



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Citrulline 200, Citrulline 1000 oraz
L-Citrulline we wskazaniach:
deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt
syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna
nietolerancja białka.**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.15.2024
(Aneks do opracowania nr:
OT.4311.19.2020)

Data ukończenia: 9 października 2024 r.

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS1	Deficyt syntazy karbamylofosforanu (ang. carbamoyl phosphate synthesis deficiency)
CZN	Cena zbytu netto
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686, t.j.)
LPI	Lizunuryczna nietolerancja białka
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OTC/OTCD	Niedobór ornityny transkarbamyazy (ang. ornithine transcarbamylase deficiency)
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
UCD	Zaburzenia cyklu mocznikowego
ZSMOPL	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi
śsspż	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

²podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Rekomendacje kliniczne.....	6
3. Wskazanie dowodów naukowych.....	7
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2. Opis badań włączonych do analizy	7
3.3. Wyniki badań	8
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	12
3.5. Podsumowanie analizy klinicznej	12
4. Opinie ekspertów klinicznych	13
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 14	
6. Podsumowanie	19
7. Źródła.....	22
8. Załączniki.....	23
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji	23

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) pismem z dnia 26.04.2024 r., znak pisma: PLD.45341.395.2024.2.KSz Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Citrulline 200, saszetki 4 g; Citrulline 1000, saszetki 4 g oraz L-Citrulline, proszek, puszka 100 g we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.19.2020³. Na podstawie wspomnianego opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości SRP nr 3/2021⁴ oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 3/2021⁵ w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.

Należy zauważyć, że w raporcie nr OT.4311.19.2020 oceniano wyłącznie śsspz L-Citrulline, proszek, puszka 100 g, zaś aktualne zlecenie obejmuje dodatkowo produkty Citrulline 200, saszetki 4 g oraz Citrulline 1000, saszetki 4 g.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia.

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.395.2024.2.KSz z dnia 26.04.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Citrulline 200, saszetki 4 g; Citrulline 1000, saszetki 4 g oraz L-Citrulline, proszek, puszka 100 g we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.

W przedmiotowych wskazaniach w 2023 roku, w ramach importu docelowego, wydano 32 zgody na refundację ww. śsspz na łączną liczbę 598 opakowań zbiorczych, z czego:

- 294 opakowania śsspz Citrulline 1000 zrefundowano dla trzech pacjentów z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1,
- 259 opakowań śspz Citrulline 1000 zrefundowano dla ośmiu pacjentów z deficytem transkarbamyazy ornitynowej.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena jednego opakowania refundowanego w ramach importu docelowego wynosi:

- Citrulline 200, saszetki 4 g - 432,11 zł za opakowanie zawierające 30 saszetek
- Citrulline 1000, saszetki 4 g – 420,99 zł za opakowanie zawierające 30 saszetek
- L-Citrulline proszek, puszka 100 g – 1 092,56 zł za puszkę 100 g

Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/264/RPT/OT.4311.19.2020_L-Citrulline_BIP.pdf, data dostępu: 17.09.2024 r.

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/264/SRP/U_1_7_04012021_s_3_L_Citrulline_import_REOPTR.pdf, data dostępu: 17.09.2024 r. r.

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/264/REK/3_2021_L-Cytrulline.pdf, data dostępu: 08.07.2024 r. data dostępu: 17.09.2024 r.

Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Citrulline i L-Citrulline w okresie styczeń - grudzień 2023 r.

Wskazanie	śsspż	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań z wydana zgoda na refundację	Kwota na jaką wydano zgodę na refundację [zł]
deficyt transkarbamylazy ornitynowej	Citrulline 200	2	5	18	7 777,98
	Citrulline 1000	8	17	259	109 036,41
deficyt syntazy karbamylfosforanu 1	Citrulline 1000	3	6	294	123 771,06
lizynuryczna nietolerancja białka	L-Citrulline	2	4	27	29 499,12
Łącznie*		-	32	598	270 084,57

Źródło: dane MZ, * oszacowanie własne analityków

2. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznej Dzieci (PTŻKD): <http://www.ptzkd.org/new/standardy-i-zalecenia/>
 - Polskiego Towarzystwa Dietetyki (PTD): <https://ptd.org.pl/>
- zagraniczne:
 - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI): <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>
 - British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG): <https://bimdg.org.uk/site/guidelines.asp>
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN): <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
 - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN): <https://www.espghan.org/>
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>
 - Turning Research Into Practice (TRIP): <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 19-20.09.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: management of /guidelines/ treatment, ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD, carbamoyl phosphate synthesis deficiency, CPS1 deficiency, lysinuric protein intolerance, deficyt transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Szukano wytycznych opublikowanych po zakończeniu prac nad raportem nr OT.4311.19.2020. Za datę odcięcia przyjęto 12.11.2020 r.

W wyniku dokonanych przeszukiwań nie odnaleziono żadnych aktualnych wytycznych.

W poprzednim raporcie (raport nr OT.4311.19.2020) odnaleziono natomiast 7 dokumentów opisujących wytyczne, w których odniesiono się do leczenia konkretnych schorzeń metabolicznych: deficytu transkarbamylazy ornitynowej (OTCD), deficytu syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS1D) oraz lizynurycznej nietolerancji białka.

W wytycznych grupy ekspertów PCRRT (ang. Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy) z 2020 odniesiono się ogółem do leczenia hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego z wykorzystaniem L-cytruliny. W rekomendacjach BIMDG (ang. British Inherited Metabolic Disease Group) 2012 jedynie wspomniano o wykorzystaniu cytruliny w leczeniu lizynurycznej nietolerancji białka (LPI). Natomiast w wytycznych Haberle 2012/2019 wskazano, że cytrulina może być suplementowana w OCTD i CPS1D 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 2017A i 2017B r. (obejmujących populację pediatryczną) wskazano, że cytrulina jest stosowana w przypadku hiperamonemii u dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego: deficytem transkarbamyazy ornitynowej (OTC) lub deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 - CPS 1 (wytyczne BIMDG z 2017A), a także w przypadku lizynurycznej nietolerancji białka (LPI). Dawkowanie cytruliny w leczeniu LPI (od 400 do 700 mg/kg/dobę) zależy od stężenia amoniaku w osoczu (BIMDG z 2017B).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniach 23-24 września 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Citrulline 200, Citrulline 1000 oraz L-Citrulline, we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka. Jako datę odjęcia przyjęto dzień 03.12.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.19.2020. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

Tabela 2. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z lizynuryczną nietolerancją białka (LPI), deficytem transkarbamyazy ornitynowej (OTC-D) lub deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1-D)	Inne jednostki chorobowe
Interwencja	Cytrulina i/lub L-Cytrulina	Brak spełnienia kryteriów włączenia.
Komparatory	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Inne punkty końcowe, np. dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki, ocena cech klinicznych populacji
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne badań RCT, Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, Badania kliniczne bez randomizacji, Przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych, Badania obserwacyjne, Serie opisów przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy będą kwalifikowane badania o najwyższej jakości.	Publikacje poglądowe, opisy przypadków
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty konferencyjne, publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono sześć publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- **Imbard 2023** – badanie retrospektywne mające na celu ocenę częstości stosowania, skuteczności i bezpieczeństwa cytruliny i/ lub argininy u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (w tym deficyt transkarbamyazy ornitynowej i deficyt syntazy karbamylofosforanu-1);
- **Posset 2023** - badanie retrospektywne mające na celu ocenę wpływu suplementacji L-cytruliną/argininą u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego o ciężkim fenotypie (w tym deficyt transkarbamyazy ornitynowej i deficyt syntazy karbamylofosforanu-1), którzy przeszli przeszczepienie wątroby;

