



## **Arginine Veyron**

we wskazaniach:

deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC),  
deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1),  
argininobursztynuria, cytrulinemia typu I,  
lizynuryczna nietolerancja białka,  
padaczka (drgawki) pirydoksynozależna

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
dalszego wydawania zgody na refundację

Nr: DRe.4211.2.2025

(Aneks do opracowania nr: OT.4211.41.2021)

Data ukończenia: 20 listopada 2025 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 (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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 z późn. zm.) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** 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 z późn. zm.) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej - 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. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)
- 2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Wytyczne kliniczne .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>14</b>
<b>4. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>18</b>
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	18
5.2. Opis badań włączonych do analizy .....	18
5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	19
5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	24
5.5. Podsumowanie .....	25
<b>6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>27</b>
<b>7. Kluczowe informacje .....</b>	<b>30</b>
<b>8. Źródła .....</b>	<b>34</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>36</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	36

## Wykaz skrótów

<b>AOTMiT/Agencja</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASL / ASLD</b>	argininobursztynuria
<b>ARG</b>	arginina
<b>CPS 1</b>	deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej
<b>CYT</b>	cytrulina
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OTC / OTCD</b>	deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej
<b>PDE</b>	padaczka pirydoksynozależna
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
<b>UCD</b>	zaburzenia cyklu mocznikowego
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

# 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. z 2025 r. poz. 1461) 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. 2025 r., poz. 930 z późn. zm.), niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.41.2021 (nr zlecenia w BIP 168/2021<sup>1</sup>, Arginine Veyron we wskazaniach: deficyt karbamoilofosforanowej ornitynowej (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki) pirydoksynozależna, lizynuryczna nietolerancja białka.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2022 oraz rekomendacja Prezesa nr 21/2022 wydane na podstawie ww. opracowania były pozytywne.

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.

Ponadto, w zleceniu Ministerstwa Zdrowia (pismo znak: PLD.45340.1779.2025.1.KB z 8 września 2025 r.) oprócz ocenianych w 2021 r. wskazań uwzględniono dodatkowo deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1) oraz argininobursztynurię. Biorąc pod uwagę powyższe, dla ww. wskazań przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa bez zastosowania ograniczeń czasowych dla wyszukiwania dowodów.

Produkt leczniczy Arginine Veyron nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie ma zostać sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2025 r. poz. 750, z późn. zm.).

Jest on dopuszczony do obrotu na terenie Francji w procedurze narodowej (08.01.1996, nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 34009 300 631 6 3<sup>2</sup>).

Poniżej zamieszczono skrótowy opis problemu zdrowotnego dla każdego z wnioskowanych wskazań, tj. deficytu karbamoilofosforanowej ornitynowej (OTC), deficytu syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1), argininobursztynurii, cytrulinemii typu I, padaczki (drgawek) pirydoksynozależnej, lizynurycznej nietolerancji białka.

## Deficyt karbamoilofosforanowej ornitynowej (OTC)

ICD-10: E72.4 – deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej

Deficyt transkarbamyazy ornitynowej (OTCD, ang. *ornithine transcarbamylase deficiency*, *OTV deficiency*) jest wrodzoną wadą metaboliczną, której dziedziczenie jest sprzężone z chromosomem X. Jest to jedyne zaburzenie cyklu mocznikowego sprzężone z płcią. OTCD wynika z mutacji w genie OTC (Xp21.1). Transkarbamyaza ornitynowa jest enzymem odpowiedzialnym za katalizowanie reakcji przemiany fosforanu karbamoilu i ornityny w cytrulinę i fosforan. Mutacje, które całkowicie znoszą aktywność OTC, prowadzą do ciężkiej postaci noworodkowej, natomiast mutacje prowadzące do zmniejszenia aktywności enzymu skutkują fenotypami o późnym początku. Biochemiczne objawy OTCD obejmują podwyższone stężenie amoniaku w osoczu, podwyższony poziom glutaminy w osoczu, niski poziom lub brak cytruliny w osoczu oraz podwyższony poziom kwasu orotowego w moczu, co odróżnia OTCD od innych proksymalnych zaburzeń cyklu mocznikowego. OTCD jest najczęstszym zaburzeniem cyklu mocznikowego, a szacunkowa częstość występowania wynosi od 1:56 500 do 1:113 000 żywych urodzeń.

Źródło: na podstawie OT.4211.15.2023, WS.4211.2.2024

## Argininobursztynuria (ASL) oraz deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1)

ICD-10: E72.2 – Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego

Wrodzone, autosomalnie recesywne zaburzenia cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2), prowadzące do upośledzenia detoksykacji amoniaku i hiperamonemii. Argininobursztynuria wynika z niedoboru lizy

<sup>1</sup> <https://www.bjp.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7590-168-2021-zlc>

<sup>2</sup> <https://www.pharmacie-cayeux.fr/rcp/arginine-veyron-20-s-buv-fl-250ml-5b1e18741b4aa.pdf?srsId=AfmBOoqmM6ZUFIGYyO65WB7nYgoQoc7UvvnqYP02XDtbqLzW8rDOVHv7>

argininobursztynianowej (ASL), a niedobór CPS1 – z braku syntetazy karbamoilofosforanowej I, katalizującej pierwszy etap cyklu mocznikowego.

Częstość występowania AS szacuje się na 1:70 000–1:218 000, a CPS1 na 1:526 000–1:1 300 000 żywych urodzeń. Obie choroby mogą ujawniać się w okresie noworodkowym ciężką hiperamonemią z drgawkami i śpiączką lub w późniejszym wieku łagodniejszymi objawami (wymioty, opóźnienie rozwoju, zaburzenia poznawcze, hepatomegalia).

Leczenie polega na ograniczeniu podaży białka, suplementacji argininy i stosowaniu związków wiążących amoniak (fenylomaślan sodu, benzoesan sodu). W ciężkich przypadkach konieczna jest hemodializa lub przeszczepienie wątroby. Rokowanie zależy od wczesnego rozpoznania, jednak często pozostają trwałe deficyty neurologiczne.

Źródło: na podstawie OT.4211.15.2023 oraz OT.4231.3.2022

### **Cytrulinemia typu I**

ICD-10: E72.2 – Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego

Cytrulinemia typu I znana również jako niedobór syntetazy argininobursztynianu (ASSD, ang. *Arginosuccinate synthetase deficiency*) jest rzadką chorobą genetyczną spowodowaną niedoborem syntetazy argininobursztynianu. Obraz kliniczny cytrulinemii typu I jest niejednorodny, od ciężkiej postaci noworodkowej (źle rokującej), do bezobjawowego. Objawy kliniczne choroby obejmują m. in.: noworodkową encefalopatię hiperamonemiczną z letargiem, napady padaczkowe i śpiączkę; zaburzenia czynności wątroby we wszystkich grupach wiekowych; epizody hiperamonemii i objawy neuropsychiatryczne u dzieci lub dorosłych. Choroba występuje z częstością 1-9/100 000. Dzieci zdiagnozowane i u których zastosowano odpowiednie leczenie przeżywają przez czas nieokreślony, zwykle ze znacznym deficytem neurologicznym. Wszystkie dzieci ze szczytowym stężeniem amoniaku w osoczu większym niż 480  $\mu\text{mol/L}$  lub początkowym stężeniu amoniaku w osoczu większym niż 300  $\mu\text{mol/L}$  mają upośledzenie funkcji poznawczych. Najdłuższe przeżycie nieleczzonego niemowlęcia z klasyczną cytrulinemią typu I wynosi 17 dni.

Źródło: na podstawie OT.4211.15.2023, WS.4211.2.2024

### **Padaczka (drgawki) pirydoksynozależna**

ICD-10: G40.8 – Inne padaczki

Rzadka choroba neurometaboliczna charakteryzująca się nawracającymi, opornymi na leczenie napadami padaczkowymi w okresie prenatalnym, noworodkowym i postnatalnym, opornymi na leki przeciwpadaczkowe (AED), ale reagującymi na farmakologiczne dawki pirydoksyny (witaminy B6).

Rokowanie jest zmienne i zależy m.in. od genotypu, współistniejących nieprawidłowości w rozwoju mózgu i reakcji na leczenie pirydoksyną. Opóźnienie w diagnozie i rozpoczęciu leczenia zazwyczaj wiąże się z gorszym rokowaniem, co wiąże się z poważniejszymi zaburzeniami neurorozwojowymi.

Źródło: orpha.net 3006

### **Lizynuryczna nietolerancja białka**

ICD-10: E72.0 – Inne zaburzenia przemian aminokwasów

Rzadkie zaburzenie wchłaniania i transportu aminokwasów charakteryzujące się wtórnym zaburzeniem cyklu mocznikowego z zahamowaniem przyrostu masy ciała, hepatosplenomegalią i szerokim spektrum objawów klinicznych, w tym hematologicznych (zespół aktywacji makrofagowej lub limfohistiocytoza hemofagocytarna, HLH), immunologicznych, trawiennych, nerkowych, płucnych i/lub kostnych.

Rokowanie jest zróżnicowane w zależności od wczesnego rozpoznania choroby, hiperamonemii i powikłań płucnych. Zajęcie płuc stanowi główną przyczynę niekorzystnego przebiegu klinicznego i zgonu. Długoterminowe wyniki leczenia są związane również z nieprzewidywalnym ryzykiem wystąpienia objawów autoimmunologicznych i/lub dysimmunologicznych, niezależnie od postępowania metabolicznego.

Źródło: orpha.net 470

## 2. Wytyczne kliniczne

W dniu 4.11.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT dla produktu Arginine Veyron w roku 2021 (OT.4211.41.2021). Do raportu włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4211.41.2021. dla wskazań: deficyt karbamoiltransferazy ornitynowej (OTC), cytrulinemia typu I, lizynuryczna nietolerancja białka, padaczka pirydoksynozależna. Jednocześnie wyszukiwano wytyczne kliniczne dotyczące rozpoznania: argininobursztynuria oraz deficyt syntetazy karbamoilfosforanowej I (CPS1) (wskazania dodane względem poprzedniego raportu) bez ograniczeń czasowych.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- strony towarzystw naukowych:
  - polskie:
    - Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu,
    - Polskie Towarzystwo Dietetyki (PTD),
    - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci (PTDK)
  - ogólnoeuropejskie:
    - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism,
    - European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Disease
    - British Inherited Metabolic Disorders Group (BIMDG),
    - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI);
    - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN),
    - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN),
- pozostałe źródła:
  - Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>
  - Turning Research into Practice (TRIP), <https://www.tripdatabase.com/>
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
  - National Health and Medical Research Council, <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>,
  - National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *type I citrullinemia, ornithine transcarbamylase deficiency, pyridoxine-dependent epilepsy, lysinuric protein intolerance, urea cycle disorders, argininosuccinic aciduria, carbamoyl phosphate synthetase I deficiency*.

Poniżej zamieszczono odnalezione wytyczne dla wskazań, które zostały ujęte w opracowaniu z 2021 r., opublikowane po dacie wyszukiwania w poprzednim opracowaniu oraz wytyczne dotyczące argininobursztynurii oraz deficytu syntetazy karbamoilfosforanowej I (CPS1) bez ograniczenia czasowego wyszukiwania.

