency[tiab]	340
#64	#59 or #60 or #61	540
#65	#58 and #64	127
#66	#57 or #62 or #63 or #65	465
#67	Reye syndrome[tiab]	432
#68	#13 or #14 or #15 or #20 or #24 or #31 or #38 or #41 or #48 or #56 or #66 or #67	17,033
#69	#12 and #68	16
#70	#12 and #68, Filters: Human	14
#71	#12 and #68, Filters: Human, English	13
#72	#12 and #68, Filters: Human, English, Polish	13

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2021 r)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	ea supplement*.ti,ab,kw.	78
2	exp essential amino acid/	296268
3	essential.ti,ab,kw.	924197
4	amino acid*.ti,ab,kw.	538924
5	3 and 4	43720
6	2 or 5	329515
7	exp diet therapy/	370769
8	medical.ti,ab,kw.	1867431
9	nutrition therap*.ti,ab,kw.	3208
10	diet therap*.ti,ab,kw.	3133
11	9 or 10	6290
12	8 and 11	1607
13	7 or 12	371140
14	1 or 6	329516
15	13 and 14	14058
16	exp hyperammonemia/	7151

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
17	hyperammonemi*.ti,ab,kw.	5795
18	exp urea cycle disorder/	3229
19	urea cycle disorder*.ti,ab,kw.	1494
20	congenital.ti,ab,kw.	311431
21	acquire*.ti,ab,kw.	464341
22	20 or 21	754626
23	19 and 22	90
24	N-acetyl glutamate synthetase deficienc*.ti,ab,kw.	5
25	NAGS deficienc*.ti,ab,kw.	79
26	24 or 25	84
27	exp carbamoyl phosphate synthase/	1474
28	Carbamoyl-Phosphate Synthase.ti,ab,kw.	235
29	carbamyl.ti,ab,kw.	1325
30	carbamoyl.ti,ab,kw.	4658
31	phosphate synthase*.ti,ab,kw.	3113
32	29 or 30	5964
33	31 and 32	275
34	27 or 28 or 33	1595
35	exp ornithine carbamoyltransferase/	2708
36	Carbamoyltransferas*.ti,ab,kw.	712
37	Transcarbamyilas*.ti,ab,kw.	2291
38	Ornithine.ti,ab,kw.	19017
39	36 or 37	2981
40	38 and 39	2284
41	35 or 40	3506
42	exp argininosuccinate synthase/	1481
43	argininosuccinate synthetas*.ti,ab,kw.	926
44	42 or 43	1686
45	exp argininosuccinic aciduria/	354
46	Argininosuccin*.ti,ab,kw.	1982
47	Aciduri*.ti,ab,kw.	5103
48	lyase.ti,ab,kw.	18722
49	46 and 47	263
50	46 and 47 and 48	106
51	45 or 49 or 50	432
52	exp arginase/	5975
53	arginase.ti,ab,kw.	8782
54	liver.ti,ab,kw.	1115356
55	Immunoregulatory.ti,ab,kw.	18074
56	Protein.ti,ab,kw.	3146178
57	54 and 55 and 56	152
58	Hepatic Proliferation Inhibitor.ti,ab,kw.	3
59	52 or 53 or 57 or 58	10087
60	exp hyperornithinemia hyperammonemia homocitrullinuria syndrome/	100
61	syndrome*.ti,ab,kw.	1400312
62	hhh.ti,ab,kw.	411
63	triple H.ti,ab,kw.	240
64	Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria.ti,ab,kw.	60