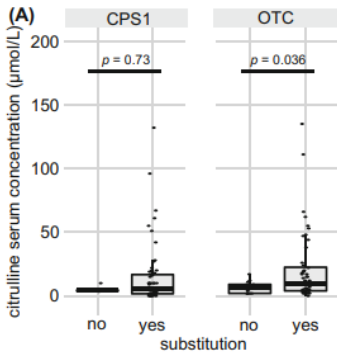
- **Aldrian 2024** – badanie retrospektywne mające na celu ocenę wpływu substytucji L-cytruliny u pacjentów z niedoborem syntetazy karbamoilofosforanu lub karbamoilotransferazy ornitynowej po przeszczepieniu wątroby;
- **Wang 2024** – opis przypadku pacjenta z lizynuryczną nietolerancją białka;
- **Olgac 2020** – opis przypadku pacjenta z lizynuryczną nietolerancją białka;
- **Akyol 2022** – opis dwóch przypadków pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka.

3.3. Wyniki badań

Tabela 3. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>Imbard 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Biocodex <u>Konflikt interesów:</u> jeden z autorów wykazał konflikt interesów</p>	<p>Typ badania: badanie retrospektywne Populacja: N=79, pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), którzy byli leczeni cytruliną i/lub arginina w jednym ośrodku we Francji; spośród nich: 72,2 % miało deficyt transkarbamyazy ornitynowej (OTC), 19 % deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1). Interwencja: cytrulina: 86,0% pacjentów arginina: 66,7% pacjentów ponadto dieta o ograniczonej zawartości białka u większości chorych stosowano również wymiatacze azotu, m.in.: beznosan sodu: 86,4%, fenylomaślan sodu: 45,6% Okres obserwacji: Mediana czasu leczenia wynosiła: 5,5 lat dla kombinacji arginina+cytrulina, 2,5 lat dla monoterapii cytruliną i 0,3 roku dla monoterapii arginina.</p>	<p>Cel badania: ocena częstości stosowania, skuteczności, bezpieczeństwa terapii cytruliną i/lub arginina u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Wybrane wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dekompensacja metaboliczna <p>średnia roczna częstość występowania epizodów dekomensacji wynosiła: 0,04 podczas monoterapii arginina, 0,10 podczas monoterapii cytruliną, 0,20 podczas leczenia arginina + cytruliną. Mediana stężeń amoniaku w osoczu zgłaszanych podczas epizodów dekomensacji (z wyłączeniem dekomensacji w momencie diagnozy) wynosiła: 153,0 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów otrzymujących monoterapię arginina, 100,5 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów otrzymujących arginina + cytrulinę, 96,5 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów otrzymujących monoterapię cytruliną, 148,8 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów bez żadnej suplementacji. Całkowita mediana czasu trwania epizodu dekomensacji wynosiła 5 dni (zakres 1–82 dni). Czas trwania epizodów dekomensacji u pacjentów otrzymujących arginina, skojarzone suplementy lub nieleczonych nie różnił się od czasu trwania u pacjentów otrzymujących cytrulinę.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podstawowe stężenia amoniaku w osoczu <p>Stężenia amoniaku w osoczu poza epizodami dekomensacji zmniejszyły się podczas okresów leczenia wszystkimi schematami (populacja narażona): Średnia (SD) mediany stężeń amoniaku podczas okresów leczenia wynosiła: 35,9 (13,4) $\mu\text{mol/l}$ - monoterapia cytruliną, 49,8 (22,0) $\mu\text{mol/l}$ – monoterapia arginina, 53,0 (33,5) $\mu\text{mol/l}$ - arginina + cytrulina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średnie stężenie argininy w osoczu <p>Średnie stężenie argininy w osoczu wzrosło znacząco od początku do końca okresów leczenia cytruliną (z 67,6 $\mu\text{mol/l}$ do 84,9 $\mu\text{mol/l}$, $p=0,05$), podczas gdy wzrosty nie były znaczące w przypadku argininy ($p=0,76$) lub argininy+cytruliny ($p=0,60$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średnie stężenie cytruliny w osoczu 	<p>Wybrane wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podczas obserwacji, dwóch pacjentów (2,5%) doświadczyło łącznie trzech reakcji niepożądanych związanych z arginina lub cytruliną. Jeden pacjent, który otrzymywał arginina, miał nudności. Drugi pacjent, który otrzymywał cytrulinę, miał ból brzucha i nudności, co doprowadziło do przerwania leczenia.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p>Średnie stężenie cytruliny w osoczu pozostało niskie przez cały okres leczenia. Średnie (SD) stężenia wynosiły:</p> <p>23,2 (12,3) $\mu\text{mol/l}$ w okresach leczenia arginina,</p> <p>22,3 (17,0) $\mu\text{mol/l}$ w okresach argininy+cytruliny i</p> <p>16,5 (8,1) $\mu\text{mol/l}$ w okresach cytruliny.</p> <ul style="list-style-type: none"> Stężenie glutaminy w osoczu <p>Zaobserwowano zmniejszenie stężeń glutaminy w osoczu podczas leczenia arginina w monoterapii (zmniejszenie ze średniej [SD] 1053,7 [690,0] do 700,5 [126,3] $\mu\text{mol/l}$) i cytrulina w monoterapii (średnia [SD] 870,2 [273,4] do 719,2 [213,8] $\mu\text{mol/l}$). Nie zauważono żadnej istotnej zmiany u pacjentów leczonych arginina + cytrulina (ze średniej [SD] 870,2 [435,5] do 917,0 [299,1] $\mu\text{mol/l}$).</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>Badanie to podkreśla znaczenie suplementacji cytrulina, w monoterapii lub w połączeniu z arginina, w leczeniu pacjentów z UCD. Gdy rozważana jest monoterapia, cytrulina jest preferowaną opcją pod względem zwiększenia stężenia argininy w osoczu.</p>	
<p>Posset 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>finansowanie z różnych źródeł, w tym: the Office of Rare Diseases Research (ORDR), the National Center for Advancing Translational Science (NCATS), the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) oraz the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>kilku autorów zgłosiło konflikt</p>	<p>Typ badania: badanie retrospektywne</p> <p>Populacja: N= 52 pacjenci z ciężkimi fenotypami zaburzeń cyklu mocznikowego, które przeszły przeszczepienie wątroby, w tym:</p> <p>deficyt transkarbamyazy ornitynowej (OTC): n=18</p> <p>deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1): n=19</p> <p>Interwencja:</p> <p>grupa 1: suplementacja L-cytrulina/arginina w dawkach zależnych od masy ciała pacjentów: n=18</p> <p>grupa 2: brak suplementacji: n=36</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>średni okres obserwacji: grupa 1: 3,9 lat</p> <p>grupa 2: 5,7 lat</p>	<p>Cel badania: ocena wpływu suplementacji L-cytruliny/ argininy na parametry zdrowotne chorych z zaburzeniami cyklu mocznikowego, którzy przeszli przeszczepienie wątroby.