**Tabela 1 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Zaburzenia cyklu mocznikowego</b>	
<p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą zaleceń w wybranych wadach metabolicznych.</b></p> <p>Poniżej opisano zalecenia dotyczące zaburzeń cyklu mocznikowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Stale utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej.</i></li> <li>• <i>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 Jonson).</i></li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podawanie <b>argininy</b> w dawkach zależnych od defektu: 100–200 mg/kg/dobę w <b>Syntetaza karbamilo-fosforanowa/transkarnamylaza ornitynowa</b> lub 600 mg/kg/dobę w <b>liaza arginino-bursztynianowa /syntaza arginino-bursztynianowa</b>.</li> <li>• Usuwanie nadmiaru amoniaku benzoesanem 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>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano</p>																																	
<p><b>Konsensus ekspertów Bélanger-Quintana 2022 (Hiszpania/Portugalia)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Usługi pisania tekstów medycznych i opłaty za przetwarzanie artykułów zostały sfinansowane przez Recordati Rare Diseases.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia hiperamonemii u pacjentów pediatrycznych i dorosłych (wśród zaburzeń wymienione są m.in. deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej (CPS1), cytrulinemia typu 1 (ASS), argininobursztynuria (ASL), lizynuryczna nietolerancja białka).</b></p> <p><b>Poniżej opisano zalecenia w zakresie leczenia hiperamonemii.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie wyłącznie środkami żywieniowymi można rozważyć u pacjentów z poziomem amoniaku między 20-100 µmol/L (do 150 µmol/L). W przypadkach wyższego stężenia amoniaku, jeśli pacjent wykazuje wyraźne objawy lub jeśli środki dietetyczne są niewystarczające, należy rozpocząć leczenie farmakologiczne. Wybór leczenia powinien opierać się na występujących objawach, poziomie amoniaku oraz prawdopodobnej diagnozie. W tabeli poniżej podsumowano zalecenia farmakologiczne.</li> <li>• Stymulacja cyklu mocznikowego z zastosowaniem np. <b>L-argininy</b> czy N-karbamylglutaminianu znajduje zastosowanie u pacjentów, u których cykl mocznikowy jest zaburzony z przyczyn wtórnych, które występują u większości pacjentów. Niezależnie od etiologii zaburzenia w tym również pierwotnych, obniżenie poziomu amoniaku jest skuteczne z zastosowaniem np. benzoesu sodu, fenylocetynianu sodu i fenylobutyratu sodu.</li> <li>• <b>Arginina</b> i/lub N-karbamylglutaminian są przydatne u większości pacjentów, w tym u osób z niewydolnością wątroby.</li> </ul> <p><b>Dawkowanie w zaburzeniach cyklu mocznikowego:</b></p> <table border="1" data-bbox="400 987 1445 1760"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Pierwsza dawka</th> <th>Dawka podtrzymująca</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Wzmacniacze cyklu mocznikowego: użyteczne w przypadkach hiperamonemii spowodowanej dowolnymi czynnikami (z wyjątkiem pierwotnych). Powinny być stosowane zawsze w przypadku nieznanej etiologii.</td> </tr> <tr> <td>N-karbamylglutaminian</td> <td>100 mg/kg</td> <td>100-250 mg/kg/dzień w 2-4 dawkach</td> </tr> <tr> <td><b>L-arginina</b></td> <td>&lt;20 kg: 250–400 mg/kg &gt;20 kg: 250 mg/kg (maks. 12 g)</td> <td>&lt;20 kg: 250 mg/kg/dzień &gt;20 kg: 200 mg/kg/dzień (maks. 12 g/dzień)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Detoksykatory cyklu mocznikowego: użyteczne we wszystkich przypadkach hiperamonemii. Należy je stosować w przypadku hiperamonemii spowodowanej pierwotnymi zaburzeniami cyklu mocznikowego lub w ciężkich przypadkach o nieznanej etiologii.</td> </tr> <tr> <td>Benzoesan sodu ± Fenyloctan sodu</td> <td>&lt;20 kg: 250 mg/kg &gt;20 kg: 5.5 g/m<sup>2</sup> (maks 12g)</td> <td>&lt;20 kg: 250–500 mg/kg/dzień &gt;20 kg: 5.5 g/m<sup>2</sup> (maks. 12g/dzień)</td> </tr> <tr> <td>Fenylobutyrat</td> <td>-</td> <td>&lt;20 kg: 250–500 mg/kg/dzień w 4 dawkach &gt;20 kg: 9.9–13 g/m<sup>2</sup>/dzień w 4 dawkach</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Terapia kofaktorami: użyteczna, jeśli podejrzewa się nieznaną etiologię lub ukrytą chorobę genetyczną. Jeśli rozpoznanie jest znane, należy rozpocząć tylko te, które zostały udowodnione jako skuteczne.</td> </tr> <tr> <td>L-karnityna</td> <td>50 mg/kg Maks. dawka: 4 g</td> <td>100 mg/kg/dzień w 4 dawkach Maks. dawka: 6 g/dzień</td> </tr> <tr> <td>biotyna</td> <td>10 mg</td> <td>20-40 mg/dzień</td> </tr> <tr> <td>Hydroksykobalamina</td> <td>1 mg</td> <td>W zależności od diagnozy</td> </tr> </tbody> </table>	Lek	Pierwsza dawka	Dawka podtrzymująca	Wzmacniacze cyklu mocznikowego: użyteczne w przypadkach hiperamonemii spowodowanej dowolnymi czynnikami (z wyjątkiem pierwotnych). Powinny być stosowane zawsze w przypadku nieznanej etiologii.			N-karbamylglutaminian	100 mg/kg	100-250 mg/kg/dzień w 2-4 dawkach	<b>L-arginina</b>	<20 kg: 250–400 mg/kg >20 kg: 250 mg/kg (maks. 12 g)	<20 kg: 250 mg/kg/dzień >20 kg: 200 mg/kg/dzień (maks. 12 g/dzień)	Detoksykatory cyklu mocznikowego: użyteczne we wszystkich przypadkach hiperamonemii. Należy je stosować w przypadku hiperamonemii spowodowanej pierwotnymi zaburzeniami cyklu mocznikowego lub w ciężkich przypadkach o nieznanej etiologii.			Benzoesan sodu ± Fenyloctan sodu	<20 kg: 250 mg/kg >20 kg: 5.5 g/m <sup>2</sup> (maks 12g)	<20 kg: 250–500 mg/kg/dzień >20 kg: 5.5 g/m <sup>2</sup> (maks. 12g/dzień)	Fenylobutyrat	-	<20 kg: 250–500 mg/kg/dzień w 4 dawkach >20 kg: 9.9–13 g/m <sup>2</sup> /dzień w 4 dawkach	Terapia kofaktorami: użyteczna, jeśli podejrzewa się nieznaną etiologię lub ukrytą chorobę genetyczną. Jeśli rozpoznanie jest znane, należy rozpocząć tylko te, które zostały udowodnione jako skuteczne.			L-karnityna	50 mg/kg Maks. dawka: 4 g	100 mg/kg/dzień w 4 dawkach Maks. dawka: 6 g/dzień	biotyna	10 mg	20-40 mg/dzień	Hydroksykobalamina	1 mg	W zależności od diagnozy
Lek	Pierwsza dawka	Dawka podtrzymująca																																
Wzmacniacze cyklu mocznikowego: użyteczne w przypadkach hiperamonemii spowodowanej dowolnymi czynnikami (z wyjątkiem pierwotnych). Powinny być stosowane zawsze w przypadku nieznanej etiologii.																																		
N-karbamylglutaminian	100 mg/kg	100-250 mg/kg/dzień w 2-4 dawkach																																
<b>L-arginina</b>	<20 kg: 250–400 mg/kg >20 kg: 250 mg/kg (maks. 12 g)	<20 kg: 250 mg/kg/dzień >20 kg: 200 mg/kg/dzień (maks. 12 g/dzień)																																
Detoksykatory cyklu mocznikowego: użyteczne we wszystkich przypadkach hiperamonemii. Należy je stosować w przypadku hiperamonemii spowodowanej pierwotnymi zaburzeniami cyklu mocznikowego lub w ciężkich przypadkach o nieznanej etiologii.																																		
Benzoesan sodu ± Fenyloctan sodu	<20 kg: 250 mg/kg >20 kg: 5.5 g/m <sup>2</sup> (maks 12g)	<20 kg: 250–500 mg/kg/dzień >20 kg: 5.5 g/m <sup>2</sup> (maks. 12g/dzień)																																
Fenylobutyrat	-	<20 kg: 250–500 mg/kg/dzień w 4 dawkach >20 kg: 9.9–13 g/m <sup>2</sup> /dzień w 4 dawkach																																
Terapia kofaktorami: użyteczna, jeśli podejrzewa się nieznaną etiologię lub ukrytą chorobę genetyczną. Jeśli rozpoznanie jest znane, należy rozpocząć tylko te, które zostały udowodnione jako skuteczne.																																		
L-karnityna	50 mg/kg Maks. dawka: 4 g	100 mg/kg/dzień w 4 dawkach Maks. dawka: 6 g/dzień																																
biotyna	10 mg	20-40 mg/dzień																																
Hydroksykobalamina	1 mg	W zależności od diagnozy																																
<p><b>PNDS 2021 (Francja)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Zalecenia dotyczą ścieżki postępowania i opieki nad pacjentami z zaburzeniami cyklu mocznikowego</b></p> <p><b>POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU OSTREJ HIPERAMONEMII U PACJENTÓW Z ROZPOZNANYM UCD</b></p> <p>Leczenie ma charakter zarówno dietetyczny (dieta niskobiałkowa zapewniająca odpowiednią podaż energii), jak i farmakologiczny (wymiatacze amoniaku oraz <b>arginina</b> i/lub cytrulina). Odpowiednio kontrolowaną dietą białkową wprowadza się niezwłocznie po wystąpieniu sytuacji wysokiego ryzyka. Jeżeli pacjent przyjmuje na stałe wymiatacze amoniaku oraz argininę lub cytrulinę, leczenie powinno być kontynuowane (dawki wymiataczy amoniaku można podwoić). W przypadku gdy pacjent przyjmuje mieszanki aminokwasów, należy przerwać ich stosowanie na pierwsze 24–48 godzin.</p>																																	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje														
	<p>W ostrej fazie należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe (w szczególności: leczenie infekcji oraz nawodnienie), a w przypadku bardzo wysokiego stężenia amoniaku, należy rozważyć pozaustrojową eliminację amoniaku (hemodiafiltracja).</p> <p><b>Ostra dekompensacja</b></p> <p>Leczenie opiera się na połączeniu wymiataczy amoniaku (benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, fenylomaślan glicerolu) i aminokwasów (cytrulina i/lub <b>arginina</b> w zależności od niedoboru).</p> <p><u>Konsensus zaleceń dotyczący schematów dawkowania w ostrej hiperamonemii i ostrej dekompensacji w CPS1, OTC, ASS i ASL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzoesan sodu (dożylnie w roztworze glukozy 10%): 250 mg/kg w bolusie/90-120 min (maks. 6 g/2 h), następnie podtrzymująco: 250-500 mg/kg/d (jeśli masa ciała &gt; 20 kg: 5,5 g/m<sup>2</sup>/d) (maks. 12 g/24 h);</li> <li>• Fenylomaślan sodu/fenyllooctan sodu (dożylnie w roztworze w glukozą 10%): 250 mg/kg bolus/90-120 min, następnie podtrzymująco: 250-500 mg/kg/d (maks. 12 g/24 h);</li> <li>• Chlorowodorek L-argininy (dożylnie w roztworze glukozy 10%): L-cytrulina*; <b>L-arginina</b>: 250 (-400) mg/kg (maks. 12 g/24 h), bolus/90-120 min następnie podtrzymująco: 250-mg/kg/d (maks. 12 g/24 h).</li> </ul> <p><i>*Zamiast L-argininy można stosować L-cytrulinę (wyjątek stanowią osoby z cytrulinemią typu 1 lub ASLD). L-cytrulina nie jest wskazana u pacjentów, u których niedobór nie został zidentyfikowany.</i></p> <p>W ciężkiej hiperamonemii należy natychmiast rozpocząć leczenie obniżające poziom amoniaku: podaż zarówno benzoesu sodu, jak i fenyllooctanu sodu powinna być rozpoczęta równocześnie z cytruliną lub arginina. Jeżeli poziom amoniaku przekracza 500 µmol/l i nie obniża się poniżej tej wartości w ciągu 3 godzin od przyjęcia, należy rozpocząć leczenie nerkozastępcze. Dawkowanie benzoesu sodu i fenyllooctanu sodu powinno być odpowiednio dostosowane. W przypadku poprawy klinicznej można rozważyć zmniejszenie dawek benzoesu sodu i fenyllooctanu sodu.</p> <p><b>Terapia długoterminowa UCD</b></p> <p><b>Postępowanie dietetyczne</b></p> <p>Celem jest zapewnienie wystarczającego spożycia składników odżywczych, aby zagwarantować prawidłowy wzrost i masę ciała u dzieci, oraz pokryć zapotrzebowanie na nie u dorosłych, przy jednoczesnym zapobieganiu dekompensacji hiperamonemicznej.</p> <p>Cele postępowania dietetycznego są podobne dla wszystkich pacjentów z UCD. Obejmują one:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ograniczenie spożycia białka w celu utrzymania stężenia amoniaku w określonych granicach. W razie potrzeby zapotrzebowanie na białko zostanie uzupełnione mieszankami aminokwasów niezbędnych.</li> <li>• Odpowiednie spożycie składników odżywczych dostosowane do wieku, masy ciała, aktywności fizycznej i stanu klinicznego pacjenta, w celu uniknięcia katabolizmu i utrzymania stanu anabolicznego.</li> <li>• Suplementacja: witamin, minerałów i mikroelementów (dieta niskobiałkowa może powodować niedobory, które należy zidentyfikować i uzupełnić poprzez suplementację).</li> </ul> <p><u>Mieszanki aminokwasów.</u> Oprócz naturalnego spożycia białka (jeśli są spełnione minimalne wymagania bezpieczeństwa) można stosować mieszaniny niezbędnych aminokwasów. Ich dawkowanie powinno być indywidualne w każdym przypadku, zależne od pacjenta i jego profilu żywieniowego.</p> <p><b>Farmakoterapia</b></p> <p>Celem terapii farmakologicznej jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymanie prawidłowego wyrównania metabolicznego w celu uniknięcia ostrych dekompensacji i przewlekłych encefalopatii,</li> <li>• zapewnienie prawidłowego wzrostu i masy ciała.</li> </ul> <p>Leki doraźnie stosowane w przypadkach hiperamonemii stosuje się także w długotrwałym leczeniu, ale w postaci doustnej.</p> <p><b>Dawkowanie leków doustnych w długotrwałym leczeniu UCD</b></p> <table border="1" data-bbox="400 1574 1445 1747"> <thead> <tr> <th>Wskazanie</th> <th>Benzoesan sodu</th> <th>Fenyllooctan sodu</th> <th>L-arginina<sup>b</sup></th> <th>L-cytrulina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CPS1, OTC</td> <td rowspan="3">≤ 250 mg/kg/d<sup>a</sup> maks. 12 g/d</td> <td rowspan="3">&lt;20 kg: ≤ 250 mg/kg/d<sup>a</sup> &gt;20 kg: ≤ 5 g/m<sup>2</sup>/d maks 12 g/d</td> <td rowspan="3">&lt;20 kg: ≤ 100-200 mg/kg/d &gt;20 kg: ≤ 2,5-6 g/m<sup>2</sup>/d maks 10 g/d</td> <td>100–200 mg/kg/d</td> </tr> <tr> <td>ASS</td> <td>Nie określono</td> </tr> <tr> <td>ASL</td> <td>Nie określono</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Według ekspertów u niektórych pacjentów konieczne jest stosowanie wyższych dawek leku. W przypadku fenylomaślanu sodu dawki zatwierdzone przez FDA i EMA wynoszą 450–600 mg/kg/dobę u dzieci ważących mniej niż 20 kg i 9,9–13 g/m<sup>2</sup>/dobę u dzieci ważących więcej niż 20 kg.</p> <p><sup>b</sup> Preferowane może być stosowanie cytruliny.</p> <p>W przypadku wszystkich leków całkowitą dawkę dobową należy podzielić na 3 do 4 równych dawek dobowych, przyjmowanych z posiłkami w możliwie najdłuższych odstępach w ciągu dnia.</p> <p>Należy monitorować stężenie <b>argininy</b> w osoczu (docelowe stężenie na czczo: 70-120 µmol) w celu dostosowania dawki oraz w przypadku stosowania dużych lub powtarzających się dawek.</p> <p><b>Przeszczepienie watroby</b></p>	Wskazanie	Benzoesan sodu	Fenyllooctan sodu	L-arginina <sup>b</sup>	L-cytrulina	CPS1, OTC	≤ 250 mg/kg/d <sup>a</sup> maks. 12 g/d	<20 kg: ≤ 250 mg/kg/d <sup>a</sup> >20 kg: ≤ 5 g/m <sup>2</sup> /d maks 12 g/d	<20 kg: ≤ 100-200 mg/kg/d >20 kg: ≤ 2,5-6 g/m <sup>2</sup> /d maks 10 g/d	100–200 mg/kg/d	ASS	Nie określono	ASL	Nie określono
Wskazanie	Benzoesan sodu	Fenyllooctan sodu	L-arginina <sup>b</sup>	L-cytrulina											
CPS1, OTC	≤ 250 mg/kg/d <sup>a</sup> maks. 12 g/d	<20 kg: ≤ 250 mg/kg/d <sup>a</sup> >20 kg: ≤ 5 g/m <sup>2</sup> /d maks 12 g/d	<20 kg: ≤ 100-200 mg/kg/d >20 kg: ≤ 2,5-6 g/m <sup>2</sup> /d maks 10 g/d	100–200 mg/kg/d											
ASS				Nie określono											
ASL				Nie określono											