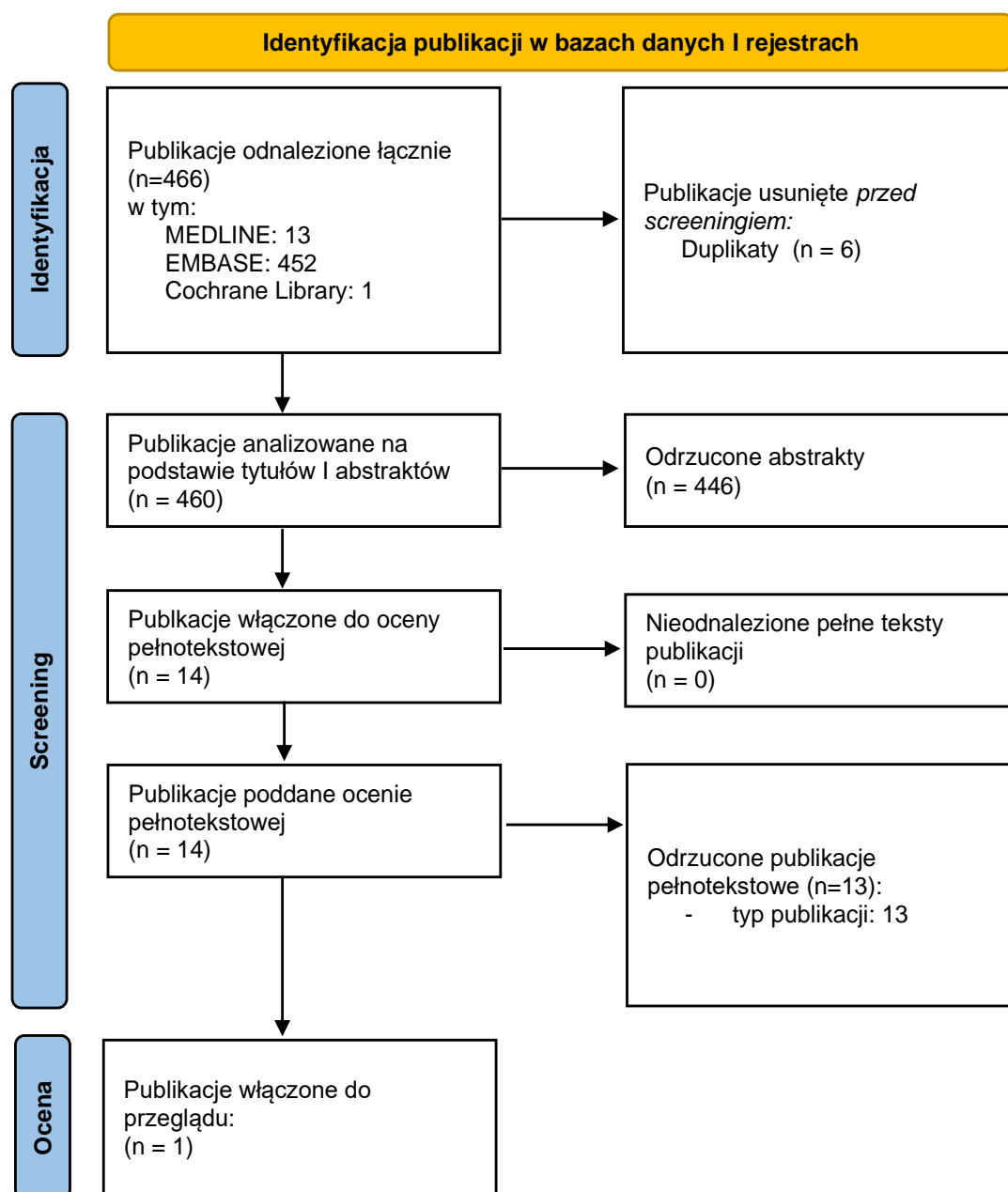
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
65	Ornithine translocase deficienc*.ti,ab,kw.	0
66	OTC deficiency.ti,ab,kw.	558
67	62 or 63 or 64	661
68	61 and 67	157
69	60 or 65 or 66 or 68	739
70	exp Reye syndrome/	2756
71	reye syndrome.ti,ab,kw.	515
72	70 or 71	2845
73	16 or 17 or 18 or 23 or 26 or 34 or 41 or 44 or 51 or 59 or 69 or 72	26807
74	15 and 73	718
75	limit 74 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	452

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	eea supplement*.ti,ab,kw	116
#2	MeSH descriptor: [Amino Acids, Essential] explode all trees	4793
#3	essential.ti,ab,kw	24593
#4	amino acid*.ti,ab,kw	10300
#5	#3 and #4	1070
#6	MeSH descriptor: [Nutrition Therapy] explode all trees	9935
#7	medical.ti,ab,kw	144321
#8	nutrition therap*	22380
#9	#7 and #8	2050
#10	#6 or #8 or #9	28544
#11	#1 or #5	1081
#12	#10 and #11	248
#13	MeSH descriptor: [Hyperammonemia] explode all trees	26
#14	hyperammonemi*.ti,ab,kw	160
#15	MeSH descriptor: [Urea Cycle Disorders, Inborn] explode all trees	28
#16	urea cycle disorder*.ti,ab,kw	61
#17	congenital.ti,ab,kw	9170
#18	acquire*.ti,ab,kw	60
#19	#17 or #18	9228
#20	#16 and #19	3
#21	N-acetyl glutamate synthetase deficienc*.ti,ab,kw	0
#22	NAGS deficienc*.ti,ab,kw	3
#23	#21 or #22	3
#24	MeSH descriptor: [Carbamoyl-Phosphate Synthase (Ammonia)] explode all trees	1
#25	carbamyl.ti,ab,kw	8
#26	Carbamoyl.ti,ab,kw	30
#27	Phosphate Synthase*.ti,ab,kw	60
#28	#25 or #26	36
#29	#27 and #28	3
#30	#24 or #29	3
#31	MeSH descriptor: [Ornithine Carbamoyltransferase] explode all trees	3
#32	Carbamoyltransferas*.ti,ab,kw	13
#33	Transcarbamylas*.ti,ab,kw	11
#34	Ornithine.ti,ab,kw	441