</p> <p>Wybrane wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość hospitalizacji <p>brak IS różnic pomiędzy grupami w zakresie rocznej częstości ani przyczyn hospitalizacji</p> <ul style="list-style-type: none"> wpływ na wzrost i masę ciała pacjentów <p>brak IS różnic pomiędzy grupami w zakresie średniego wyniku w zakresie wzrostu i masy ciała, ponadto średnie stężenie argininy i L-cytruliny w osoczu było zbliżone w obu grupach</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania nieprawidłowości motorycznych <p>brak IS różnic pomiędzy grupami w zakresie odetka pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości motoryczne</p> <ul style="list-style-type: none"> funkcje poznawcze <p>brak IS różnic pomiędzy grupami w zakresie wyników oceny funkcji poznawczych</p> <p>Wnioski autorów: Mimo, iż suplementacja L- cytrulina/ arginina jest często kontynuowana u pacjentów po przeszczepieniu, wyniki tego badania pilotażowego nie wskazują na przewagę kliniczną u pacjentów poddawanych suplementacji w porównaniu do braku stosowania suplementacji. Niezbędne są kolejne badania, aby określić rolę suplementacji L-cytrulina/ arginina u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego po przeszczepieniu wątroby.</p>	Nie podlegało ocenie.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>Aldrian 2024 <u>Źródło finansowania:</u> częściowo finansowane z grantu Ministerstwa Zdrowia Republiki Czeskiej <u>Konflikt interesów:</u> dwóch badaczy zgłosiło konflikt interesów</p>	<p>Typ badania: retrospektywne wieloośrodkowe</p> <p>Populacja: N=24 pacjenci po przeszczepieniu wątroby z niedoborem syntazy karbamoilofosforanu (CPS1): n=11 lub karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC): n=13</p> <p>Interwencja: grupa 1: L-cytrulina: n=18, w tym pacjenci z: CPS1: n=8 OTC: n=10 grupa 2: brak suplementacji: n=6, w tym pacjenci z: CPS1: n=3 OTC: n=3</p> <p>Mediana okresu obserwacji: pacjenci z CPS1: 6 (4,0; 9, 5) lat pacjenci z OTC: 5,3 (3,9; 11,9) lat</p>	<p>Cel badania: ocena wpływu suplementacji cytruliną po transplantacji wątroby na wyniki kliniczne, funkcje neurologiczne, wzrost u pacjentów z niedoborem CPS1 i OTC po przeszczepieniu wątroby</p> <p>Wybrane wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie cytruliny <p>Stężenie cytruliny przed i po przeszczepieniu wątroby było porównywalne (brak IS różnic) u pacjentów z CPS1 i OTC. Stężenie cytruliny u pacjentów otrzymujących suplementację i nieotrzymujących było porównywalne (brak IS różnic) w przypadku pacjentów z CPS1 ($p=0,73$), zaś w przypadku pacjentów z OTC zaobserwowano IS różnice pomiędzy grupą suplementowaną i nieotrzymującą suplementacji ($p=0,036$), co przedstawiono poniżej.</p> <p>Rysunek 1. Stężenie cytruliny w surowicy krwi u pacjentów suplementujących i nieotrzymujących suplementacji L- cytruliną w zależności od rozpoznania</p>  <p>Analiza korelacji nie wykazała zależności między dawką podawanej L-cytruliny a stężeniem cytruliny w osoczu (CPS1: $R=-0,035$, $p=0,8$; OTC: $R=-0,00071$, $p=1$).</p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie argininy <p>Wszystkie pomiary argininy mieściły się w normie. Analiza korelacji wykazała brak korelacji pomiędzy suplementacją cytruliny a stężeniem argininy w surowicy po przeszczepieniu wątroby (CPS1: $R=0,015$, $p=0,91$; OTC: $R=0,25$, $p=0,074$). Ponadto, stężenie argininy nie było skorelowane ze stężeniem cytruliny (CPS1: $R=0,2$, $p=0,14$; OTC: $R=0,24$, $p=0,08$).</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenie rozwoju, wynik neurologiczny <p>Analiza regresji wykazała brak korelacji między substytucją L-cytruliny a zaburzeniem rozwoju ($p=0,611$), wynikiem neurologicznym ($p=0,701$) lub połączonym punktem końcowym ($p=0,552$).</p> <p>Wnioski badaczy:</p> <p>Z dużym prawdopodobieństwem możemy stwierdzić, że suplementacja cytruliny w porównaniu z brakiem suplementacji u pacjentów po przeszczepieniu wątroby nie powoduje dużej różnicy w mierzonych stężeniach cytruliny w osoczu i nie wpływa na przebieg kliniczny. Jednakże, badanie ma charakter retrospektywny, a wnioski</p>	<p>Nie opisano zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas suplementacji L-cytruliną.</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		opierają się na obserwacji klinicznej, a nie na randomizowanym badaniu klinicznym, dlatego jesteśmy ostrożni w formułowaniu zaleceń dotyczących przyszłego postępowania klinicznego. Niemniej z uwagi na kilkuletni czas obserwacji pacjentów po przeszczepieniu wątroby, jesteśmy przekonani, że brak suplementacji cytruliny u takich pacjentów nie ma negatywnego wpływu, a suplementacja cytruliny nie ma pozytywnego wpływu.	
<p>Wang 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Zhongnanshan Medical Foundation of Guangdong Province, China oraz the Basic and Applied Basic Research Foundation of Guangdong Province, China <u>Konflikt interesów:</u> jeden z autorów wykazał konflikt interesów</p>	<p>Typ badania: opis przypadku Populacja: N=1 pacjent pediatryczny z lizynuryczną nietolerancją białka oraz chorobą śródmiąższową płuc, palcami pałeczkowatymi oraz hepatosplenomegalią. Interwencja: dieta niskobiałkowa (1-1,5 g/kg/dzień); suplementacja lizyną (17 mg/kg), cytruliną (60 mg/kg), karnityną (35 mg/kg) oraz pierwiastkami śladowymi; doustne kortykosteroidy przez 2 mies. Okres obserwacji: nie podano</p>	<p>Cel badania: opis przypadku Wybrane wyniki: Objawy uległy znacznej poprawie po 3 miesiącach stosowania diety niskobiałkowej, suplementacji lizyną, cytruliną, karnityną i mikroelementami oraz doustnego leczenia kortykosteroidami przez 2 miesiące.</p>	Nie opisano.
<p>Olgac 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: opis przypadku Populacja: N=1 pacjent pediatryczny z opóźnionym wzrostem, biegunkami i lizynuryczną nietolerancją białka (LPI). Interwencja: dieta niskobiałkowa, benzoesan sodu, l-karnityna, l-cytrulina. Okres obserwacji: nie podano</p>	<p>Cel badania: opis przypadku Wybrane wyniki: Rozpoczęto dietę niskobiałkową wzbogaconą o benzoesan sodu, L-karnitynę, niską dawkę L-cytruliny i zastępowanie wapnia. Ogólny stan zdrowia pacjenta jest dobry, pacjent pozostaje pod opieką ośrodka.</p>	Nie opisano.
<p>Akyol 2022 <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania <u>Konflikt interesów:</u> nie zgłoszono</p>	<p>Typ badania: opis dwóch przypadków Populacja: N = 2, pacjenci pediatryczni z lizynuryczną nietolerancją białka Pacjent 1: Interwencja: doustna cytrulina, arginina oraz dieta wysoko węglowodanowa i tłuszczowa z ograniczeniem białka Pacjent 2: pominięto (nie był leczony cytruliną) Okres obserwacji: nie podano</p>	<p>Cel: opis przypadków Wybrane wyniki: Pacjent 1: Po rozpoczęciu leczenia objawy uległy poprawie. Pacjent 2: pominięto (nie przyjmował cytruliny)</p>	Nie opisano.