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	Przeszczepienie wątroby rozważa się, gdy leczenie zachowawcze nie zapobiega częstym lub trudnym do ustabilizowania dekompensacjom metabolicznym (np. w związku ze słabą tolerancją białka). Należy je rozważyć indywidualnie, u pacjentów ze stabilnym stanem neurologicznym i oczekiwanym znaczącym poprawieniem jakości życia oraz rokowań. Przeszczepienie wątroby może być skuteczną terapią u pacjentów z ciężkimi postaciami UCD, zwłaszcza u niemowląt.						
<b>Kwasica argininobursztynianowa</b>							
<p><b>Haberle 2012/2019 (europejskie)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> m.in. German Metabolic Society, Nutricia Italia, Orphan Europe, Swedish Orphan International, CIBERER.  <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Poniżej opisano zalecenia terapeutyczne w zakresie leczenia argininobursztynurii.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zaleca się stosowania wysokich dawek <b>argininy</b> w przypadku kwasicy argininobursztynianowej z uwagi na możliwe powikłania neurologiczne i wątrobowe. Zaleca się zastosowanie <b>L-argininy</b> jako długoterminowe leczenie kwasicy argininobursztynianowej w takiej samej dawce jak w przypadku innych zaburzeń cyklu mocznikowego. Celem jest osiągnięcie stężenia <b>argininy</b> w osoczu na poziomie &lt;200 µmol/l. (Jakość dowodów umiarkowana [8 z 11 ekspertów uznało za umiarkowaną, 3 z 11 za wysoką]).</li> </ul> <table border="1" data-bbox="400 658 1449 869"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 658 722 725">Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th data-bbox="722 658 1058 725">Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th data-bbox="1058 658 1449 725"><b>L-arginina</b> (do podania dożylnego w glukozie 10%)*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 725 722 869">250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m<sup>2</sup>/dzień</td> <td data-bbox="722 725 1058 869">250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;</td> <td data-bbox="1058 725 1449 869">200-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 200-400 mg/kg/dzień (1-2 mmol/kg/dzień)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* W przypadku ostrych dekompensacji w kwasicy argininobursztynianowej terapia <b>L-argininą</b> może okazać się wystarczająca dla niektórych pacjentów. Maksymalne dzienne dawki: benzoesan sodu: 12 g/dzień, fenylomaślan sodu 12 g/dzień, <b>L-arginina</b> 12 g/dzień</p>	Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	<b>L-arginina</b> (do podania dożylnego w glukozie 10%)*	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m <sup>2</sup> /dzień	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;	200-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 200-400 mg/kg/dzień (1-2 mmol/kg/dzień)
Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	<b>L-arginina</b> (do podania dożylnego w glukozie 10%)*					
250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m <sup>2</sup> /dzień	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;	200-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 200-400 mg/kg/dzień (1-2 mmol/kg/dzień)					
<p><b>BIMDG 2018 (brytyjskie)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji  <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą postępowania w nagłych przypadkach u dorosłych z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Poniżej opisano zalecenia terapeutyczne w zakresie leczenia argininobursztynurii.</b></p> <p><u>Leczenie szpitalne:</u> poprawa nawodnienia początkowo z użyciem 0,9% NaCl, zaprzestanie podaży naturalnego białka, dożylnie podanie dekstrozy, leczenie infekcji i zaparć, jeśli występują. W przypadku wystąpienia encefalopatii, należy pilnie zastosować hemodializę (lub hemofiltrację).</p> <p>Gdy stan pacjenta się poprawia, należy rozpocząć żywienie doustne lub dojelitowe. Spożycie naturalnego białka powinno być stopniowo przywracane przez okres kilku dni, zanim wróci do pokrycia pełnego zapotrzebowania. Przydatne może być stosowanie środków przeciwwymiotnych.</p> <p><u>Zalecenia dla pacjentów z cytrulinemią i kwasicą argininobursztynianową:</u> benzoesan sodu (250 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (250 mg/kg/dzień), <b>L-arginina</b> (do 500 mg/kg/dzień).</p> <p><i>Sila rekomendacji: brak informacji.</i></p>						
<p><b>AWMF 2018 (niemieckie)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji  <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą diagnostyki i leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Poniżej opisano zalecenia terapeutyczne w zakresie leczenia argininobursztynurii.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zaleca się stosowania wysokich dawek <b>L-argininy</b> z uwagi na możliwe powikłania neurologiczne i wątrobowe. Zaleca się stosowanie <b>L-argininy</b> w leczeniu długoterminowym w takich samych dawkach jak w przypadku innych zaburzeń cyklu mocznikowego, w połączeniu z wymiataczami azotu i ograniczoną podażą białka (<i>jakość dowodów umiarkowana</i>).</li> </ul> <table border="1" data-bbox="400 1485 1449 1695"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 1485 722 1552">Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th data-bbox="722 1485 1058 1552">Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th data-bbox="1058 1485 1449 1552"><b>L-arginina</b> (do podania dożylnego w glukozie 10%)*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 1552 722 1695">250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m<sup>2</sup>/dzień</td> <td data-bbox="722 1552 1058 1695">250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;</td> <td data-bbox="1058 1552 1449 1695">200-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 200-400 mg/kg/dzień (1-2 mmol/kg/dzień)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* W przypadku ostrych dekompensacji w kwasicy argininobursztynianowej terapia <b>L-argininą</b> może okazać się wystarczająca dla niektórych pacjentów. Maksymalne dzienne dawki: benzoesan sodu: 12 g/dzień, fenylomaślan sodu 12 g/dzień, <b>L-arginina</b> 12 g/dzień</p>	Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	<b>L-arginina</b> (do podania dożylnego w glukozie 10%)*	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m <sup>2</sup> /dzień	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;	200-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 200-400 mg/kg/dzień (1-2 mmol/kg/dzień)
Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	<b>L-arginina</b> (do podania dożylnego w glukozie 10%)*					
250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m <sup>2</sup> /dzień	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;	200-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 200-400 mg/kg/dzień (1-2 mmol/kg/dzień)					
<b>Deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej (CPS1)</b>							
<p><b>AWMF 2018 (niemieckie)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji  <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą diagnostyki i leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Poniżej opisano zalecenia terapeutyczne w zakresie leczenia CPS1</b></p> <p>Zalecane dawkowanie w przypadku ostrej hiperamonemii i ostrej dekompensacji zaburzeń cyklu mocznikowego dla deficytu syntetazy karbamoilofosforanowej (CPS1) przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <table border="1" data-bbox="400 1962 1449 2051"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 1962 722 2029">Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th data-bbox="722 1962 1058 2029">Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)</th> <th data-bbox="1058 1962 1449 2029"><b>L-arginina</b> (do podania dożylnego w glukozie 10%)*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 2029 722 2051"></td> <td data-bbox="722 2029 1058 2051"></td> <td data-bbox="1058 2029 1449 2051"></td> </tr> </tbody> </table>	Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	<b>L-arginina</b> (do podania dożylnego w glukozie 10%)*			
Benzoesan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	Fenylomaślan sodu (do podania dożylnego w glukozie 10%)	<b>L-arginina</b> (do podania dożylnego w glukozie 10%)*					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje											
	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień; powyżej 20 kg masy ciała: 5,5 g/m <sup>2</sup> /dzień	250 mg/kg jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 250 – 500 mg/kg/dzień;	200-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) jako bolus przez 90-120 min., następnie podtrzymująco 200-400 mg/kg/dzień (1-2 mmol/kg/dzień)									
Zalecane dawkowanie leków doustnie w długoterminowym leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego dla deficytu syntetazy karbamoilofosforanowej.												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="387 459 635 510">Benzoesan sodu</th> <th data-bbox="635 459 866 510">Fenylomaślan sodu</th> <th data-bbox="866 459 1161 510"><b>L-arginina</b></th> <th data-bbox="1161 459 1461 510">L-cytrulina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="387 510 635 622">Do 250 mg/kg/dzień, maksymalnie 12 g/dzień</td> <td data-bbox="635 510 866 622">&lt;20 kg: do 250 mg/kg/dzień &gt;20 kg: 5g/m<sup>2</sup>/dzień, maksymalnie 12 g/dzień</td> <td data-bbox="866 510 1161 622">&lt;20 kg: 100-200 mg/kg/dzień lub 0,5-1 mmol/kg/dzień &gt;20 kg: 2,5-6 g/m<sup>2</sup>/dzień, maksymalnie 6 g/dzień</td> <td data-bbox="1161 510 1461 622">100-200 mg/kg/dzień maksymalnie 6 g/dzień</td> </tr> </tbody> </table>					Benzoesan sodu	Fenylomaślan sodu	<b>L-arginina</b>	L-cytrulina	Do 250 mg/kg/dzień, maksymalnie 12 g/dzień	<20 kg: do 250 mg/kg/dzień >20 kg: 5g/m <sup>2</sup> /dzień, maksymalnie 12 g/dzień	<20 kg: 100-200 mg/kg/dzień lub 0,5-1 mmol/kg/dzień >20 kg: 2,5-6 g/m <sup>2</sup> /dzień, maksymalnie 6 g/dzień	100-200 mg/kg/dzień maksymalnie 6 g/dzień
Benzoesan sodu	Fenylomaślan sodu	<b>L-arginina</b>	L-cytrulina									
Do 250 mg/kg/dzień, maksymalnie 12 g/dzień	<20 kg: do 250 mg/kg/dzień >20 kg: 5g/m <sup>2</sup> /dzień, maksymalnie 12 g/dzień	<20 kg: 100-200 mg/kg/dzień lub 0,5-1 mmol/kg/dzień >20 kg: 2,5-6 g/m <sup>2</sup> /dzień, maksymalnie 6 g/dzień	100-200 mg/kg/dzień maksymalnie 6 g/dzień									
<i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i>												
<b>Padaczka pirydoksynozależna</b>												
<p style="text-align: center;"><b>Dixon 2024</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Międzynarodowe</b></p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p>	<p><b>Zalecenia dotyczą postępowania dietetycznego w leczeniu padaczki pirydoksynozależnej spowodowanej deficytem dehydrogenazy semialdehydu α-aminoadypinowego.</b></p> <p>Wytyczne Dixon 2024 stanowią kontynuację wytycznych Coughlin 2020 opisanych w poprzednim raporcie (OT.421141.2021). W ramach opisu niniejszych wytycznych ograniczono się do opisu rekomendacji nieobjętych publikacją Coughlin 2020.</p> <p>Zalecenia dot. terapii obniżającej poziom lizyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się szacowanie orientacyjnej zawartości lizyny przyjmowanej z pożywieniem, w celu zapewnienia odpowiedniej ilości spożywanej lizyny i zapobiegnięcia różnicom w dziennym spożyciu. należy przepisać zamienniki białka.</li> <li>• niemowlęta i małe dzieci stosujące dietę o obniżonej zawartości białka, powinny mieć przepisany jego substytut. Całkowite spożycie białka powinno zapewnić przynajmniej minimalny poziom spożycia białka dostosowany do wieku.</li> <li>• starsze dzieci i młodzież stosujący dietę niskobiałkową, bez zamienników białka powinny spożywać co najmniej minimalną zalecaną poziom białka dostosowany do wieku.</li> <li>• należy zapewnić odpowiednią ilość tryptofanu z zamienników białka i/lub diety. Substytuty białka powinny być podawane dwa do trzech razy dziennie wraz z naturalnymi produktami białkowymi.</li> <li>• zaleca się stosowanie krajowych lub międzynarodowych zaleceń dotyczących zapotrzebowania energetycznego dla populacji ogólnej.</li> <li>• spożycie mikroelementów powinno być regularnie kontrolowane, z uwagi na istniejące ryzyko niedoborów w diecie z niską zawartością białka. Jeśli substytuty białkowe wolne od lizyny i dieta nie zapewniają wystarczającego spożycia, należy suplementować mikroelementy. U dzieci i młodzieży spożywających tylko ograniczoną ilość białka naturalnego i niestosujących substytutu białka zaleca się suplementację mikroelementami.</li> <li>• dieta o ograniczonej zawartości białka powinna opierać się na szacunkowej podaży lizyny w diecie. Rodzice/opiekunowie powinni zostać nauczeni szacowania ilości białka lub lizyny w diecie i podawania kombinacji produktów białkowych o wysokiej i niskiej wartości biologicznej.</li> <li>• karmienie piersią jest zalecane. Niezbędnym jest dostosowywanie podaży pokarmu w oparciu o regularne monitorowanie przyrostu masy ciała i poziomu aminokwasów we krwi.</li> <li>• Standardowa formuła białkowa dla niemowląt (w celu zapewnienia spożycia lizyny) powinna być podawana równomiernie przez 24 godziny i podawana z białkowym substytutem pozbawionym lizyny. Dostosowywanie karmienia w oparciu o regularne i dokładne monitorowanie wzrostu i stężenia aminokwasów w osoczu jest niezbędne.</li> <li>• Spożycie tryptofanu może być niskie i powinno być monitorowane, szczególnie jeśli substytut białka jest wolny od tryptofanu lub ubogi w tryptofan.</li> </ul> <p>W wytycznych wskazano, że <b>arginina</b> przepisywana jest jako pojedynczy suplement u pacjentów spośród 65% ankietowanych ekspertów, z czego u 69% podawana jest jako lek, u 24% podawana jest z dietą a u 17% jako zamiennik białka wolny od lizyny. Nie wskazano konkretnie zaleceń dot. częstości podawania. Zakres waha się między 1 do 6 razy dziennie, niemniej większość zaleca stosowanie 3 razy dziennie (48%) lub dwa razy dziennie (38%).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano</i></p>											
<p style="text-align: center;"><b>CRMR 2022a</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Zlecenie dla lekarzy rodzinnych</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Francja</b></p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania</i></p>	<p>Leczenie padaczki zależnej od witamin polega na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dożywotniej suplementacji witamin w zalecanych dawkach uzupełnionej o dietę z kontrolowaną zawartością lizyny i <b>argininy</b> u pacjentów z niedoborem antykwityny,</li> <li>• monitorowaniu padaczki, w przypadku której zalecane jest dodatkowe leczenie przeciwpadaczkowe,</li> <li>• regularnym monitorowaniu funkcji metabolicznych pacjenta, które mogą być zaburzone przez chorobę oraz ich leczeniu zgodnie ze schematem postępowania w przypadku niedoboru antykwityny,</li> </ul>											

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
<p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• długoterminowym monitorowaniu skutków ubocznych związanych z leczeniem witaminami (w przypadku padaczki zależnej od witaminy B6 są to: neuropatia obwodowa, zaburzenia czynności wątroby),</li> <li>• monitorowaniu rozwoju, ze względu na częste występowanie zaburzeń neurorozwojowych, w tym także u leczonych pacjentów,</li> <li>• leczeniu zmian innych narządów (zmiany skórne, laryngologiczne lub zaburzenia widzenia — w stosownych przypadkach).</li> </ul> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano</p>		
<p><b>CRMR 2022b</b>  <b>Francja</b>  <u>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania</u>  <u>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</u></p>	<b>Zalecenia dotyczące leczenia i dawek dla pacjentów z niedoborem antykwityny</b>		
	Pirydoksyna	Noworodki i dzieci poniżej 2 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 28 dni: 100 mg/kg/dobę (maks. 200 mg/dobę)</li> <li>• 28 dni – 2 lata: 30 mg/kg/dobę (maks. 300 mg/dobę)</li> <li>• Podzielone na 2–3 dawki/dobę</li> </ul>
		Dzieci i młodzież	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5–30 mg/kg/dobę (średnio 20 mg/kg/dobę)</li> <li>• Maks. dawka: 500 mg/dobę</li> <li>• Podzielone na 2–3 dawki/dobę</li> </ul>
		Dorośli	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200–500 mg/dobę</li> <li>• Maksymalna dawka: 500 mg/dobę</li> </ul>
	Dieta o kontrolowanej zawartości lizyny	Wszyscy pacjenci	<p>Dieta proponowana wszystkim pacjentom, ale zalecana u niemowląt i małych dzieci oraz pacjentów z zaburzeniami poznawczymi, trudnościami behawioralnymi lub słabą kontrolą napadów padaczkowych (kontrola nad poziomem spożyciem lizyny dostosowanym do odpowiedniej grupy wiekowej).</p> <p>Możliwe jest karmienie piersią.</p> <p>Suplementacja preparatami aminokwasowymi o niskiej zawartości lizyny (spożycie należy dostosować do odpowiedniej grupy wiekowej). W przypadku nietolerancji diety niskolizynowej można ograniczać całkowite spożycie białka, ograniczając je do dolnej granicy poziomu spożycia naturalnego białka potrzeb dostosowanego do wieku (nie wcześniej niż od 2 r.ż.).</p>
	<b>Arginina</b>	Noworodki i dzieci poniżej 2 r.ż.	Od 200 mg/kg m.c./dobę, w 3 dawkach
	Dzieci i młodzież	Brak konsensusu Proponowana dawka: 200 mg/kg/dobę doustnie (maks. 600 mg/kg/dobę)	
	Dorośli	4 g/m <sup>2</sup> /dzień (maks. 5,5 g/m <sup>2</sup> /dzień)	
Nasilenie epizodów padaczkowych i zalecane interwencje	<p>Ryzyko nasilenia w przypadku drgawek gorączkowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Podwojenie dawki piry-dok-syny do max. 60 mg/kg/dobę (max. 500 mg u młodzieży i dorosłych) przez 3 dni</li> <li>– Utrzymanie dziennego spożycia kalorii; w razie potrzeby podanie dożylnie (nawodnienie, leki, środki odżywcze)</li> </ul> <p>Ciąża może wymagać dostosowania leczenia</p>		
<p>Należy stosować preparaty zawierające aminokwasy (z ograniczoną zawartością lizyny) i zawierające witaminy, minerały i mikroelementy. Preparaty te nie są specjalnie dedykowane pacjentom z niedoborem antykwityny i często są ubogie w tryptofan, co nie jest zalecane dla tych pacjentów. W związku z tym może być konieczna dodatkowa suplementacja tryptofanem.</p> <p>W przypadku nietolerancji dieta ograniczająca lizynę może zostać złagodzona i zastąpiona dietą kontrolującą poziom białka u dzieci powyżej drugiego roku życia lub dorosłych, zgodnie z zalecanym spożyciem odpowiednim dla wieku pacjenta.</p> <p>Stosowanie diety z ograniczeniem lizyny może być przyczyną niedoborów żywieniowych i wymaga regularnego monitorowania metabolicznego, dietetycznego i klinicznego.</p> <p>Wczesna suplementacja pirydoksyny nie zapobiega wystąpieniu nieprawidłowości w mózgu lub zaburzeń neurorozwojowych, ale terapia potrójna (pirydoksyna, dieta z ograniczoną lizyną i suplementacja <b>argininą</b>) wydaje się poprawiać rokowanie, chociaż brak wystarczającej wiedzy na temat tej metody leczenia.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>			

Skróty: ASL – argininobursztynuria (ang. *argininosuccinate lyase*), ASS – niedobór syntetazy kwasu asparaginianowego (ang. *asparagine synthetase deficiency*), AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, BIMDG - British Inherited Metabolic Disease Group, CPS1 – deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej (ang. *carbamoyl-phosphate synthetase 1 deficiency*), CRMR –

Centre de référence de Epilepsies rares, EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency), FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration), OTCD – deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (ang. *ornithine transcarbamylase deficiency*), PNDS – narodowy protokół diagnostyczno-leczniczy (fr. *Protocole National de Diagnostic et de Soins*), UCD – zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. *urea cycle disorders*), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*),

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 dokumentów wytycznych tj.:

- obejmujące zalecenia w leczeniu grupy zaburzeń cyklu mocznikowego łącznie: polskie (zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020), konsensus ekspertów hiszpańskich/portugalskich (Bélanger-Quintana 2022) oraz francuskie (PNDS 2021);

a także dla poszczególnych wskazań:

- w leczeniu argininobursztynurii: europejskie (Haberle 2012/2019), brytyjskie (BIMDG 2018), niemieckie (AWMF 2018);
- w leczeniu deficytu syntetazy karbamoilofosforanowej (CPS1): niemieckie (AWMF 2018).
- w leczeniu padaczki pirydoksynozależnej: francuskie (CRMR 2022a i CRMR 2022b) oraz międzynarodowe (Dixon 2024).