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#35	#32 or #33	18
#36	#34 and #35	15
#37	#31 or #36	15
#38	MeSH descriptor: [Argininosuccinate Synthase] explode all trees	1
#39	argininosuccinate synthetas*:ti,ab,kw	18
#40	#38 or #39	18
#41	MeSH descriptor: [Argininosuccinic Aciduria] explode all trees	4
#42	Argininosuccin*:ti,ab,kw	27
#43	Aciduri*:ti,ab,kw	59
#44	lyase:ti,ab,kw	155
#45	#42 and #43	6
#46	#42 and #43 and #44	1
#47	#41 or #45 or #46	6
#48	MeSH descriptor: [Arginase] explode all trees	19
#49	arginase:ti,ab,kw	75
#50	liver:ti,ab,kw	53482
#51	Immunoregulatory:ti,ab,kw	328
#52	Protein:ti,ab,kw	84217
#53	#50 and #51 and #52	4
#54	Hepatic Proliferation Inhibitor:ti,ab,kw	36
#55	#48 or #49 or #53 or #54	115
#56	syndrome*:ti,ab,kw	99458
#57	HHH:ti,ab,kw	21
#58	triple H:ti,ab,kw	2546
#59	Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria:ti,ab,kw	0
#60	Ornithine translocase deficiency:ti,ab,kw	0
#61	OTC deficiency:ti,ab,kw	8
#62	#57 or #58 or #59	2567
#63	#56 and #62	83
#64	#60 or #61 or #63	91
#65	MeSH descriptor: [Reye Syndrome] explode all trees	2
#66	reye syndrome:ti,ab,kw	20
#67	#65 or #66	20
#68	#13 or #14 or #15 or #20 or #23 or #30 or #37 or #40 or #47 or #55 or #64 or #67	429
<b>#69</b>	<b>#12 and #68</b>	<b>1</b>

## 11.2. Schemat PRISMA



Opracowanie własne na podstawie PRISMA 2020

## 11.3. Publikacje odrzucone z powodu niezgodności ze schematem PICO(S)

Tabela 13. Publikacje odrzucone na etapie weryfikacji pełnotekstowej wraz z powodem nieuwzględnienia

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Singh R, Rhead W, Smith W, Lee B, King L, Summar M. Nutritional Management of Urea Cycle Disorders. <i>Critical Care Clinics</i> . 2005;21(4):S27-S35.	Typ publikacji (case study)
2.	Serrano M, Martins C, Pérez-Dueñas B, Gómez-López L, Murgui E, Fons C et al. Neuropsychiatric Manifestations in Late-Onset Urea Cycle Disorder Patients. <i>Journal of Child Neurology</i> . 2009;25(3):352-358.	Typ publikacji (przegląd przypadków)
3.	Redant S, Empain A, Mugisha A, Kamgang P, Attou R, Honoré P et al. Management of late onset urea cycle disorders—a remaining challenge for the intensivist?. <i>Annals of Intensive Care</i> . 2021;11(1).	Typ publikacji (przegląd przypadków)

4.	Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. <i>Pediatrics International</i> . 2014;56(4):506-509.	Typ publikacji (publikacja pogładowa)
5.	Nagamani S, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. <i>Genetics in Medicine</i> . 2012;14(5):501-507.	Typ publikacji (publikacja pogładowa)
6.	Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monné M, Boenzi S, Bertini E et al. The hyperornithinemia–hyperammonemia–homocitrullinuria syndrome. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> . 2015;10(1).	Typ publikacji (publikacja pogładowa)
7.	Kenneson A, Singh R. Presentation and management of N-acetylglutamate synthase deficiency: a review of the literature. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> . 2020;15(1).	Typ publikacji (publikacja pogładowa)
8.	Ficicioglu C, Mandell R, Shih V. Argininosuccinate lyase deficiency: Longterm outcome of 13 patients detected by newborn screening. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2009;98(3):273-277.	Typ publikacji (przegląd przypadków)
9.	Coenraad M, Artru F. Amino acids in acute-on-chronic liver failure: Another piece of the puzzle?. <i>Journal of Hepatology</i> . 2021;74(5):1015-1017.	Typ publikacji (recenzja artykułu)
10.	Boneh A. Dietary protein in urea cycle defects: How much? Which? How?. 2021.	Typ publikacji (publikacja pogładowa)
11.	Batshaw M, Tuchman M, Summar M, Seminara J. A longitudinal study of urea cycle disorders. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2014;113(1-2):127-130.	Typ publikacji (publikacja pogładowa)
12.	Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. <i>European Journal of Pediatrics</i> . 2003;162(6):410-416.	Typ publikacji (publikacja pogładowa)
13.	Adam S, Almeida M, Assoun M, Baruteau J, Bernabei S, Bigot S et al. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2013;110(4):439-445.	Typ publikacji (publikacja pogładowa)