Skróty: LPI - nietolerancja białka lizynurycznego, CPS1- niedobór syntazy karbamoilofosforanu, OTC - niedobór ornityny transkarbamylazy, UCD - zaburzenia cyklu mocznikowego

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ulotki Citrulline 200/ Citrulline 1000⁶

- Wskazania:

Do leczenia dietetycznego wrodzonych wad błędów metabolizmu aminokwasów, od urodzenia.

- Ważne informacje:

Należy podawać wyłącznie pacjentom z udowodnionymi wrodzonymi błędami metabolizmu aminokwasów pod ścisłym nadzorem lekarza.

Odpowiedni od urodzenia.

Dzieci poniżej 12 miesięcy: po rozpuszczeniu lub dodaniu do mleka modyfikowanego dla niemowląt należy natychmiast zużyć i wyrzucić resztki w ciągu 1 godziny.

Nie stosować jako jedyne źródła pożywienia.

Wyłącznie do stosowania dojelitowego.

Informacje na podstawie ulotki L-Citrulline⁷

L-cytrulina to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego do stosowania pod nadzorem lekarza. Sproszkowana postać aminokwasu L-cytruliny. Do stosowania jako suplement w dietetycznym leczeniu schorzeń wymagających dodatkowej L-cytruliny, np. niedoboru transkarbamyłazy ornitynowej (OTC), niedoboru deficytu syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1). Nadaje się do stosowania od urodzenia.

- Specjalne ostrzeżenia:

Należy stosować pod nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Nie jest przeznaczony do stosowania jako jedyne źródło pożywienia.

- Zalecane dawkowanie:

Zalecana dawka L-cytruliny zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta i powinna zostać ustalona wyłącznie przez lekarza lub dietetyka.

- Ważne wskazówki:

Do stosowania w warunkach, w których wymagane są dodatkowe pojedyncze aminokwasy. Odpowiedni dla niemowląt, dzieci i dorosłych.

3.5. Podsumowanie analizy klinicznej

Nie odnaleziono prospektywnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa środka spożywczego specjalnego przeznaczenia Citrulline oraz L-Citrulline, stosowanego u pacjentów z deficytem transkarbamyłazy ornitynowej, deficytem syntazy karbamylofosforanu 1, czy też lizynuryczną nietolerancją białka. Zidentyfikowano trzy badania retrospektywne (Imbard 2023, Posset 2023, Aldrian 2024) oceniające wpływ suplementacji cytuliną na wyniki zdrowotne pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym z deficytem transkarbamyłazy ornitynowej i deficytem syntazy karbamylofosforanu 1. W populacji pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka odnaleziono trzy opisy przypadków, nie odnaleziono dowodów z wyższego poziomu wiarygodności.

Badanie Imbard 2023 miało na celu ocenę zastosowania, skuteczności i bezpieczeństwa terapii cytruliną i/lub argininą u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. W badaniu oceniano m.in. średnią roczną częstość występowania epizodów dekompensacji, czas trwania epizodu dekompensacji, podstawowe

⁶ <https://www.nestlehealthscience.com/sites/default/files/2022-04/CITRULLINE-RANGE.pdf>, data odczytu:20.09.2024 r.

⁷ <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/l-citrulline.html>, data odczytu:20.09.2024 r.

(poza epizodami dekompensacji) stężenia amoniaku w osoczu oraz stężenia cytruliny, argininy i glutaminy w osoczu. Autorzy wskazują na znaczenie suplementacji cytruliną, w monoterapii lub w połączeniu z arginina, w leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego oraz wskazują, że w przypadku monoterapii cytrulina jest preferowaną opcją pod względem zwiększenia stężenia argininy w osoczu.

Badanie Posset 2023 oceniało znaczenie suplementacji L- cytruliną/ arginina u pacjentów z ciężkimi fenotypami zaburzeń cyklu mocznikowego, którzy przeszli przeszczepienie wątroby. Uzyskane wyniki nie wskazywały na przewagę skuteczności klinicznej u pacjentów suplementowanych w porównaniu do niesuplementowanych.

Badanie Aldrian 2024 oceniało wpływ suplementacji L-cytruliną u pacjentów z deficytem transkarbamylazy ornitynowej lub deficytem syntazy karbamylfosforanu 1, którzy przeszli przeszczepienie wątroby. Autorzy uznali, że substytucja cytruliny w porównaniu z brakiem substytucji u pacjentów po przeszczepieniu wątroby nie powoduje dużej różnicy w mierzonych stężeniach cytruliny w osoczu i nie wpływa na przebieg kliniczny.

Odnalezione trzy opisy przypadków pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka (Wang 2024, Olgac 2020, Akyol 2022) wskazują, że suplementacja m.in. cytruliną doprowadziła do poprawy w zakresie objawów.

4. Opinie ekspertów klinicznych

W raporcie wykorzystano opinię jednego eksperta przedstawioną w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Stanowisko eksperta klinicznego

Pytanie	dr n.med. Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga dietetyk kliniczny Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Poradnia Chorób Metabolicznych - Centrum Chorób Rzadkich Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>- Czas oczekiwania na preparaty na import docelowy jest długi, wydawanie decyzji na import i refundacje wydłuża się z uwagi na wakacje, święta, dodatkowe weryfikacje dot. zasadności stosowania, później długi czas (nawet 6-8 tygodniowy) oczekiwania na sprowadzenie preparatu przez aptekę, recepty tylko papierowe, czasami muszą być wypisywane od nowa z uwagi na powyżej opisany długi czas oczekiwania na zgody.</p> <p>- Ilość preparatów na rynku jest ograniczona, zdarza się, że pacjenci nie tolerują smaku dostępnych produktów, często mają zaburzenia odżywiania lub nadwrażliwość w obrębie jamy ustnej, a preparat nasila je.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	<p>Poprawienie powyższych - usprawnienie procesu wydawania zgód na import docelowy, refundację. Proste rozwiązanie oferuje system Fiński – wniosek na import preparatu oraz procedowanie wniosku w Ministerstwie Zdrowia ma miejsce tylko za pierwszym razem, a nowe wnioski i zgody wystawiane są tylko przy zmianie preparatu lub jego dawki. Lekarz wystawia/ przedłuża tylko recepty, bez konieczności składania tego samego wniosku co kilka miesięcy</p> <p>Pacjent jest chory przewlekle, jeśli nie zostanie poddany przeszczepowi wątroby, to będzie leczony przy użyciu preparatów cały czas.</p>
Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	brak
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	brak
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Niemowlęta, kobiety ciężarne, pacjenci w stanie dekompensacji metabolicznej

Pytanie	dr n.med. Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga dietetyk kliniczny Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Poradnia Chorób Metabolicznych - Centrum Chorób Rzadkich Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>brak</i>

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.395.2024.2.KSz z dnia 26.04.2024 r.) w 2023 r. w ramach importu docelowego rozpatrzono pozytywnie 32 wnioski na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Citrulline i L-Citrulline. Zrefundowano 598 opakowań zbiorczych na łączną kwotę ok. 270 tys. zł. w tym:

- 294 opakowania śsspż Citrulline 1000 (po 30 saszetek każde) dla 3 pacjentów z deficytem syntazy karbamylfosforanu 1,
- 259 opakowań śsspż Citrulline 1000 (po 30 saszetek każde) dla 8 pacjentów z deficytem transkarnbamylazy ornitynowej

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Zestawienie zrefundowanych opakowań i wydatkowanych kwot w imporcie docelowym środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Citrulline i L-Citrulline w 2023 r. z uwzględnieniem poniesionych kosztów w odniesieniu do analizowanych wskazań.