Postępowanie terapeutyczne niezależnie od genezy zaburzenia cyklu mocznikowego (tj. OTC, CPS1, cytrulinemia typu 1, ASL, lizynuryczna nietolerancja białka) jest zbliżone. Stosuje się wymiatacze amoniaku, czyli np.: benzoesan sodu i fenylomaślan sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego (**L-argininę** lub L-cytrulinę). Podawanie **argininy** i/lub cytruliny ma na celu maksymalizację wydalania amoniaku w cyklu mocznikowym (AWMF 2018, BIMDG 2018, Haberle 2012/2019, PNDS 2021, Konsensus ekspertów Bélanger-Quintana 2022). W konsensusie ekspertów Bélanger-Quintana 2022 wskazano dodatkowo, że wybór poszczególnych substancji powinien być dobrany indywidualnie do pacjenta i powinien być zależny od etiologii zaburzenia cyklu mocznikowego, stężenia amoniaku czy występujących objawów. W niemieckich (AWMF 2018), a także europejskich wytycznych (Haberle 2012/2019) wskazano też, że w leczeniu argininobursztynurii nie zaleca się stosowania wysokich dawek **argininy**, z uwagi na możliwe powikłania neurologiczne i wątrobowe, a jej zastosowanie powinno ograniczać się do leczenia długoterminowego.

Ponadto we francuskich zaleceniach (PNDS 2021) wskazano, że zamiast **L-argininy** można stosować L-cytrulinę, niemniej wyjątek stanowią pacjenci, u których nie zidentyfikowano przyczyny zaburzeń jak również pacjenci z cytrulinemią typu 1 i pacjenci z ASLD.

W przypadku padaczki pirydoksynozależnej odnaleziono zalecenia francuskie z 2022 r., zgodnie z którymi należy stosować preparaty aminokwasowe pozbawione lizyny. Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają terapię potrójną składającą się z suplementacji pirydoksyny, **argininy** i stosowania diety z ograniczeniem lizyny (CRMR 2022a, CRMR 2022b). Wytyczne CRMR 2022b wskazują na istotę stosowania diety niskolizynowej przez osoby dorosłe.

Zalecenia w zakresie wskazań, których dotyczy aktualizacja raportu (tj. OTC, cytrulinemia typu 1, lizynuryczna nietolerancja białka) są spójne z opisanymi w raporcie z 2021 r.

### 3. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano jedną opinię od dr n. med. Dariusza Rokickiego (Kierownik Poradni Chorób Metabolicznych, Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie).

Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Dr Dariusz Rokicki jako kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana, wskazuje, iż refundacja argininy w ramach importu docelowego „Zwiększy dostęp dla takiej postaci leku, która jest możliwa do zastosowania u dzieci. Do tej pory rodzice kupowali argininę w sklepach z suplementami dla kulturystów, głównie w tabletkach.” Dodatkowo ekspert wskazał, że chorzy z lizynuryczną nietolerancją białka nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii: (...) *tu jest defekt transportu, więc szansa, że lek dotrze tam, gdzie ma działać jest znikoma.*

Jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniach: deficyt OTC, CPS 1, argininobursztynuria i cytrulinemia typu I wskazał: fenylomaślan glicerolu, benzoesan sodu oraz przeszczep wątroby. W lizynurycznej nietolerancji białka wskazano: fenylomaślan glicerolu, benzoesan sodu oraz cytrulinę. Natomiast w padaczkę pirydoksynozależnej jako aktualnie stosowane technologie medyczne ekspert wskazał pirydoksynę.

Szczegółową treść przekazanej opinii zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 2. Stanowisko eksperta klinicznego

Pytanie	dr n. med. Dariusz Rokicki Kierownik Poradni Chorób Metabolicznych
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Nie ma. Należy mieć na uwadze, że arginina nie jest leczeniem pierwszorzędowym. W warunkach zaburzeń cyklu mocznikowego arginina staje się aminokwasem egzogennym z tendencją do niedoborów, co dodatkowo upośledza detoksyfikację amoniaku. Podobnie w drgawkach pirydoksynozależnych ma znaczenie pomocnicze.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	<i>Edukacja, edukacja, edukacja – od studiów do kształcenia lekarzy rodzinnych, internistów i pediatrów. Szeroka dostępność do oznaczenia amoniaku i badania przesiewowe noworodków.</i>
Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	<i>Brak</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	<i>Bez takich możliwości. Arginina jest reklamowana jako afrodyzjak dostępny w aptekach oraz suplement dla kulturystów (działa pod warunkiem głębokiej wiary w jej skuteczność). Ale to szczególna grupa docelowa, która raczej nie będzie pić syropu.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Chorzy z lizynuryczną nietolerancją białka – tu jest defekt transportu, więc szansa, że lek dotrze tam, gdzie ma działać jest znikoma.</i>
Kluczowe przyczyny dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana/nie powinna być finansowana.	<i>Zwiększy dostęp dla takiej postaci leku, która jest możliwa do zastosowania u dzieci. Do tej pory rodzice kupowali argininę w sklepach z suplementami dla kulturystów, głównie w tabletkach.</i>
Inne uwagi	<i>Arginina w przypadku defektów cyklu mocznikowego najlepiej działa w skojarzeniu z cytruliną, która też może być stosowana samodzielnie. Są mocne przesłanki, że jest to lepsza opcja terapeutyczna niż arginina, ale trudno tego dowiedzieć z perspektywy EBM – mało pacjentów. Cytrulinę ściągamy na import docelowy.</i>

Pytanie	dr n. med. Dariusz Rokicki Kierownik Poradni Chorób Metabolicznych
	<i>I jeszcze jedno: BARDZO proszę, by refundacja (jeśli przejdzie), nie była prowadzona jako program lekowy prowadzony przez Zespół ds. Chorób Ultrazadkowych – cena 1 butelki to 5,36 EUR (dane z ChatGPT), więc koszt całości leku konsumowanego przez pacjentów będzie mniejszy niż koszty dodatkowe funkcjonowania zespołu włączając w to całą biurokrację, komplikacje procesu i koszt badań, które niechybnie znajdą się w opisie programu lekowego jako niezbędne do kwalifikacji i monitorowania. Sam zespół też zresztą już nie wyrabia z powodu ilości pacjentów w programach.</i>

Tabela 3. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
deficyt OTC	fenylomaślan glicerolu	Ok. 75%	Bez zmian
	benzoesan sodu	0	0
	przeszczepienie wątroby	12%	Bez zmian
CPS 1	fenylomaślan glicerolu	50%	Bez zmian
	benzoesan sodu	0	0
	przeszczepienie wątroby	1	Bez zmian
argininobursztynuria	fenylomaślan glicerolu	Ok. 50%	Bez zmian
	benzoesan sodu	0	0
	przeszczepienie wątroby	0	0
cytrulinemia typu I	fenylomaślan glicerolu	Ok. 50%	Bez zmian
	benzoesan sodu	0	0
	przeszczepienie wątroby	0	0
lizynuryczna nietolerancja białka	fenylomaślan glicerolu	Brak danych	0
	benzoesan sodu	Brak danych	0
	cytrulina	Brak danych	0
padaczka pirydoksynozależna	pirydoksyna (B6)	6%	6%

W odniesieniu do liczebności analizowanej populacji, dr n. med. Dariusz Rokicki wskazał, iż obecnie w Polsce jest: ok. 35 chorych z deficytem OTC, po 6 z argininobursztynurią, padaczką pirydoksynozależną i cytrulinemią typu I, ok. 4 z CPS 1 i ok. 2 z lizynuryczną nietolerancją białka.

Spośród ww. chorych argininę w ramach importu docelowego stosować będzie: 100% pacjentów z CPS 1, argininobursztynurią i padaczką pirydoksynozależną, i ok. 50% pacjentów z deficytem OTC i cytrulinemią typu I. Zgodnie z opinią eksperta pacjenci z lizynuryczną nietolerancją białka nie będą stosować suplementacji argininą (odsetek pacjentów stosujących technologię ocenianą po objęciu jej refundacją: 0%).

Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Liczebność populacji według stanowiska eksperta klinicznego

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
deficyt OTC	Ok. 35	2-4	50%*	Dane własne
CPS 1	4	0-1	100%*	Dane własne
argininobursztynuria	6	1-2	100%	Dane własne
cytrulinemia typu I	6	0-2	50%*	Dane własne

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
lizynuryczna nietolerancja białka	2	0-1	0%	Dane własne
padaczka pirydoksynozależna	6	0-2	100%*	Dane własne

\* Do chwili przeszczepienia wątroby, co ma miejsce u około połowy pacjentów w różnym wieku

## 4. Alternatywne technologie medyczne

Postępowanie terapeutyczne w zaburzeniach cyklu mocznikowego (tj. OTC, CPS1, cytrulinemia typu 1, ASLD) przedstawione w ramach odnalezionych wytycznych klinicznych obejmuje (oprócz suplementacji półproduktami cyklu mocznikowego tj.: argininą) wymiatacze amoniaku, czyli np.: benzoesan sodu i fenylomaślan sodu oraz cytrulinę. W przypadku padaczki pirydoksynozależnej zgodnie z odnalezionymi wytycznymi należy stosować preparaty aminokwasowe pozbawione lizyny.

Ekspert ankietowany przez Agencję: dr n. med. Dariusz Rokicki (Kierownik Poradni Chorób Metabolicznych, Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie) jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniach: deficyt OTC, CPS 1, argininobursztynuria i cytrulinemia typu I wskazał: fenylomaślan glicerolu, benzoesan sodu oraz przeszczep wątroby, z kolei w lizynurycznej nietolerancji białka fenylomaślan glicerolu, benzoesan sodu oraz cytrulinę. Natomiast w padaczce pirydoksynozależnej jako aktualnie stosowane technologie medyczne ekspert wskazał pirydoksynę. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.

W ramach zlecenia MZ (pismo znak: PLD.45340.1779.2025.1.KB) zawarto informacje dot. innych śsspż oraz produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5 Inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach, źródło: zlecenie MZ**

Wskazanie	Inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach
deficyt OTC	Arginine 2000 AA Supplement Isoleucine, Citrulline, EAA, Milupa Basic-P, preparaty UCD
deficyt CPS 1	Citrulline, SOS, preparaty UCD, Milupa Basic-P, Dialamine
argininobursztynuria	Arginine 2000 AA Supplement, Milupa Basic-P, preparaty UCD, Dialamine, EAA
cytrulinemia typu I	preparaty UCD, Milupa Basic-P, MCT Oil
Lizynuryczna nietolerancja białka	Arginine 2000 AA Supplement, L-Lysine, SOS, Citrulline, EAA
padaczka (drgawki) pirydoksynozależna	GA1 Anamix Infant/Junior, GA gel, PDE REACH 5

## 5. Wskazanie dowodów naukowych

### 5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 3 listopada 2025 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Arginine Veyron we wskazaniach: deficyt karbamoiltransferazy ornitynowej (OTC), cytrulinemia typu I, lizynuryczna nietolerancja białka, padaczka pirydoksynozależna. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 10.01.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu 4211.41.2021. W przypadku wskazań: argininobursztynuria oraz deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS1) wyszukiwanie przeprowadzono bez ograniczeń czasowych<sup>3</sup>. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań.

**Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>deficytu transkarbamoilazy ornityny (OTC),</li> <li>deficytu syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS1)</li> <li>argininobursztynurii;</li> <li>cytrulinemii typu I,</li> <li>padaczki (drgawki) pirydoksynozależne,</li> <li>lizynurycznej nietolerancji białka.</li> </ul>	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Interwencja</b>	arginina w postaci doustnej	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem postępowania dietetycznego. W przypadku braku badań oceniających skuteczność samej terapii żywieniowej dodatkowo uwzględniono możliwość włączenia do analizy badań, w których oceniana była skuteczność terapii złożonych.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań z niższych poziomów dowodów naukowych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje poglądowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania,</li> <li>abstrakty konferencyjne,</li> <li>listy do redakcji.</li> <li>badania obejmujące mniej niż 10 pacjentów.</li> </ul>
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

Przeprowadzone strategie wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 9.1 do niniejszego opracowania.

### 5.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu (tj. przegląd aktualizacyjny oraz przegląd dla nowych wskazań) do analizy włączono:

- zaburzenia cyklu mocznikowego: retrospektywne badanie kohortowe Imbard 2023 uwzględniające deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC) i deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS1) oraz przekrojowe badanie obserwacyjne Molema 2019 uwzględniające deficyt OTC, CPS1, argininobursztynurię i cytrulinemię typu I;

<sup>3</sup> Jeżeli odnaleziono badanie obejmowało też inne wskazania ze zlecenia, to przedstawiono wyniki także dla pozostałych wskazań

- padaczka pirydoksynozależna (PDE): przegląd systematyczny Jafari 2025 (obejmujący badania kohortowe, serie przypadków, opisy przypadków oraz jedno badanie kliniczno-kontrolne) oraz kohortowe badanie przekrojowe Strijker 2021.

W zidentyfikowanych doniesieniach nie podano szczegółowych informacji w zakresie nazw produktów wykorzystanych w terapii.

Nie zidentyfikowano żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących lizynurycznej nietolerancji białka; jedynym dostępnym źródłem pozostaje retrospektywne badanie Simell 1975. W niniejszym raporcie przedstawiono jego skrótową charakterystykę.

### 5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Zaburzenia cyklu mocznikowego (UCD)

W retrospektywnym badaniu kohortowym [Imbard 2023](#), obejmującym pacjentów z UCD (w tym z niedoborem transkarbamoilazy ornityny (OTC) oraz syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS1)), oceniającym sposób stosowania argininy i cytruliny w praktyce klinicznej (m.in. wyboru terapii początkowej, czasu trwania terapii, częstości oraz kierunku zmian leczenia), oraz ich wpływ na parametry metaboliczne i częstość epizodów dekompensacji, najczęściej stosowaną początkową terapią była doustna arginina, natomiast cytrulina podawana samodzielnie lub w skojarzeniu z arginina była wykorzystywana w dalszym leczeniu i charakteryzowała się dłuższą kontynuacją terapii.

Wśród pacjentów z OTC najkorzystniejszy profil pod względem częstości epizodów dekompensacji wykazywała terapia cytruliną, natomiast u pacjentów z CPS1 – terapia arginina. W całej populacji UCD najlepszy profil metaboliczny, oceniany na podstawie stężeń amoniaku, obserwowano podczas stosowania cytruliny w monoterapii a najgorszy dla argininy w monoterapii. Cytrulina była również jedynym preparatem prowadzącym do istotnego wzrostu stężenia argininy w osoczu. Zdarzenia niepożądane (nudności oraz ból brzucha) skutkujące przerwaniem terapii były sporadyczne i dotyczyły pojedynczych pacjentów.

Autorzy podkreślili, że cytrulina stosowana samodzielnie lub w terapii skojarzonej odgrywa kluczową rolę w leczeniu UCD i może być bardziej efektywna niż arginina w poprawie parametrów metabolicznych oraz w podnoszeniu stężenia argininy w osoczu.

Jako główne ograniczenie należy wskazać obserwacyjny charakter badania oraz brak możliwości oceny wpływu samej argininy i/lub cytruliny na skuteczność i bezpieczeństwo suplementacji, ponieważ większość pacjentów równolegle otrzymywała również leczenie obniżające stężenie amoniaku (m.in. benzoesan sodu, fenyllooctan/fenylomaślan sodu) oraz podlegała zmianom schematów terapii.

W przekrojowym badaniu obserwacyjnym [Molema 2019](#) opartym na danych z rejestru E-IMD oceniono stosowanie argininy i/ lub cytruliny u pacjentów z UCD, w tym m.in. z argininobursztynurią (ASS), cytrulinemią typu I (ASL), deficytem karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC) oraz deficytem syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1). Suplementacja arginina i/ lub cytruliną była powszechna zarówno u pacjentów objawowych, jak i bezobjawowych, przy czym w grupach z deficytem CPS1, OTC częściej stosowano cytrulinę w monoterapii niż argininę.

Autorzy wskazują, że pacjenci m.in. z deficytem OTC, CPS1, którzy otrzymywali selektywną suplementację cytruliny, mieli IS wyższe stężenia argininy w osoczu niż pacjenci bez suplementacji lub otrzymujący wyłącznie argininę.

Jako ograniczenie badania należy wskazać, że ocenia ono wyłącznie różnice w poziomach aminokwasów, bez uwzględnienia danych klinicznych (takich jak liczba dekompensacji, powikłania czy przeżycie), co uniemożliwia wyciąganie wniosków dotyczących skuteczności terapeutycznej argininy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Charakterystyka i wyniki włączonych badań dla wskazania zaburzenia cyklu mocznikowego (OTC, CPS1, argininobursztynuria, citrulinemia)**

Badanie	Metodyka	Wyniki
<b>Imbard 2023</b> Źródło finansowania: Biocodex	<b>Uwzględnione wskazania UCD: deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS1)</b>	Cel: ocena zastosowania cytruliny, podawanej samodzielnie lub w skojarzeniu z arginina z uwzględnieniem sposobów jej stosowania w praktyce klinicznej (m.in. wyboru terapii początkowej, czasu trwania

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p><u>Pozostałe diagnozy</u> UCD: niedobór N-acetyloglutaminianowej syntetazy (NAGS) (N=4), niedobór ornitynowego transportera 1 (ORNT1) (N=3)</p> <p><u>Typ badania:</u> retrospektywne badanie kohortowe (Francja)</p> <p><u>Populacja (wybrane):</u> Populacja leczona (exposed) (N=79):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OTC (N=57): kobiety/ mężczyźni: 61,4%/ 38,6%; wiek (mediana, zakres): 1,2 (0,0-46,0) lat; noworodki (0-30 dni po urodzeniu): 28,1%; noworodki po 1. mies.: 71,9%; diagnoza po epizodzie dekomensacji: 63,2%;</li> <li>• CPS1 (N=15): kobiety/ mężczyźni: 33,3%/ 66,7%; wiek (mediana, zakres): 0,0 (0,0-37,2) lat; noworodki (0-30 dni po urodzeniu): 66,7%; noworodki po 1. mies.: 33,3%; diagnoza po epizodzie dekomensacji: 93,3%;</li> </ul> <p>Populacja analizowana (evaluabe) (N=66), w tym OTC (N=48) / CPS1 (N=11).</p> <p>13 osób zostało wykluczonych, ze względu na mierny compliance oraz nawrotową encefalopatię.</p> <p><u>Mediana całkowitego czasu leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OTC: arginina (ARG) – 0,6 lat; cytrulina (CYT) – 3,7 lat, ARG + CYT – 5,2 lat</li> <li>• CPS1: ARG – 0,2 lat; CYT – 3,2 lat, ARG + CYT – 9,5 lat</li> </ul> <p><u>Kryteria oceny leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CYT i/ lub ARG oraz pozostałe standardowe interwencje w UCD (benzoesan sodu (86,4% przypadków), fenylomaślan sodu (45,6%), kwas kargluminowy (19%), fenyllooctan sodu + benzoesan sodu(4,1%)).</li> <li>• Zmiany parametrów biochemicznych: stężenie amoniaku, cytruliny, argininy i glutaminy na czczo.</li> <li>• Ocena wzrostu, masy ciała i rozwoju psychicznego, behawioralnego i społecznego.</li> <li>• Liczba epizodów dekomensacji po rozpoczęciu leczenia (bez epizodu diagnostycznego) i ich przyczyny.</li> <li>• Tolerancja leczenia (działania niepożądane do 30 dni po przerwaniu).</li> </ul> <p>Definicje epizodów: Niewielka dekomensacja – <math>\geq 3</math> wartości amoniaku (<math>\text{NH}_3</math>) 50–100 <math>\mu\text{mol/L}</math> w 2 kolejnych dniach. Znaczna dekomensacja – <math>\geq 3</math> wartości <math>\text{NH}_3 &gt; 100 \mu\text{mol/L}</math> w tym samym okresie. Stężenia cytruliny, argininy i glutaminy porównywano z wartościami referencyjnymi obowiązującymi w ośrodku prowadzącym badanie. Okres leczenia zdefiniowano jako przedział czasu, w którym pacjent otrzymywał monoterapię cytruliną, monoterapię arginina lub arginina + cytrulinę, bez zmiany schematu leczenia, tj. zaprzestania lub (ponownego) wprowadzenia cytruliny lub argininy.</p> <p><u>Interwencja (populacja exposed):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie wstępne (po diagnozie): <ul style="list-style-type: none"> <li>• OTC: ARG (61,4%), CYT (19,3%), ARG + CYT (19,3%);</li> <li>• CPS1: ARG (40%), CYT (6,7), ARG + CYT (53,3%);</li> </ul> </li> <li>- w dowolnym momencie podczas follow-upu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• OTC: ARG (<math>\pm</math> CYT): 84,2%; CYT (<math>\pm</math> ARG): 86,0%, tylko ARG: 14,0%; tylko CYT: 15,8%; tylko arginina + cytrulina: 7,0%; ARG <math>\geq 1</math> raz: 66,7%; CYT <math>\geq 1</math> raz: 38,6%; ARG + CYT <math>\geq 1</math> raz: 66,7%;</li> <li>• CPS1: ARG (<math>\pm</math> CYT): 100%; CYT (<math>\pm</math> ARG): 93,3%; tylko ARG: 6,7%; tylko CYT: 0%; tylko arginina + cytrulina: 40,0%; ARG <math>\geq 1</math> raz: 40,0%; CYT <math>\geq 1</math> raz: 33,3%; ARG + CYT <math>\geq 1</math> raz: 86,7%</li> </ul> </li> <li>- leczenie końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• OTC: ARG (17,5%), CYT (29,8%), ARG + CYT (52,6%);</li> <li>• CPS1: ARG (6,7%), CYT (26,7%), ARG + CYT (66,7%);</li> </ul> </li> </ul>	<p>terapii, częstości oraz kierunku zmian leczenia), wpływu klinicznego oraz profilu bezpieczeństwa ww. suplementacji.</p> <p><u>Wyniki:</u> <i>Epizody ostrej dekomensacji metabolicznej (populacja evaluabe)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z <b>OTC</b> numerycznie najniższą częstość epizodów obserwowano przy terapii CYT (0,02/rok), wyższą przy <b>ARG (0,04/rok)</b>, a najwyższą przy ARG + CYT (0,18/rok);</li> <li>- u pacjentów z CPS1 numerycznie najniższą częstość epizodów odnotowano przy <b>ARG (0,12/rok)</b>, wyższą przy CYT (0,29/rok) i najwyższą przy terapii ARG + CYT (0,35/rok).</li> <li>- u pacjentów z UCD: numerycznie najniższą medianę stężenia amoniaku odnotowano w grupie CYT (96,5 <math>\mu\text{mol/L}</math>), następnie w grupie ARG + CYT (100,5 <math>\mu\text{mol/L}</math>), a najwyższą w grupie <b>ARG (153,0 <math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>. Wartość u pacjentów bez suplementacji: 148,8 <math>\mu\text{mol/L}</math>.</li> <li>- średni numeryczny spadek stężenia amoniaku o 67,5 (SD: 139,9) <math>\mu\text{mol/L}</math> obserwowano między początkiem epizodu a kolejną wizytą, niezależnie od rodzaju stosowanej terapii;</li> <li>- mediana czasu trwania epizodu dekomensacji wynosiła 5 dni (zakres: 1-82) – brak IS różnic pomiędzy stosowanymi terapiami;</li> </ul> <p><i>Parametry biochemiczne (populacja pacjentów z UCD)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- najniższe numerycznie średnie stężenie amoniaku podczas leczenia (bez okresów dekomensacji) obserwowano w przypadku terapii CYT vs <b>ARG</b> oraz ARG + CYT (35,9 vs. <b>49,8</b> oraz 53,0 <math>\mu\text{mol/L}</math>);</li> <li>- IS wzrost średniego stężenia argininy w osoczu obserwowano dla CYT; brak IS wzrostu w przypadku ARG oraz ARG + CYT;</li> </ul> <p><i>Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARG: nudności u jednego pacjenta;</li> <li>- CYT: ból brzucha i nudności u jednego pacjenta.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p><u>Dawkowanie (mediana):</u></p> <p>- leczenie wstępne: ARG - 200,0 mg/kg/dobę / CYT - 143,2 mg/kg/dobę (zarówno w monoterapii i leczeniu skojarzonym);</p> <p>- okres obserwacji: ARG - średnio około 200 mg/kg/dobę (maksymalnie 300 mg/kg/dobę), CYT - około 150 mg/kg/dobę (maksymalnie 400 mg/kg/dobę).</p>	
<p><b>Molema 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Metakids, UE – projekt E-IMD, Erasmus University Medical Center, Kindness-for-Kids Foundation, Dietmar Hopp Foundation</p>	<p><u>Uwzględnione wskazania:</u> OTC, CPS1, cytrulinemia typu I (ASS), argininobursztynuria (ASL)</p> <p><u>Pozostałe diagnozy UCD:</u> zespół hiperonitynemii, hiperamonemii i homocytrulinurii (HHH)</p> <p><u>Typ badania:</u> przekrojowe badanie obserwacyjne, retrospektywne oparte na danych z rejestru E-IMD.</p> <p><u>Okres zbierania danych:</u> 2011-2016 r.</p> <p><u>Populacja:</u> N=361, średni wiek: 11,9 ± 10,8, pacjenci objawowi: 77%, u N=277 oceniano poziom aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) w osoczu, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CPS1:</b> N=18; średni wiek: 10,5 ± 7,3, pacjenci objawowi: 94%,</li> <li>• <b>OTC kobiety:</b> N=128; średni wiek: 19,4 ± 14,4, pacjenci objawowi: 67%,</li> <li>• <b>OTC mężczyźni:</b> N=86; średni wiek: 12,9 ± 11,3, pacjenci objawowi: 77%,</li> <li>• <b>ASS:</b> N=66; średni wiek: 8,5 ± 7,2, pacjenci objawowi: 83%,</li> <li>• <b>ASL:</b> N=50; średni wiek: 9,8 ± 8,0; pacjenci objawowi: 80%,</li> <li>• <b>HHH:</b> N=13; średni wiek: 15,3 ± 13,8, pacjenci objawowi: 92%, 95% pacjentów pochodziło z Europy, 2% - z Tajwanu; 2% - z USA; 0,8% - z Indii; 0,2% - Japonii.</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Uwzględniono wszystkie dane z pierwszych wizyt pacjentów zarejestrowanych w bazie E-IMD, pod warunkiem że wizyta odbyła się w stabilnym okresie metabolicznym.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci z innymi wrodzonymi wadami metabolizmu, osoby z niepotwierdzonym UCD, po przeszczepie wątroby lub nerki; z ciężkimi chorobami współistniejącymi niezwiązanymi z OAD/UCD; pacjenci bez danych o zalecanym leczeniu dietetycznym; pacjenci bez informacji o stanie klinicznym.</p> <p><u>Kryteria oceny leczenia:</u> Ocena dotyczyła leczenia dietetycznego i suplementacyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ograniczenie podaży białka naturalnego (zgodnie z RDA lub poniżej)</li> <li>• AAM-UCD (aminokwasowe mieszanki dla UCD) – zawierające BCAA (L-valinę, L-leucynę, L-izoleucynę)</li> <li>• <b>suplementacja L-argininą i/lub L-cytruliną</b></li> <li>• stosowanie leków wychwytyjących azot: fenylomaślan sodu (37% pacjentów).</li> </ul>	<p><u>Cel:</u> porównanie aktualnego, długoterminowego leczenia dietetycznego i suplementacyjnego z obowiązującymi wytycznymi oraz ocena stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów otrzymujących zalecane terapie.</p> <p><u>Wyniki (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość stosowania suplementacji ARG / CYT:</li> </ul> <p><b>ASS oraz ASL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARG stosowana u 95% / 86% pacjentów objawowych / bezobjawowych;</li> <li>- dawki ARG przekraczające zalecane maksimum 6 g/d u 31% pacjentów;</li> <li>- osoby otrzymujące ARG miały niższą podaż naturalnego i całkowitego białka (% RDA) niż osoby bez suplementacji;</li> </ul> <p><b>CPS-1, OTC mężczyźni i HHH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARG i/lub CYT stosowana u 86% / 59% pacjentów objawowych / bezobjawowych;</li> <li>- CYT stosowało 44% pacjentów; ARG – 36% oraz ARG + CYT – 20%.</li> </ul> <p><b>OTC kobiety</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 79% pacjentów objawowych i 21% bezobjawowych otrzymywało suplementację.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wpływ suplementacji na stężenia aminokwasów:</li> </ul> <p><b>CPS-1, OTC kobiety i mężczyźni i HHH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IS wyższe stężenia argininy w osoczu w przypadku stosowania CYT vs. ARG (p=0,002) oraz CYT vs. brak suplementacji (p&lt;0,001);</li> <li>- brak IS różnic pomiędzy monoterapią CYT vs. terapią skojarzoną CYT + ARG;</li> <li>- poziomy argininy nie różniły się pomiędzy płciami w OTC;</li> <li>- analiza regresji wykazała, że terapia CYT vs. ARG była niezależnym czynnikiem związanym z wyższym poziomem argininy w osoczu (<math>\beta = 0,25</math>; p = 0,007; dawka przyjmowanej suplementacji nie miała znaczącego wpływu na poziom argininy we krwi.</li> </ul>

Skróty: UCD – zaburzenia cyklu mocznikowego; OTC – transkarbamylaza ornitynowa; CPS1 – syntaza karbamylfosforanu 1; HHH - zespół hiperonitynemii, hiperamonemii i homocytrulinurii; ASS – citrulinemia; ASL – argininobursztynuria; ARG – arginina; CYT – cytrulina; NH<sub>3</sub> - amoniak; NAGS – N-acetyloglutaminianowa syntetaza; ORNT1 - ornitynowy transporter 1;

### Padaczka pirydoksynozależna (PDE)

Przegląd systematyczny Jafari 2025 oceniał skuteczność pirydoksyny stosowanej w monoterapii oraz w terapii dwuskładnikowej (pirydoksyna + arginina lub dieta ubogolizynowa) i trójskładnikowej (pirydoksyna + arginina + dieta ubogolizynowa) u pacjentów z padaczką zależną od pirydoksyny (PDE).