Wskazanie	śsspż	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań z wydana zgoda na refundację	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]
deficyt transkarnbamylazy ornitynowej	Citrulline 200	2	5	18	7 777,98
	Citrulline 1000	8	17	259	109 036,41
deficyt syntazy karbamylfosforanu 1	Citrulline 1000	3	6	294	123 771,06
lizynuryczna nietolerancja białka	L-Citrulline	2	4	27	29 499,12
Łącznie*		-	32	598	270 084,57

Źródło: dane MZ, * oszacowanie własne analityków

Na tej podstawie obliczono średnią roczną liczbę opakowań środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Citrulline i L-Citrulline przypadającą na jednego pacjenta w zależności od wskazania.

Najwięcej opakowań w ciągu roku wykorzystali pacjenci ze wskazaniem deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 i dotyczyło to preparatu Citrulline 1000 – średnia liczba opakowań na pacjenta to 98 (po 30 saszetek w każdym opakowaniu). Najmniej, bo średnio po 9 opakowań na pacjenta, zużyli chorzy z deficytem transkarnbamylazy ornitynowej. Pacjenci z lizynuryczną nietolerancją białka zużyli rocznie średnio około 13,5 puszki preparatu L- Citrulline.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Średnia liczba opakowań śsspz przypadająca na pacjenta na rok na podstawie danych MZ – oszacowanie Agencji

Wskazanie	śsspz	Liczba pacjentów, dla których sprowadzono stosowany preparat w 2023 r.	Liczba sprowadzonych opakowań w 2023 roku	Średnia liczba opakowań/pacjenta*
deficyt transkarbamyazy ornitynowej	Citrulline 200	2	18	9
	Citrulline 1000	8	259	32,4
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1	Citrulline 1000	3	294	98
lizynuryczna nietolerancja białka	L-Citrulline	2	27	13,5
Łącznie		-	598	-

*średnia liczba opakowań zakłada wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta, w rzeczywistości zaś dawkowanie zależy od przebiegu choroby, wieku, masy ciała i stanu medycznego pacjenta, a dawka powinna być ustalana wyłącznie przez lekarza lub dietetyka.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, ceny środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego wynosily:

- Citrulline 200, saszetki 4 g - 432,11 zł za opakowanie zawierające 30 saszetek
- Citrulline 1000, saszetki 4 g – 420,99 zł za opakowanie zawierające 30 saszetek
- L-Citrulline proszek, puszkę 100 g – 1 092,56 zł za puszkę 100 g

Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL). Ceny te wykorzystano do oszacowania średniego rocznego kosztu terapii jednego pacjenta w zależności od rozpoznania.

Najwyższy roczny koszt przypadający na jednego pacjenta odnotowano w przypadku leczenia chorych z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 (ok. 43,2 tys. zł), następnie w leczeniu deficytu transkarbamyazy ornitynowej (ok. 18,3 tys. zł.), najmniej zaś w leczeniu lizynurycznej nietolerancji białka (ok. 15,2 tys. zł.).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Koszt wnioskowanej technologii (Citrulline i L-Citrulline), średni roczny koszt terapii jednego pacjenta – oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Wskazanie	śsspz	CHB (zł)*	CD (zł)	WDS (zł)	Cena dla płatnika (zł)	Średnia liczba opakowań/pacjenta/rok	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)
deficyt transkarbamyazy ornitynowej	Citrulline 200	432,11	455,41	3,20	452,21	9	4 069,89
	Citrulline 1000	420,99	444,01	3,20	440,81	32,4	14 282,24
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1	Citrulline 1000	420,99	444,01	3,20	440,81	98	43 199,38
lizynuryczna nietolerancja białka	L-Citrulline	1 092,56	1 132,37	3,20	1 129,17	13,5	15 243,80

* zgodnie z pismem MZ (PLD.45341.395.2024.2.KSz): *cena śsspz Citrulline i L-Citrulline to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową*

Skróty: **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Liczebność populacji wskazanej w zleceniu MZ przedstawiono w tabeli nr 1.

Zdaniem ankietowanej na potrzeby niniejszego raportu dr n. med. Ewy Ehmke vel Emczyńskiej-Seliga - dietetyka klinicznego z Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych w Warszawie, obecna liczba chorych z deficytem transkarbamyazy ornitynowej to około 30 chorych i po 2 chorych z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1) i lizynuryczną nietolerancją białka. Przewiduje się od 1 do 3 nowych zachorowań w ciągu roku związanych z deficytem transkarbamyazy ornitynowej i <1 w pozostałych wskazaniach. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczebność populacji według stanowiska eksperta klinicznego

Pytanie	Wskazanie	dr n. med. Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga dietetyk kliniczny Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Poradnia Chorób Metabolicznych - Centrum Chorób Rzadkich Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”	
		Citrulline	L-Citrulline
Obecna liczba chorych w Polsce	deficyt transkarbamyazy ornitynowej	30	
	deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1)	2	
	lizynuryczna nietolerancja białka	2	
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	deficyt transkarbamyazy ornitynowej	1-3	
	deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1)	<1	
	lizynuryczna nietolerancja białka	<1	
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją		Citrulline	L-Citrulline
	deficyt transkarbamyazy ornitynowej	10	2
	deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1)	-	1
	lizynuryczna nietolerancja białka	-	2
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	deficyt transkarbamyazy ornitynowej	Dane własne (IPCZD)	
	deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1)		
	lizynuryczna nietolerancja białka		

Odstąpiono od generowania danych NFZ, z uwagi na to, że kody ICD-10 obejmują szerszą populację niż oceniana, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Rozpoznanie przyporządkowane do kodu ICD-10

Oceniane wskazanie	Przyporządkowany kod ICD-10
deficyt transkarbamyazy ornitynowej	E72.4 Zaburzenia przemian ornityny <ul style="list-style-type: none"> Ornitynemia (typu I, II)
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1	E72.2 Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego <ul style="list-style-type: none"> Argininemia Acyduria argininobursztynianowa Cytrulinemia Hiperamonemia Nie obejmuje: zaburzenia przemian ornityny (E72.4)
lizynuryczna nietolerancja białka	E72.0 Zaburzenia transportu aminokwasów <ul style="list-style-type: none"> Cystynoza Cystynuria o Zespół Fanconiego(-de Toniego)(-Debrégo) Choroba Hartnupów Zespół Lowego.

W raporcie nr OT.4311.19.2020 na podstawie danych przekazanych przez MZ wskazano, iż w 2019 r. śsspż L- Citrulline sfinansowano w ramach importu docelowego dla 7 pacjentów z deficytem transkarbamyazy ornitynowej, dla 1 pacjenta z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 oraz dla 2 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka [ocenie wówczas podlegał jedynie śsspż L-Citrulline, proszek, puszcza 100 g].

W celu obliczenia rocznego kosztu terapii całej populacji przyjęto dane ze zlecenia MZ dotyczące liczebności populacji.

Oszacowany roczny koszt terapii całej populacji chorych ponoszony przez płatnika wyniesie blisko 283 tys. zł. Z czego:

- ok. 130 tys. zł. to roczny koszt terapii pacjentów z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1,
- ponad 122,3 tys. zł. to roczny koszt terapii pacjentów z deficytem transkarbamyazy ornitynowej,
- ok. 30,4 tys. zł. to roczny koszt terapii pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonej analizy.