Terapia dwuskładnikowa z restrykcją lizyny lub argininą prowadziła do obniżenia poziomów kwasu pipekolowego (PA) i semialdehydu  $\alpha$ -aminoadypinowego (AASA) oraz poprawy kontroli napadów i funkcji rozwojowych, zwłaszcza przy wdrożeniu leczenia  $\leq 6$  miesiąca życia. Terapia trójskładnikowa dodatkowo poprawiała parametry

metaboliczne, kontrolę napadów i rozwój neurokognitywny, wykazując dobrą tolerancję i brak ciężkich działań niepożądanych.

Ograniczeniem badania jest to, że dostępne dowody pochodzą głównie z opisów przypadków i małych serii, charakteryzujących się zmiennością metod oraz ryzykiem biasu, co ogranicza możliwość uogólniania wyników i uniemożliwia ocenę długoterminowej skuteczności terapii.

W kohortowym badaniu przekrojowym Strijker 2021 oceniono wyniki neurologiczne, poznawcze oraz obrazowe (MRI) u 24 pacjentów z padaczką zależną od pirydoksyny (PDE). Wszyscy pacjenci otrzymywali pirydoksynę, a ponad połowa również terapię obniżającą poziom lizyny (LRT), obejmującą suplementację arginina i/lub dietę niskolizynową.

Leczenie pirydoksyną z LRT prowadziło do obniżenia metabolitów lizyny i było związane z poprawą kontroli drgawek u wielu pacjentów. W kohorcie obserwowano szerokie zróżnicowanie wyników neurologicznych i poznawczych, obejmujące zarówno prawidłowy rozwój, jak i obecność zaburzeń o różnym nasileniu. Porównanie monoterapii pirydoksyną z terapią skojarzoną nie wykazało wyraźnych różnic w zakresie funkcjonowania neurologicznego i poznawczego. Terapia była ogólnie dobrze tolerowana, a rezygnacja z LRT lub argininy wynikała przede wszystkim z trudności praktycznych, takich jak smak, brak refundacji lub problemy z przestrzeganiem zaleceń dietetycznych.

Głównym ograniczeniem badania jest mała próba pacjentów, brak danych z długoterminowej obserwacji, możliwość występowania czynników zakłócających (np. różny wiek rozpoczęcia terapii, współistniejące obciążenia okołoporodowe, różne dawki i strategie leczenia) oraz kliniczna i genotypowa heterogeniczność badanej grupy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Charakterystyka i wyniki włączonych badań dla wskazania padaczka pirydoksynozależna (PDE)**

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p><b>Jafari 2025</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p><u>Typ badania:</u> przegląd systematyczny obejmujący badania kohortowe, serie przypadków, opisy przypadków oraz jedno badanie kliniczno-kontrolne (łącznie 38 publikacji)</p> <p><u>Okres zbierania danych:</u> włączone publikacje opublikowano w latach 1959-2024; przeszukiwanie baz danych (Scopus, Embase, Web of Science, PubMed, Google Scholar) obejmowało publikacje dostępne do 12.11.2024 r.</p> <p>Jakość metodologiczną oceniano przy użyciu skal Newcastle–Ottawa oraz Joanna Briggs Institute.</p> <p><u>Populację</u> stanowili pacjenci w wieku od 1 dnia życia do 25 lat z potwierdzoną PDE.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- publikacje pełnotekstowe;</li> <li>- publikacje oceniające <b>skuteczność monoterapii (pirydoksyna, PIR), terapii skojarzonej dwulekowej (PIR + arginina (ARG) lub dieta z ograniczeniem lizyny); terapii potrójnej (PIR + ARG + dieta z ograniczeniem lizyny).</b></li> <li>- badania oceniające: częstość napadów; funkcje poznawcze i rozwój neuropsychologiczny, tolerancję leczenia, zmianę biomarkerów metabolicznych w osoczu, CFS i moczu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Listy, komentarze, badania eksperymentalne, prace na zwierzętach, inne typy padaczki (np. zależne od folinianu), terapie wielowitaminowe, badania genetyczne i symulacyjne.</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa mono-, dwu- i trójleukowych schematów terapeutycznych (pirydoksyna ± arginina ± dieta z ograniczeniem lizyny) w leczeniu padaczki zależnej od pirydoksyny (PDE)</p> <p><u>Wyniki wyszukiwana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 9 publikacji uwzględniających schemat dwuskładnikowy (PIR + dieta uboga w lizynę lub suplementacja ARG);</li> <li>- 7 publikacji uwzględniających schemat trójskładnikowy.</li> </ul> <p><u>Wyniki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia skojarzona dwuskładnikowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>- restrykcja lizyny prowadziła do wyraźnego spadku poziomów kwasu piperkolowego (PA) i semialdehydu α-aminoadypinowego (AASA) we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, a większość pacjentów osiągnęła utrzymanie lub poprawę kontroli napadów.</li> <li>- suplementacja L-argininą prowadziła do redukcji poziomu AASA oraz poprawy funkcji werbalnych oraz motorycznych, co potwierdza potencjał modulacji metabolicznej;</li> <li>- wczesne rozpoczęcie LRD w połączeniu z pirydoksyną (≤ 6 miesięcy życia) wiązało się ze znaczną poprawą wyników rozwojowych;</li> <li>- wcześniejsze wdrożenie terapii skojarzonej (≤ 6 miesięcy) prowadziło do lepszych wyników neurorozwojowych w porównaniu z późniejszym leczeniem;</li> <li>- zauważono łagodny niedobór serotoniny jako potencjalny efekt uboczny ścisłej restrykcji lizyny, co podkreśla potrzebę odpowiedniego monitorowania diety i neuroprzekazników;</li> <li>- u dorosłych pacjentów stwierdzono zmienność w wynikach neurologicznych i poznawczych, co wskazuje na konieczność indywidualizacji terapii*;</li> </ul> </li> </ul> <p>* wyniki pochodzą z publikacji Tseng 2022, która stanowi jedyną pracę spełniającą kryteria wyszukiwania pod względem daty dla aktualizacji raportu. Praca ma charakter opisu przypadków, w której 1 z 10 pacjentów stosował suplementację arginina jako terapię uzupełniającą do pirydoksyny (PIR). W badaniu nie analizowano indywidualnego wpływu argininy, jednak pacjent ją stosujący wyróżniał się następującymi cechami:</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- prawidłową oceną neurologiczną (1/10 pacjentów);</li> <li>- prawidłowym MRI wykonanym w wieku 15 lat (jedna z dwóch osób w badaniu bez zmian strukturalnych mózgu);</li> <li>- przeprowadzony test rozwoju intelektualnego WISC-III w wieku 17 lat wyniósł 86 FSIQ (iloraz inteligencji werbalnej (VIQ)=91; iloraz inteligencji wykonaniowej (PIQ)= 84), był to drugi najwyższy wynik uzyskany w kohorcie analizowanych pacjentów;</li> <li>- uzyskał wykształcenie średnie (1 z 3 pacjentów osiągających wykształcenie średnie z analizowanej kohorty);</li> <li>• terapia skojarzona trójskładnikowa PIR + ARG + dieta uboga w lizynę^:</li> <li>- znacząco redukuje poziomy neurotoksycznych metabolitów lizyny (AASA, PA);</li> <li>- poprawia kontrolę napadów;</li> <li>- wspiera rozwój neurokognitywny – lepsze wyniki w funkcjach poznawczych, motoryce, zachowaniu;</li> <li>- szybsze i lepsze efekty, gdy terapia rozpoczynana jest ≤6 miesiąca życia;</li> <li>- poprawa funkcji motorycznych po dodaniu ARG do diety ubogiej w lizynę + PIR;</li> <li>- utrzymywanie się poprawy długoterminowej: wolność od napadów, lepsza kognicja, obniżone poziomy AASA;</li> <li>- u pacjentów z wcześniej lekooporną padaczką – poprawa zachowania, zdolności poznawczych i ustąpienie napadów;</li> <li>- dobra tolerancja terapii potrójnej – brak poważnych działań niepożądanych.</li> <li>- utrzymuje pracę bez żadnej asysty (1/10 chorych).</li> </ul>
<p><b>Strijker 2021</b>  <i>Źródło finansowania:</i> badanie nie było finansowane z grantów, instytucji finansujących z sektora publicznego ani komercyjnego. Badanie CvK jest częściowo finansowane przez Stichting Metakids</p>	<p><u>Typ badania:</u> kohortowe badanie przekrojowe</p> <p><u>Cel badania:</u> przedstawienie szczegółowych wyników neurologicznych i poznawczych oraz wyników MRI mózgu u pacjentów z padaczką zależną od pirydoksyny (PDE) obserwowanych w ramach holenderskiego konsorcjum PDE.</p> <p><u>Okres zbierania danych:</u> badania neurologiczne i poznawcze przeprowadzono między lutym 2018 a majem 2018.</p> <p><u>Populacja:</u> 24 holenderskich pacjentów w wieku od 1 roku do 24 lat.</p> <p>U wszystkich pacjentów włączonych do badania wystąpiły drgawki, u 83% drgawki w okresie noworodkowym, u 17% drgawki w okresie niemowlęcym (definiowane jako te, które wystąpiły po 2 miesiącu życia).</p> <p>U 21 pacjentów w ostatnim roku przed udziałem w badaniu napady były kontrolowane za pomocą terapii pirydoksyną, z leczeniem LRT lub bez niego. U pozostałych trzech pacjentów napady były opanowane dzięki jednemu (lewetyracetam lub karbamazepina) lub dwóm dodatkowym lekom przeciwpadaczkowym (etosuksymid + karbamazepina).</p> <p><u>Zastosowane interwencje:</u></p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali terapię pirydoksyną w średniej dziennej dawce od 50-300 mg/dzień (średnia: 140,4 mg, SD=69,6) lub w dawce 16,7 mg/kg/dzień (średnia 5 mg/kg/dzień, SD=4,1). Trzech pacjentów było wolnych od drgawek</p>	<p><u>Cel badania:</u> przedstawienie szczegółowych wyników neurologicznych i poznawczych oraz wyników MRI mózgu u pacjentów holenderskiego konsorcjum PDE</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia pirydoksyną + LRT</li> </ul> <p>U wszystkich pacjentów po zastosowaniu LRT poziom α-AASA (semialdehyd α-aminoadypinowy) uległ zmniejszeniu. Wskaźniki redukcji wyniosły od 20,0 do 81,8 (średnia 63,9).</p> <p>Iloraz inteligencji u czterech pacjentów z największą redukcją wyniósł od 70 do 107 i wszyscy poza jednym wykazywali prawidłowy rozwój neurologiczny.</p> <p>IQ dwóch pacjentów spośród najniższej redukcji poziomu α-AASA wyniósł 71 i 97, jeden pacjent wykazywał prawidłowy rozwój neurologiczny a jeden cierpiał na złożoną postać drobnych, złożonych zaburzeń neurologicznych (MND).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neurologiczne punkty końcowe</li> </ul> <p>Spośród 24 pacjentów, 10 rozwijało się neurologicznie w normie, 11 wykazywało złożone MND, a 3 pacjentów wykazywało neurologiczne nieprawidłowości.</p> <p>Spośród 3 pacjentów z nieprawidłowościami neurologicznymi, 1 pacjent wykazywał łagodne jednostronne mózgowo porażenie dziecięce, 1 pacjent łagodne obustronne mózgowo porażenie dziecięce, a 1 ciężkie obustronne porażenie dziecięce z poważnymi problemami ze wzrokiem.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poznawcze punkty końcowe</li> </ul> <p>Wyniki IQ uzyskano dla 23 pacjentów. Średnia wartość IQ wyniosła 72 (SD=22, zakres 30-117). IQ w normie (&gt;85) odnotowano u 6 pacjentów, u 7 pacjentów na pograniczu niepełnosprawności intelektualnej, łagodna niepełnosprawność intelektualna u 7 pacjentów, umiarkowana niepełnosprawność intelektualna u 3 pacjentów oraz ciężka u 1 pacjenta – ogólne opóźnienie rozwoju.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• relacja pomiędzy sposobem leczenia a wynikami neurologicznymi i poznawczymi</li> </ul> <p>W grupie monoterapii pirydoksyną 4 z 11 pacjentów miało prawidłowy stan neurologiczny, 5 wykazywało złożoną postać MND, a 2 objawy przypominające dziecięce porażenie mózgowo. W grupie pacjentów LRT 6 pacjentów wykazywało prawidłowy rozwój</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p>z zastosowaniem jednego lub dwóch leków antyepileptycznych.</p> <p>- 11 pacjentów otrzymało monoterapię pirydoksyną,</p> <p>- 13 pacjentów otrzymało terapię pirydoksyną + LRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 pacjentów z zastosowaniem argininy</li> <li>• 6 pacjentów z zastosowaniem argininy oraz diety z ograniczeniem lizyny (LRD)</li> <li>• oraz 1 pacjent z zastosowaniem LRD i argininy sekwencyjnie.</li> </ul> <p>Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia LRT doustnie wahał się od 5 dni do 12 lat.</p> <p>Jeden pacjent w wieku 4 lat przeszedł z LRD na suplementację arginina. Dwóch pacjentów zaprzestało suplementacji arginina na rok przed badaniem.</p> <p>Wśród wymienionych powodów zaprzestania LRD wymienia się: problemy z przestrzeganiem zaleceń, oraz opinia opiekunów o braku poprawy, natomiast przyczyny zaprzestania stosowania argininy to: zły smak i brak refundacji.</p>	<p>neurologiczny, 6 wykazywało złożone MND i 1 dystoniczne dziecięce porażenie mózgowie.</p> <p>W grupie monoterapii pirydoksyną średnie IQ wyniosło 73 (SD=23, zakres 49-117), a w grupie z dodatkowym LRT średnie IQ wyniosło 71 (SD=21, zakres 30-117).</p>

^ w przeglądzie uwzględniono prace opublikowane po 2022 r.: Kim 2022 oraz Ryu 2022, stanowiące opis przypadku, z tego względu odstąpiono od przedstawiania szczegółowych wyników dla ww. publikacji.

Skróty: ARG – arginina; LRD – dieta z ograniczeniem lizyny; PIR – pirydoksyna; WISC-III – skala inteligencji Wechslera dla dzieci wersja trzecia; VIQ – iloraz inteligencji werbalnej; PIQ – iloraz inteligencji wykonaniowej; PDE – padaczka pirydoksynozależna; AASA – sialdehyd  $\alpha$ -aminoadypinowy; PA – kwas pipekolowy

## 5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ulotki Arginine Veyron<sup>4</sup>

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- u chorych z niedrożnością dróg żółciowych i niewydolnością wątroby produkt Arginine Veyron należy stosować z ostrożnością;
- w przypadku biegunki lub bólu brzucha należy zawiesić podawanie produktu;
- ponieważ Arginine Veyron zawiera sacharozę, jego stosowanie nie jest zalecane u pacjentów z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy i niedoborem sacharazy/izomaltazy;
- zawarty w produkcie parahydroksybenzoesan metylu może powodować reakcje alergiczne;
- produkt zawiera małe ilości etanolu (mniej niż 100 mg na dawkę).

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

*Dostępne obecnie dane nie wskazują na istnienie klinicznie istotnych interakcji.*

#### Zdarzenia niepożądane<sup>5</sup>

Zaburzenia układu odpornościowego – częstotliwość nieokreślona; zaburzenia żołądkowo-jelitowe – częstotliwość nieokreślona.

<sup>4</sup> <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/68869347/extrait>

<sup>5</sup> Działania/zdarzenia niepożądane występujące (zgodnie z klasyfikacją): bardzo często, tj.  $\geq 1/10$ , często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną / nieokreślona (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

### Dane dotyczące bezpieczeństwa przedklinicznego

*Dane niekliniczne nie wskazują na żadne szczególne ryzyko ostrej toksyczności, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub rakotwórczości.*

### **URPL, EMA, FDA i WHO**

Na stronach URPL, EMA, FDA i WHO nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Arginine Veyron.

## **5.5. Podsumowanie**

Do raportu włączono:

- retrospektywne badanie kohortowe Imbard 2023 (uwzględniające deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC) i deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS1)) oraz przekrojowe badanie obserwacyjne Molema 2019 (uwzględniające deficyt OTC, CPS1, argininobursztynurię i cytrulinemię typu I);
- przegląd systematyczny Jafari 2025 (obejmujący badania kohortowe, serie przypadków, opisy przypadków oraz jedno badanie kliniczno-kontrolne) oraz kohortowe badanie przekrojowe Strijker 2021, uwzględniające pacjentów z padaczką pirydoksynozależną (PDE):

Nie zidentyfikowano żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących lizynurycznej nietolerancji białka; jedynym dostępnym źródłem pozostaje retrospektywne badanie Simell 1975.

Dane z retrospektywnego badania kohortowego Imbard 2023, obejmującego pacjentów m.in. z niedoborem transkarbamoilazy ornityny (OTC) i syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS1), wskazują, że najczęściej stosowaną początkową terapią była doustna arginina. W dłuższej perspektywie dominowało jednak stosowanie cytruliny, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej, co wiązało się z dłuższym utrzymaniem leczenia. Analiza wykazała odmienne profile skuteczności zależne od rodzaju UCD: u pacjentów z niedoborem OTC najkorzystniejszą kontrolę epizodów dekompensacji uzyskiwano podczas terapii cytruliną, natomiast u pacjentów z niedoborem CPS1 — podczas suplementacji argininą. W całej populacji UCD najlepszy profil metaboliczny, oceniany na podstawie stężeń amoniaku, obserwowano podczas stosowania cytruliny w monoterapii; z kolei arginina w monoterapii charakteryzowała się najgorszymi rezultatami. Jednocześnie tylko cytrulina prowadziła do istotnego zwiększenia stężenia argininy w osoczu. Działania niepożądane, głównie nudności i ból brzucha, były rzadkie i skutkowały przerwaniem terapii jedynie u pojedynczych pacjentów. Autorzy badania podkreślili kluczową rolę cytruliny w leczeniu UCD oraz jej potencjalnie większą skuteczność metaboliczną w porównaniu z argininą.

W przekrojowym badaniu obserwacyjnym Molema 2019, wykorzystującym dane z rejestru E-IMD i obejmującym pacjentów z różnymi postaciami UCD, w tym m.in. z argininobursztynurią (ASS), cytrulinemią typu I (ASL), OTC i CPS1, wykazano powszechność suplementacji argininą i/lub cytruliną zarówno u pacjentów objawowych, jak i bezobjawowych. W deficytach CPS1 i OTC częściej stosowano cytrulinę w monoterapii niż argininę. Autorzy zwrócili uwagę, że pacjenci z niedoborem OTC lub CPS1 otrzymujący cytrulinę mieli wyższe stężenia argininy w osoczu niż pacjenci bez suplementacji lub przyjmujący wyłącznie argininę.

W badaniu kohortowym przekrojowym Strijker 2021, obejmującym 24 pacjentów z PDE, wszyscy uczestnicy otrzymywali pirydoksynę, a ponad połowa stosowała równocześnie terapię obniżającą poziom lizyny (LRT), obejmującą suplementację argininą i/lub dietę niskolizynową. Zastosowanie pirydoksyny wraz z LRT prowadziło do obniżenia metabolitów lizyny i poprawy kontroli drgawek u wielu pacjentów. Wśród uczestników obserwowano szeroki zakres wyników neurologicznych i poznawczych — od prawidłowego rozwoju po obecność zaburzeń o zróżnicowanym nasileniu. Porównanie monoterapii pirydoksyną z terapią skojarzoną nie wykazało jednoznacznych różnic w zakresie funkcjonowania neurologicznego i poznawczego. Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane, a rezygnacja z LRT lub suplementacji argininą wynikała głównie z problemów praktycznych, takich jak trudności dietetyczne, smak preparatów czy brak refundacji.

### **Ograniczenia analizy:**

- ograniczona dostępność dowodów naukowych, dostępne wyniki pochodzą wyłącznie z badań obserwacyjnych, retrospektywnych analiz kohortowych lub niewielkich serii przypadków;
- w badaniach pacjenci otrzymywali dodatkowe interwencje, np. preparaty wiążące azot, takie jak benzoesan sodu (Imbard 2023, Molema 2019) czy modyfikacje dietetyczne (Jafari 2025, Strijker 2021), co uniemożliwia precyzyjne przypisanie efektów leczenia wyłącznie argininie.

Dowody naukowe przedstawione w poprzednim opracowaniu Agencji (OT.4211.41.2021) obejmowały badanie obserwacyjne Simell 1975 dotyczące leczenia pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka oraz publikację Minet 2020 – opis przypadku pacjentki z drgawkami pirydoksynozależnymi.

Retrospektywna analiza 20 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka przeprowadzona w badaniu Simell 1975 wykazała, że po spożyciu większych ilości białka występowały u nich wymioty i biegunka, a wzrost po okresie karmienia piersią ulegał spowolnieniu. Wprowadzenie diety z ograniczeniem białka oraz suplementacją argininy doprowadziło do poprawy wzrostu jedynie u 4 dzieci (normalizacja u 2, przyspieszenie wzrostu u 2), podczas gdy u pozostałych brak efektu wynikał głównie z trudności w przestrzeganiu diety lub współistniejących biegunek. U części dzieci, które stosowały zalecenia, stopniowo zmniejszała się awersja do produktów białkowych, a rozwój intelektualny pozostawał prawidłowy. Jedynym odnotowanym działaniem niepożądanym była biegunka po jednorazowym podaniu wysokiej dawki argininy.

W Minet 2020 opisano przypadek pacjentki z drgawkami pirydoksynozależnymi (PDE), w którym oceniano potrójną terapię obejmującą pirydoksynę, dietę z ograniczeniem lizyny oraz suplementację argininy. Pomimo początkowo ciężkiego przebiegu choroby i nieskuteczności wcześniejszych interwencji przeciwpadaczkowych, wdrożenie potrójnej terapii wiązało się ze stopniową poprawą rozwoju motorycznego oraz pojawieniem się prób mowy, a także uzyskaniem stabilnej kontroli napadów (z wyjątkiem jednego epizodu w przebiegu infekcji). Ocena poznawcza przeprowadzona w wieku 4 lat i 8 miesięcy wykazała niewielkie, niejednorodne opóźnienie rozwoju poznawczego, z relatywnie lepszymi wynikami w zakresie funkcji werbalnych i wizualno-przestrzennych.

W poprzednim opracowaniu Agencji nie odnaleziono i nie przedstawiono dowodów dotyczących cytrulinemii typu I ani deficytu transkarbamoilazy ornityny (OTC).

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

### Dane wejściowe

#### Przyjęte koszty (na podstawie danych MZ)

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ szacunkowa cena netto leku Arginine Veyron wynosi 37,20 PLN za op. 250 ml (szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową<sup>6</sup>). Na tej podstawie analitycy Agencji oszacowali cenę detaliczną za opakowanie jednostkowe oraz cenę dla płatnika publicznego. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ**

Produkt	CHB [PLN]	CD [PLN]	WDŚ [PLN]	Cena dla płatnika [PLN]
Arginine Veyron, 250 ml	32,70	46,37	3,20	49,57

<sup>6</sup>zgodnie z pismem MZ (PLD.45340.1779.2025.1.KB): *cena produktu leczniczego Arginine Veyron to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową*

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Ze względu na to, że oceniany produkt stosowany jest jako uzupełnienie diety u osób w różnym wieku i masie ciała co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie oraz zmienny czas i sposób stosowania dobrany indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego, oszacowanie liczby opakowań niezbędnych do prowadzenia leczenia żywieniowego nie jest możliwe.

W związku z powyższym, na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ poglądowo oszacowano średnią liczbę opakowań produktu Arginine Veyron przypadającą na jednego pacjenta rocznie oraz średni roczny koszt stosowania produktu Arginine Veyron u jednego pacjenta dla każdego wskazania. Ze względu na brak refundacji Arginine Veyron w populacji pacjentów z argininobursztynurią roczne średnie zużycie opakowań obliczono uwzględniając średni wiek pacjentów z argininobursztynurią (9,8 lat) oraz maksymalną dawkę argininy 6 g / dobę z badania Molema 2019.

W ramach oszacowań pominięto koszty wizyt lekarskich oraz koszty związane z podaniem (podanie doustne).

#### Liczebność populacji

Należy zaznaczyć, że w ramach wskazań: deficyt OTC, cytrulinemia typu I, lizynuryczna nietolerancja białka i padaczka pirydoksynozależna opracowanie stanowi aktualizację oceny z 2021 r.

Biorąc pod uwagę liczebność populacji w ocenianych wskazaniach przyjętą na podstawie danych MZ otrzymanych za rok 2024 można przypuszczać, że liczba pacjentów wskazana w zleceniu MZ (dla których wydana została już zgoda na refundację w okresie styczeń 2024 r. – grudzień 2024 r.) nie ulegnie znacznej zmianie, ze względu na fakt, iż stosowanie produktu Arginine Veyron będzie kontynuowane w tej samej grupie pacjentów. Ponadto, zgodnie z danymi dołączonymi do zlecenia, w 2024 roku we wskazaniu CPS1 Arginine Veyron sprowadzono dla 1 pacjenta. W zleceniu zawarto również informację, że *we wskazaniu: argininobursztynuria został obecnie złożony 1 wniosek o wydanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego w ramach importu docelowego. Wniosek ten nie został jeszcze rozstrzygnięty.*

W zleceniu Ministerstwa Zdrowia (pismo znak PLD.45340.1779.2025.1.KB) wskazano, iż w 2024 r. wydano łącznie 17 zgód na refundację leku łącznie dla 11 pacjentów (unikalne nr PESEL) we wszystkich analizowanych wskazaniach.

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10 Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Arginine Veyron – dane za 2024 r.**

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [PLN]
deficyt OTC	2	2	84	3 124,80
CPS 1	1	2	11	409,20

<sup>6</sup> Dane nt. ceny pochodzą z raportu z ZSMOPL z sierpnia 2025 r.

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [PLN]
argininobursztynuria*	0	0	0	0,00
cytrulinemia typu I	2	4	35	1 302,00
lizynuryczna nietolerancja białka	1	1	44	1 636,80
padaczka pirydoksynozależna	5	8	163	6 063,60
<b>Łącznie**</b>	<b>11</b>	<b>17</b>	<b>337</b>	<b>12 536,40</b>

\* Zgodnie ze zleceniem MZ: (...) we wskazaniu: argininobursztynuria został obecnie złożony 1 wniosek o wydanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego w ramach importu docelowego. Wniosek ten nie został jeszcze rozstrzygnięty.

\*\* Oszacowania własne analityków

### Horyzont czasowy

Przyjęto roczny horyzont czasowy.

### Perspektywa analizy

Ze względu na niewielką dopłatę pacjenta (ryczałt) obliczenia przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ).

### **Wyniki oszacowań wpływu na budżet**

Zgodnie z oszacowaniami analityków, przy uwzględnieniu liczebności populacji na podstawie danych MZ refundacja Arginine Veyron w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości ok. 19 tyś. PLN rocznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11 Średni koszt stosowania produktu Arginine Veyron oraz liczba opakowań przypadająca na jednego pacjenta na podstawie danych udostępnionych przez MZ**

Produkt	Wskazanie	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach**	Liczba sprowadzonych opakowań**	Liczba opakowań przypadająca na jednego pacjenta	Średni koszt roczny terapii jednego pacjenta [PLN]	Średni koszt roczny terapii populacji docelowej [PLN]
<b>Arginine Veyron, 250 ml</b>	deficyt OTC	2	84	42	2 081,94	4 163,88
	CPS 1	1	11	11	545,27	545,27
	argininobursztynuria*	1	0	53 <sup>^</sup>	2 627,21	2 627,21
	cytrulinemia typu I	2	35	18	867,48	1 734,95
	lizynuryczna nietolerancja białka	1	44	44	2 181,08	2 181,08
	padaczka pirydoksynozależna	5	163	33	1 615,98	8 079,91
	<b>Łącznie</b>	<b>12</b>	<b>337</b>	<b>176</b>	<b>9 918,96</b>	<b>19 332,30</b>

\* Zgodnie ze zleceniem MZ: (...) we wskazaniu: argininobursztynuria został obecnie złożony 1 wniosek o wydanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego w ramach importu docelowego. Wniosek ten nie został jeszcze rozstrzygnięty.

\*\* dane na podstawie zlecenia MZ, dane za 2024 r.

<sup>^</sup> założenie: ilość opakowań obliczona na podstawie danych z publikacji Molema 2019 i tablic WHO

W ramach obliczeń przeanalizowano również wariant zakładający liczebność populacji oszacowaną na podstawie opinii eksperta, dr n. med. Dariusza Rokickiego. W odniesieniu do liczebności analizowanej populacji (wszystkie wskazania), dr Dariusz Rokicki wskazał, iż w przypadku objęcia refundacją Arginine Veyron w ramach importu docelowego leczonych będzie łącznie ok. 37 pacjentów. Zgodnie z opinią eksperta pacjenci z lizynuryczną nietolerancją białka nie będą stosować suplementacji argininy.

Uwzględniając dane zamieszczone w opinii eksperta refundacja Arginine Veyron w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości ok. 68 tyś. PLN.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Średnie koszty stosowania Arginine Veyron dla płatnika publicznego z uwzględnieniem liczebności populacji oszacowanej na podstawie opinii eksperta**

Produkt	Wskazanie	Liczba pacjentów	Liczba opakowań przypadająca na jednego pacjenta**	Średni koszt roczny terapii jednego pacjenta [PLN]	Średni koszt roczny terapii populacji docelowej [PLN]
Arginine Veyron, 250 ml	deficyt OTC	18	42	2 081,94	37 474,92
	CPS 1	4	11	545,27	2 181,08
	argininobursztynuria	6	53 <sup>^</sup>	2 627,21	15 763,26
	cytrulinemia typu I	3	18	892,26	2 676,78
	lizynuryczna nietolerancja białka	0	0	0,00	0,00
	padaczka pirydoksynozależna	6	33	1 635,81	9 814,86
	<b>Łącznie</b>		<b>37</b>	<b>176</b>	<b>7 782,49</b>

\*\* dane na podstawie zlecenia MZ, dane za 2024 r.