Tabela 5. Roczny koszt terapii całej populacji w oparciu o dane MZ dotyczące liczebności chorych

Rozpoznanie	śsspż	Roczny koszt terapii jednego pacjenta [zł]	Liczebność populacji (unikalne numery PESEL)	Roczny koszt terapii całej populacji chorych [zł]
deficyt transkarbamyazy ornitynowej	Citrulline 200	4 069,89	2	8 139,78
	Citrulline 1000	14 282,24	8	114 257,95
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1	Citrulline 1000	43 199,38	3	129 598,14
lizynuryczna nietolerancja białka	L-Citrulline	15 243,80	2	30 487,59
Suma	-	-	-	282 483,46

Źródło: opracowanie własne analityków na podstawie danych NFZ i MZ

Należy mieć na uwadze, że poniższe obliczenia mają charakter jedynie poglądowy z uwagi na niepewność dotyczącą liczebności populacji, schemat dawkowania Citrulline i L-Citrulline zależny od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta oraz niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu śsspż sprowadzanych zza granicy.

W raporcie nr OT.4311.19.2020 oszacowany roczny koszt terapii jednego pacjenta wynosił, w zależności od rozpoznania:

- deficyt transkarbamyazy ornitynowej – 84 237,91 zł.
- deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 – 58 318,55 zł.
- lizynuryczna nietolerancja białka – 31 103,23 zł⁸.

Zgodnie z ulotką Citrulline200 i Citrulline1000 a także L-Citrulline, dawkowanie i sposób podawania śsspż ustala lekarz lub dietetyk indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.

Z informacji przekazanej przez MZ, w analizowanych wskazaniach w 2023 roku w ramach importu docelowego sprowadzono również inne produkty lecznicze i śsspż, które wykazano poniżej.

Tabela 6. Produkty lecznicze sprawdzane w imporcie docelowym w 2023 r. dla analizowanych wskazań

Rozpoznanie	Inne produkty lecznicze i śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego
deficyt transkarbamyazy ornitynowej	Arginine, Arginine 2000, Veyron, FruitiVits, UCD Amino 5, UCD Anamix Junior, EAA Supplement 50, Isolecine, Milupa Basic-P
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1	Milupa Basic-P, UCD Anamix Infant,
lizynuryczna nietolerancja białka	EAA Vitaf lo, EAASupplement 50, L-Lysine, SOS 25, Arginine, Veyron, Arginine 2000

Źródło: opracowanie własne analityków na podstawie danych MZ

W piśmie MZ nie wskazano liczby sprowadzonych opakowań oraz cen powyższych produktów leczniczych i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Nie podano również liczby pacjentów, którzy otrzymali powyższe produkty w ramach złożonych wniosków refundacyjnych.

Jednocześnie ekspert – dietetyk kliniczny - w swojej opinii odniosła się do wykazanych przez MZ produktów leczniczych wskazując, że „każdy w wymienionych preparatów ma inne działanie/ zastosowanie w leczeniu – preparaty aminokwasów złożonych uzupełniają dietę w „bezpieczne białko”, arginina stosowana jest w znakomitej ilości przypadków, ale nie zastępuje cytruliny (cytrulina stosowana jest dodatkowo razem z arginina), lizyna stosowana jest w niedoborach lizyny w lizynurycznej nietolerancji białka, Isolecine stosowana w niedoborach izoleucyny, FruitiVits to witaminy i składniki mineralne bez obecności cytruliny, Milupa Basic-p to preparat mlekozastępczy bez białka w składzie, SOS 25 – glukoza dla uzupełniania kalorycznego”.

⁸ Oszacowania dokonano na podstawie średniej dobowej dawki L-cytruliny stosowanej w odnalezionych badaniach.

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.19.2020⁹, na podstawie którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 3/2021 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.

Należy zauważyć, że w raporcie nr OT.4311.19.2020 oceniano wyłącznie śsspż L-Citrulline, proszek, puszka 100 g, zaś aktualne zlecenie obejmuje dodatkowo preparaty Citrulline 200, saszetki 4 g oraz Citrulline 1000, saszetki 4 g.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej, nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej oraz wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.395.2024.2.KSz z dnia 26.04.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Citrulline 200, saszetki 4 g; Citrulline 1000, saszetki 4 g oraz L-Citrulline, proszek, puszka 100 g we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.

W przedmiotowych wskazaniach w 2023 roku, w ramach importu docelowego, wydano 32 zgody na refundację ww. śsspż na łączną liczbę 598 opakowań zbiorczych, z czego:

- 294 opakowania śsspż Citrulline 1000 (po 30 saszetek każde) dla 3 pacjentów z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1,
- 259 opakowań śsspż Citrulline 1000 (po 30 saszetek każde) dla 8 pacjentów z deficytem transkarbamyazy ornitynowej

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu refundacja w imporcie docelowym wynosiła dla:

- Citrulline 200, saszetki 4 g - 432,11 zł za opakowanie zawierające 30 saszetek;
- Citrulline 1000, saszetki 4 g – 420,99 zł za opakowanie zawierające 30 saszetek;
- L-Citrulline proszek, puszka 100 g – 1 092,56 zł za puszkę 100 g.

Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL).

Wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 19-20.09.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: management of / guidelines / treatment, ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD, carbamoyl phosphate synthesis deficiency, CPS1 deficiency, lysinuric protein intolerance, deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Szukano wytycznych opublikowanych po zakończeniu prac nad raportem nr OT.4311.19.2020.

W wyniku dokonanych przeszukiwań nie odnaleziono żadnych aktualnych wytycznych.

W poprzednim raporcie nr OT.4311.19.2020 odnaleziono natomiast 7 dokumentów opisujących wytyczne, w których odniesiono się do leczenia konkretnych schorzeń metabolicznych: deficytu transkarbamyazy ornitynowej (OTCD), deficytu syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D) oraz lizynurycznej nietolerancji białka.

⁹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/264/RPT/OT.4311.19.2020_L-Citrulline_BIP.pdf, data dostępu: 17.09.2024 r..

W wytycznych grupy ekspertów PCRRT (ang. Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy) z 2020 odniesiono się ogółem do leczenia hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego z wykorzystaniem L-cytruliny. W rekomendacjach BIMDG (ang. British Inherited Metabolic Disease Group) 2012 jedynie wspomniano o wykorzystaniu cytruliny w leczeniu lizynurycznej nietolerancji białka (LPI). Natomiast w wytycznych Haberle 2012/2019 wskazano, że cytrulina może być suplementowana w OCTD i CPS1D 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 2017A i 2017B r. (obejmujących populację pediatryczną) wskazano, że cytrulina jest stosowana w przypadku hiperamonemii u dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego: deficytem transkarbamyazy ornitynowej (OTC) lub deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 - CPS 1 (wytyczne BIMDG z 2017A), a także w przypadku lizynurycznej nietolerancji białka (LPI). Dawkowanie cytruliny w leczeniu LPI (od 400 do 700 mg/kg/dobę) zależy od stężenia amoniaku w osoczu (BIMDG z 2017B).

Podsumowując, wytyczne opisane w raporcie nr OT.4311.19.2020 zalecają stosowanie L-cytruliny zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych, z dostosowaniem dawek do wieku, wagi i stanu chorego.

Wskazanie dowodów naukowych

Nie udało się odnaleźć prospektywnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa środka spożywczego specjalnego przeznaczenia Citrulline oraz L-Citrulline, stosowanego u pacjentów z deficytem transkarbamyazy ornitynowej, deficytem syntazy karbamylofosforanu 1, czy też lizynuryczną nietolerancją białka. Odnaleziono trzy badania retrospektywne (Imbard 2023, Posset 2023, Aldrian 2024) oceniające wpływ suplementacji cytruliną na wyniki zdrowotne pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym z deficytem transkarbamyazy ornitynowej i deficytem syntazy karbamylofosforanu 1. W populacji pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka odnaleziono jedynie trzy opisy przypadków, nie udało się odnaleźć dowodów z wyższego poziomu wiarygodności.

Badanie Imbard 2023 miało na celu ocenę zastosowania, skuteczności i bezpieczeństwa terapii cytruliną i/lub argininą u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. W badaniu oceniano m.in. średnią roczną częstość występowania epizodów dekompensacji, czas trwania epizodu dekompensacji, podstawowe (poza epizodami dekompensacji) stężenia amoniaku w osoczu oraz stężenia cytruliny, argininy i glutaminy w osoczu. Autorzy wskazują na znaczenie suplementacji cytruliną, w monoterapii lub w połączeniu z argininą, w leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego oraz wskazują, że w przypadku monoterapii cytrulina jest preferowaną opcją pod względem zwiększenia stężenia argininy w osoczu.

Badanie Posset 2023 oceniało znaczenie suplementacji L- cytruliną/ argininą u pacjentów z ciężkimi fenotypami zaburzeń cyklu mocznikowego, którzy przeszli przeszczepienie wątroby. Uzyskane wyniki nie wskazywały na przewagi antropometryczne lub biochemiczne u pacjentów suplementowanych w porównaniu do niesuplementowanych.

Badanie Aldrian 2024 oceniało wpływ suplementacji L-cytruliną u pacjentów z deficytem transkarbamyazy ornitynowej lub deficytem syntazy karbamylofosforanu 1, którzy przeszli przeszczepienie wątroby. Autorzy uznali, że substytucja cytruliny w porównaniu z brakiem substytucji u pacjentów po przeszczepieniu wątroby nie powoduje dużej różnicy w mierzonych stężeniach cytruliny w osoczu i nie wpływa na przebieg kliniczny.

Odnaleziono trzy opisy przypadków pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka (Wang 2024, Olgac 2020, Akyol 2022) wskazują, że suplementacja m.in. cytruliną doprowadziła do poprawy objawów.

Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania raportu otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego, dr n. med. Ewy Ehmke vel Emczyńskiej-Seliga - dietetyka klinicznego z Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie.

Ekspert wskazała, że „czas oczekiwania na preparaty na import docelowy jest długi, wydawanie decyzji na import i refundacje wydłuża się z uwagi na wakacje, święta, dodatkowe weryfikacje dot. zasadności stosowania, później długi czas (nawet 6-8 tygodniowy) oczekiwania na sprowadzenie preparatu przez aptekę, recepty tylko papierowe, czasami muszą być wypisywane od nowa z uwagi na powyżej opisany długi czas oczekiwania na zgodę. Ilość preparatów na rynku jest ograniczona, zdarza się, że pacjenci nie tolerują smaku dostępnych produktów, często mają zaburzenia odżywiania lub nadwrażliwość w obrębie jamy ustnej, a preparat nasila je”. Nadmieniała również, że wymagane jest „usprawnienie procesu wydawania zgód na import docelowy, refundację”.

Ponadto wskazała, że „pacjent jest chory przewlekle, jeśli nie zostanie poddany przeszczepowi wątroby, to będzie leczony przy użyciu preparatów cały czas”.

W opinii eksperckiej odniosła się również do innych produktów sprowadzanych zza granicy w ocenianych wskazaniach, wskazując, że każdy z wymienionych w zleceniu MZ preparatów ma inne działanie/ zastosowanie w leczeniu – preparaty aminokwasów złożonych uzupełniają dietę w „bezpieczne białko”, arginina stosowana jest w znakomitej ilości przypadków, ale nie zastępuje cytruliny (cytrulina stosowana jest dodatkowo razem z arginina), lizyna stosowana jest w niedoborach lizyny w lizynurycznej nietolerancji białka, Isoleucine stosowana w niedoborach izoleucyny, FruitiVits to witaminy i składniki mineralne bez obecności cytruliny, Milupa Basic-p to preparat mlekozastępczy bez białka w składzie, SOS 25 – glukoza dla uzupełniania kalorycznego.”

W celu usprawnienia procesu dostępu do tych preparatów, ekspert zaprezentowała rozwiązania praktykowane przez system fiński – „wniosek na import preparatu oraz procedowanie wniosku w Ministerstwie Zdrowia ma miejsce tylko za pierwszym razem, a nowe wnioski i zgody wystawiane są tylko przy zmianie preparatu lub jego dawki. Lekarz wystawia/ przedłuża tylko recepty, bez konieczności składania tego samego wniosku co kilka miesięcy”.

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2023 r. w ramach importu docelowego zrefundowano 598 opakowań śsspż Citrulline 200, Citrulline 1000, L-Citrulline, w tym:

- 294 opakowania śsspż Citrulline 1000 (po 30 saszetek każde) dla 3 pacjentów z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1,
- 259 opakowań śsspż Citrulline 1000 (po 30 saszetek każde) dla 8 pacjentów z deficytem transkarbamyłazy ornitynowej

Oszacowane ceny dla płatnika poszczególnych śsspż, średnie liczby opakowań przypadające na pacjenta podczas rocznej terapii oraz średni roczny koszt jednego pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Koszt wnioskowanej technologii (Citrulline i L-Citrulline), średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta podczas rocznej terapii, średni roczny koszt terapii jednego pacjenta – oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Wskazanie	śsspż	Cena dla płatnika 1 opakowania (zł)	Średnia liczba opakowań/ pacjenta/ rok	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)
deficyt transkarbamyłazy ornitynowej	Citrulline 200	452,21	9	4 069,89
	Citrulline 1000	440,81	32,4	14 282,24
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1	Citrulline 1000	440,81	98	43 199,38
lizynuryczna nietolerancja białka	L-Citrulline	1 129,17	13,5	15 243,80

W 2023 r. sprowadzono śsspż Citrulline 200 dla 2 pacjentów z deficytem syntazy ornitynowej, Citrulline 1000 dla 8 pacjentów z deficytem syntazy ornitynowej i dla 3 pacjentów z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1, zaś L- Citrulline dla 2 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka.

Przy założeniu liczebności populacji jak w zleceniu MZ oszacowany roczny koszt terapii całej populacji chorych ponoszony przez płatnika wyniesie blisko 283 tys. zł., z czego ok. 130 tys. zł. to roczny koszt terapii pacjentów z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1, ponad 122,3 tys. zł. to roczny koszt terapii pacjentów z deficytem transkarbamyłazy ornitynowej, ok. 30,4 tys. zł. to roczny koszt terapii pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka.

Należy mieć na uwadze, że obliczenia te mają charakter jedynie poglądowy, z uwagi na schemat dawkowania cytruliny i L-cytruliny, niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu śsspż zawierających cytrulinę sprowadzanych zza granicy oraz niepewność dotyczącą liczebności chorych w kolejnych latach.

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Imbard 2023** Imbard A, Bouchereau J, Arnoux JB et al Citrulline in the management of patients with urea cycle disorders <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02800-8> data dostępu 25.09.2024 r.
- Wang 2024** Wang Y, Li H, Huang Z et al A novel variant in a Chinese boy with lysinuric protein intolerance: A case report and literature review [A novel variant in a Chinese boy with lysinuric protein intolerance: A case report and literature review - ScienceDirect](#) data dostępu 25.09.2024 r.
- Posset 2023** Posset R, Garbade S, Gleich F et al Impact of supplementation with L-citrulline/arginine after liver transplantation in individuals with Urea Cycle Disorders, [Impact of supplementation with L-citrulline/arginine after liver transplantation in individuals with Urea Cycle Disorders - ScienceDirect](#) data dostępu 25.09.2024r .
- Aldrian 2024** Aldrian D, Waldner B, Vogel GF, et al. Impact of citrulline substitution on clinical outcome after liver transplantation in carbamoyl phosphate synthetase 1 and ornithine transcarbamylase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2024;47(2):220-229. doi:10.1002/jimd.12717 [Impact of citrulline substitution on clinical outcome after liver transplantation in carbamoyl phosphate synthetase 1 and ornithine transcarbamylase deficiency - Aldrian - 2024 - Journal of Inherited Metabolic Disease - Wiley Online Library](#) data dostępu 03.10.2024 r.
- Olgac 2020** Olgac, A., Yenicesu, I., Ozgul, R. K., Biberoglu, G., & Tümer, L. (2020). Lysinuric protein intolerance: an overlooked diagnosis. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 21, 1-4. <https://link.springer.com/article/10.1186/s43042-020-00084-2>, data dostępu 03.10.2024 r.
- Akyd 2022** Akyol, Ş., Yılmaz, Ş., Tüfekçi, Ö., Arslan, N., & Ören, H. (2022). A complication of lysinuric protein intolerance: Intermittent haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of Paediatrics & Child Health*, 58(12), <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.16158>, data dostępu 03.10.2024 r.

Pozostałe publikacje

- Ulotka Citrulline 200 Citrulline 1000** <https://www.nestlehealthscience.com/sites/default/files/2022-04/CITRULLINE-RANGE.pdf>, data odczytu: 20.09.2024 r.
- Ulotka L-Citrulline** <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/l-citrulline.html>, data odczytu: 20.09.2024 r.
- Raport OT.4311.19.2020** Raport: L-Citrulline we wskazaniu: deficyt transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. https://bjp.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/264/RPT/OT.4311.19.2020_L-Citrulline_BIP.pdf, data dostępu: 17.09.2024 r.

8. Załączniki

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktów Citrulline i L-Citrulline w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Medline (data wyszukiwania: 24.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	citrulline[MeSH Terms]	4 684
#2	citrulline[Title/Abstract]	7 523
#3	(citrulline[MeSH Terms]) OR (citrulline[Title/Abstract])	9 203
#4	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]	997
#5	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[Title/Abstract]	2
#6	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency[Title/Abstract]	65
#7	Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease[Title/Abstract]	1
#8	Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase[Title/Abstract]	91
#9	Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]	862
#10	Ornithine Transcarbamylase Deficiency[Title/Abstract]	755
#11	Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]	1 045
#12	Deficiency, Ornithine Transcarbamylase[Title/Abstract]	9
#13	Ornithine Transcarbamylase Deficiencies[Title/Abstract]	5
#14	Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To[Title/Abstract]	19
#15	OTC Deficiency[Title/Abstract]	373
#16	Deficiencies, OTC[Title/Abstract]	641
#17	Deficiency, OTC[Title/Abstract]	22
#18	OTC Deficiencies[Title/Abstract]	5
#19	(((((((((((((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]))	1 475
#20	((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]))	147
#21	Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[MeSH Terms]	132
#22	Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	41
#23	Carbamyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
#24	Carbamyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
#25	Carbamoyl Phosphate Synthase (Ammonia) Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
#26	Carbamoyl-Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
#27	Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency Disease[Title/Abstract]	0
#28	Carbamyl Phosphate Synthetase Deficiency Disease[Title/Abstract]	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	ornithine transcarbamylase deficiency/	1 119
#5	ornithine transcarbamylase deficiency.ab,kw,ti.	954
#6	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	10
#7	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency.ab,kw,ti.	63
#8	Ornithine Transcarbamylase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	2
#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.	14
#13	Ornithine Transcarbamylase Deficiencies.ab,kw,ti.	2
#14	Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To.ab,kw,ti.	0
#15	OTC Deficiency.ab,kw,ti.	599
#16	Deficiencies, OTC.ab,kw,ti.	0
#17	Deficiency, OTC.ab,kw,ti.	65
#18	OTC Deficiencies.ab,kw,ti.	6
#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	1 690
#20	3 and 19	315
#21	carbamoyl phosphate synthetase I deficiency/	226
#22	carbamoyl phosphate synthetase I deficiency.ab,kw,ti.	23
#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.	8
#39	CPS I Deficiency.ab,kw,ti.	14
#40	CPS I Deficiencies.ab,kw,ti.	0
#41	"Carbamyl Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency".ab,kw,ti.	2
#42	CPS 1 Deficiency.ab,kw,ti.	8
#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	250
#45	3 and 44	73

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#46	lysinuric protein intolerance/	245
#47	lysinuric protein intolerance.ab,kw,ti.	306
#48	LPI - Lysinuric Protein Intolerance.ab,kw,ti.	2
#49	LPI.ab,kw,ti.	1 785
#50	46 or 47 or 48 or 49	1 992
#51	3 and 50	105
#52	20 or 45 or 51	447
#53	limit 52 to yr="2020 - 2024"	128

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Kuvan w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 24.09.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Citrulline] in all MeSH products	197
#2	(citrulline):ti,ab,kw	1 237
#3	#1 or #2	1 237
#4	MeSH descriptor: [Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease] explode all trees	10
#5	(Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease):ti,ab,kw	10
#6	(Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency):ti,ab,kw	10
#7	(Ornithine Transcarbamylase Deficiency):ti,ab,kw	19
#8	(Deficiency Disease, Ornithine Carbamoyltransferase):ti,ab,kw	10
#9	(Deficiency Disease, Ornithine Transcarbamylase):ti,ab,kw	17
#10	(Ornithine Transcarbamylase Deficiency):ti,ab,kw	19
#11	(Deficiencies, Ornithine Transcarbamylase):ti,ab,kw	19
#12	(Deficiency, Ornithine Transcarbamylase):ti,ab,kw	19
#13	(Ornithine Transcarbamylase Deficiencies):ti,ab,kw	19
#14	(Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Hyperammonemia Due To):ti,ab,kw	0
#15	(OTC Deficiency):ti,ab,kw	18
#16	(Deficiencies, OTC):ti,ab,kw	18
#17	(Deficiency, OTC):ti,ab,kw	18
#18	(OTC Deficiencies):ti,ab,kw	18
#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	29
#20	#3 and #19	3
#21	MeSH descriptor: [Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease] explode all trees	1
#22	(Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease):ti,ab,kw	2
#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

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#31	(Carbamyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	0
#32	(Carbamoyl-Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
#33	(Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency Disease):ti,ab,kw	1
#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
#37	(Carbamoyl Phosphate Synthase 1 Deficiency):ti,ab,kw	1
#38	(CPS I Deficiency):ti,ab,kw(CPS I Deficiencies):ti,ab,kw	1
#39	(CPS I Deficiencies):ti,ab,kw	1
#40	(Carbamyl Phosphate Synthetase (CPS) Deficiency):ti,ab,kw	0
#41	(CPS 1 Deficiency):ti,ab,kw	10
#42	(CPS 1 Deficiencies):ti,ab,kw	10
#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	14
#45	#3 and #44	0
#46	(lysinuric protein intolerance):ti,ab,kw	1
#47	(LPI):ti,ab,kw	162
#48	#46 or #47	162
#49	#3 and #48	0
#50	#20 or #45 or #49	3