<sup>^</sup> założenie: ilość opakowań obliczona na podstawie danych z publikacji Molema 2019 i tablic WHO

#### Ograniczenia przeprowadzonych obliczeń:

- Głównym ograniczeniem jest brak możliwości oszacowania liczby opakowań niezbędnych do prowadzenia leczenia żywieniowego w danym wskazaniu, ze względu na to, że Arginine Veyron stosowany jest jako uzupełnienie diety u osób w różnym wieku i masie ciała co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie oraz sposób stosowania dobrany indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego. Z uwagi na powyższe, przyjęto liczbę opakowań przypadającą średnio na jednego pacjenta w danym wskazaniu zgodnie z danymi MZ.
- Liczbę opakowań przypadających na 1 pacjenta we wskazaniu argininobursztynuria obliczono na podstawie danych z tablic WHO (średnia masa ciała) i z publikacji Molema 2019 (średni wiek i dawka maksymalna argininy). Biorąc pod uwagę, że w publikacji Molema 2019 odnoszono się do dawki maksymalnej argininy można uznać, że obliczona na tej podstawie roczna liczba opakowań przypadająca na pacjenta (53 op.) stanowi również wariant maksymalny. Liczbę opakowań we wskazaniu CPS1 przyjęto na podstawie danych MZ.
- Ponadto ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych oraz brak dostępnych rejestrów niemożliwe jest precyzyjne oszacowanie liczebności populacji. Ekspert kliniczny ankietowany przez AOTMiT wskazał trzykrotnie wyższą (od wskazanej w zleceniu MZ) liczbę pacjentów, którzy mogą stosować Arginine Veyron w ramach importu docelowego. Można jednak przypuszczać, że liczba pacjentów wskazana w zleceniu MZ nie ulegnie znacznej zmianie, ze względu na fakt, iż stosowanie produktu Arginine Veyron będzie kontynuowane w tej samej grupie pacjentów. Ponadto, zgodnie z danymi dołączonymi do zlecenia, w 2024 roku we wskazaniu CPS1 Arginine Veyron sprowadzono dla 1 pacjenta. W zleceniu zawarto również informację, że we wskazaniu: argininobursztynuria został obecnie złożony 1 wniosek o wydanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego w ramach importu docelowego. Wniosek ten nie został jeszcze rozstrzygnięty. Wariant z uwzględnieniem liczebności populacji oszacowanej na podstawie opinii eksperta można uznać za wariant maksymalny oszacowań.
- Ze względu na brak danych dotyczących czasu suplementacji arginina w ocenianych wskazaniach dla uproszczenia oszacowań przyjęto roczny horyzont czasowy.
- W oszacowaniach uwzględniono tylko koszty argininy.

## 7. Kluczowe informacje

### 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. z 2025 r. poz. 1461) 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. 2025 r., poz. 930 z późn. zm.), niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.41.2021 (nr zlecenia w BIP 168/2021<sup>7</sup>, Arginine Veyron we wskazaniach: deficyt karbamoiltransferazy ornitynowej (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki) pirydoksynozależna, lizynuryczna nietolerancja białka.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2022 oraz rekomendacja Prezesa nr 21/2022 wydane na podstawie ww. opracowania były pozytywne.

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.

Ponadto, w zleceniu Ministerstwa Zdrowia (pismo znak: PLD.45340.1779.2025.1.KB z 8 września 2025 r.) oprócz ocenianych w 2021 r. wskazań uwzględniono dodatkowo deficyt syntetazy karbamoilfosforanowej I (CPS 1) oraz argininobursztynurię. Biorąc pod uwagę powyższe, dla ww. wskazań przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa bez zastosowania ograniczeń czasowych dla wyszukiwania dowodów.

Produkt leczniczy Arginine Veyron nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie ma zostać sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2025 r. poz. 750, z późn. zm.). Jest on dopuszczony do obrotu na terenie Francji w procedurze narodowej.

### Wytyczne kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 dokumentów wytycznych tj.:

- obejmujące zalecenia w leczeniu grupy zaburzeń cyklu mocznikowego łącznie: polskie (zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020), konsensus ekspertów hiszpańskich/portugalskich (Bélanger-Quintana 2022) oraz francuskie (PNDS 2021);

a także dla poszczególnych wskazań:

- obejmujące zalecenia w leczeniu argininobursztynurii: europejskie (Haberle 2012/2019), brytyjskie (BIMDG 2018), niemieckie (AWMF 2018);
- obejmujące zalecenia w leczeniu deficytu syntetazy karbamoilfosforanowej (CPS1): niemieckie (AWMF 2018).
- dotyczące leczenia padaczki pirydoksynozależnej: francuskie (CRMR 2022a i CRMR 2022b) oraz międzynarodowe (Dixon 2024).

Postępowanie terapeutyczne niezależnie od genezy zaburzenia cyklu mocznikowego (tj. OTC, CPS1, cytrulinemia typu 1, ASL, lizynuryczna nietolerancja białka) jest zbliżone. Stosuje się wymiatacze amoniaku, czyli np.: benzoesan sodu i fenylomaślan sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego (**L-argininę** lub L-cytrulinę). Podawanie **argininy** i/lub cytruliny ma na celu maksymalizację wydalania amoniaku w cyklu mocznikowym (AWMF 2018, BIMDG 2018, Haberle 2012/2019, PNDS 2021, Konsensus ekspertów Bélanger-Quintana 2022). W konsensusie ekspertów Bélanger-Quintana 2022 wskazano dodatkowo, że wybór poszczególnych substancji powinien być dobrany indywidualnie do pacjenta i powinien być zależny od etiologii zaburzenia cyklu mocznikowego, stężenia amoniaku czy występujących objawów. W niemieckich (AWMF 2018), a także europejskich wytycznych (Haberle 2012/2019) wskazano też, że w leczeniu argininobursztynurii nie zaleca się stosowania wysokich dawek **argininy**, z uwagi na możliwe powikłania neurologiczne i wątrobowe, a jej zastosowanie powinno ograniczać się do leczenia długoterminowego.

Ponadto we francuskich zaleceniach (PNDS 2021) wskazano, że zamiast **L-argininy** można stosować L-cytrulinę, niemniej wyjątek stanowią pacjenci, u których nie zidentyfikowano przyczyny zaburzeń jak również pacjenci z cytrulinemią typu 1 i pacjenci z ASLD.

<sup>7</sup> <https://www.bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7590-168-2021-zlc>

W przypadku padaczki pirydoksynozależnej odnaleziono zalecenia francuskie z 2022 r., zgodnie z którymi należy stosować preparaty aminokwasowe pozbawione lizyny. Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają terapię potrójną składającą się z suplementacji pirydoksyny, **argininy** i stosowania diety z ograniczeniem lizyny (CRMR 2022a, CRMR 2022b). Wytyczne CRMR 2022b wskazują na istotę stosowania diety niskolizynowej przez osoby dorosłe.

Zalecenia w zakresie wskazań, których dotyczy aktualizacja raportu (tj. OTC, cytrulinemia typu 1, lizynuryczna nietolerancja białka) są spójne z opisanymi w raporcie z 2021 r.

### Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano jedną opinię od dr n. med. Dariusza Rokickiego (Kierownik Poradni Chorób Metabolicznych, Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie).

Dr Dariusz Rokicki jako kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana, wskazuje, iż refundacja argininy w ramach importu docelowego „Zwiększy dostęp dla takiej postaci leku, która jest możliwa do zastosowania u dzieci. Do tej pory rodzice kupowali argininę w sklepach z suplementami dla kulturystów, głównie w tabletkach.” Dodatkowo ekspert wskazał, że chorzy z lizynuryczną nietolerancją białka nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii: (...) *tu jest defekt transportu, więc szansa, że lek dotrze tam, gdzie ma działać jest znikoma.*

W odniesieniu do liczebności analizowanej populacji, dr n. med. Dariusz Rokicki wskazał, iż obecnie w Polsce jest: ok. 35 chorych z deficytem OTC, po 6 z argininobursztynurią, padaczką pirydoksynozależną i cytrulinemią typu I, ok. 4 z CPS 1 i ok. 2 z lizynuryczną nietolerancją białka.

Spośród ww. chorych argininę w ramach importu docelowego stosować będzie: 100% pacjentów z CPS 1, argininobursztynurią i padaczką pirydoksynozależną, i ok. 50% pacjentów z deficytem OTC i cytrulinemią typu 1. Zgodnie z opinią eksperta pacjenci z lizynuryczną nietolerancją białka nie będą stosować suplementacji argininą (odsetek pacjentów stosujących technologię ocenianą po objęciu jej refundacją: 0%).

### Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu (tj. przegląd aktualizacyjny oraz przegląd dla nowych wskazań) do analizy włączono:

- dla zaburzeń cyklu mocznikowego: retrospektywne badanie kohortowe Imbard 2023 uwzględniające deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC) i deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS1) oraz przekrojowe badanie obserwacyjne Molema 2019 uwzględniające deficyt OTC, CPS1, argininobursztynurię i cytrulinemię typu I;
- dla padaczki pirydoksynozależnej (PDE): przegląd systematyczny Jafari 2025 (obejmujący badania kohortowe, serie przypadków, opisy przypadków oraz jedno badanie kliniczno-kontrolne) oraz kohortowe badanie przekrojowe Strijker 2021.

Nie zidentyfikowano żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących lizynurycznej nietolerancji białka.

Wyniki badań uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej pozostają spójne z wynikami opisanymi w poprzedniej ocenie (raport nr OT.4211.41.2021).

Dane z retrospektywnego badania kohortowego Imbard 2023, obejmującego pacjentów m.in. z niedoborem transkarbamoilazy ornityny (OTC) i syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS1), wskazują, że najczęściej stosowaną początkową terapią była doustna arginina. W dłuższej perspektywie dominowało jednak stosowanie cytruliny, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej, co wiązało się z dłuższym utrzymaniem leczenia. Analiza wykazała odmienne profile skuteczności zależne od rodzaju UCD: u pacjentów z niedoborem OTC najkorzystniejszą kontrolę epizodów dekompensacji uzyskiwano podczas terapii cytruliną, natomiast u pacjentów z niedoborem CPS1 — podczas suplementacji argininą. W całej populacji UCD najlepszy profil metaboliczny, oceniany na podstawie stężeń amoniaku, obserwowano podczas stosowania cytruliny w monoterapii; z kolei arginina w monoterapii charakteryzowała się najgorszymi rezultatami. Jednocześnie tylko cytrulina prowadziła do istotnego zwiększenia stężenia argininy w osoczu. Działania niepożądane, głównie nudności i ból brzucha, były rzadkie i skutkowały przerwaniem terapii jedynie u pojedynczych pacjentów. Autorzy badania podkreślili kluczową rolę cytruliny w leczeniu UCD oraz jej potencjalnie większą skuteczność metaboliczną w porównaniu z argininą.

W przekrojowym badaniu obserwacyjnym Molema 2019, wykorzystującym dane z rejestru E-IMD i obejmującym pacjentów z różnymi postaciami UCD, w tym m.in. z argininobursztynurią (ASS), cytrulinemią typu I (ASL), OTC i CPS1, wykazano powszechność suplementacji argininą i/lub cytruliną zarówno u pacjentów objawowych, jak

i bezobjawowych. W deficytach CPS1 i OTC częściej stosowano cytrulinę w monoterapii niż argininę. Autorzy zwrócili uwagę, że pacjenci z niedoborem OTC lub CPS1 otrzymujący cytrulinę mieli wyższe stężenia argininy w osoczu niż pacjenci bez suplementacji lub przyjmujący wyłącznie argininę.

W badaniu kohortowym przekrojowym Strijker 2021, obejmującym 24 pacjentów z PDE, wszyscy uczestnicy otrzymywali pirydoksynę, a ponad połowa stosowała równocześnie terapię obniżającą poziom lizyny (LRT), obejmującą suplementację argininą i/lub dietę niskolizynową. Zastosowanie pirydoksyny wraz z LRT prowadziło do obniżenia metabolitów lizyny i poprawy kontroli drgawek u wielu pacjentów. Wśród uczestników obserwowano szeroki zakres wyników neurologicznych i poznawczych — od prawidłowego rozwoju po obecność zaburzeń o zróżnicowanym nasileniu. Porównanie monoterapii pirydoksyną z terapią skojarzoną nie wykazało jednoznacznych różnic w zakresie funkcjonowania neurologicznego i poznawczego. Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane, a rezygnacja z LRT lub suplementacji argininą wynikała głównie z problemów praktycznych, takich jak trudności dietetyczne, smak preparatów czy brak refundacji.

Dowody naukowe przedstawione w poprzednim opracowaniu Agencji (OT.4211.41.2021) obejmowały badanie obserwacyjne Simell 1975 dotyczące leczenia pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka oraz publikację Minet 2020 – opis przypadku pacjentki z drgawkami pirydoksynozależnymi.

Retrospektywna analiza 20 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka przeprowadzona w badaniu Simell 1975 wykazała, że po spożyciu większych ilości białka występowały u nich wymioty i biegunka, a wzrost po okresie karmienia piersią ulegał spowolnieniu. Wprowadzenie diety z ograniczeniem białka oraz suplementacją argininą doprowadziło do poprawy wzrostu jedynie u 4 dzieci (normalizacja u 2, przyspieszenie wzrostu u 2), podczas gdy u pozostałych brak efektu wynikał głównie z trudności w przestrzeganiu diety lub współistniejących biegunek. U części dzieci, które stosowały zalecenia, stopniowo zmniejszała się awersja do produktów białkowych, a rozwój intelektualny pozostawał prawidłowy. Jedynym odnotowanym działaniem niepożądanym była biegunka po jednorazowym podaniu wysokiej dawki argininy.

W Minet 2020 opisano przypadek pacjentki z drgawkami pirydoksynozależnymi (PDE), w którym oceniano potrójną terapię obejmującą pirydoksynę, dietę z ograniczeniem lizyny oraz suplementację argininą. Pomimo początkowo ciężkiego przebiegu choroby i nieskuteczności wcześniejszych interwencji przeciwpadaczkowych, wdrożenie potrójnej terapii wiązało się ze stopniową poprawą rozwoju motorycznego oraz pojawieniem się prób mowy, a także uzyskaniem stabilnej kontroli napadów (z wyjątkiem jednego epizodu w przebiegu infekcji). Ocena poznawcza przeprowadzona w wieku 4 lat i 8 miesięcy wykazała niewielkie, niejednorodne opóźnienie rozwoju poznawczego, z relatywnie lepszymi wynikami w zakresie funkcji werbalnych i wizualno-przestrzennych.

W poprzednim opracowaniu Agencji nie odnaleziono i nie przedstawiono dowodów dotyczących cytrulinemii typu I ani deficytu transkarbamoilazy ornityny (OTC).

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.1779.2025.1.KB) wskazano, iż w 2024 r. wydano łącznie 17 zgód na refundację Arginine Veyron łącznie dla 11 pacjentów (unikalne nr PESEL) we wszystkich analizowanych wskazaniach. Szacunkowa cena netto Arginine Veyron wynosi 37,20 PLN za op. 250 ml (syrop).

W związku z powyższym, na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ poglądowo oszacowano średnią liczbę opakowań produktu Arginine Veyron przypadającą na jednego pacjenta rocznie oraz średni roczny koszt stosowania produktu Arginine Veyron u jednego pacjenta dla każdego wskazania. Ze względu na brak refundacji Arginine Veyron w populacji pacjentów z argininobursztynurią roczne średnie zużycie opakowań obliczono uwzględniając średni wiek pacjentów z argininobursztynurią (9,8 lat) oraz maksymalną dawkę argininy 6 g / dobę z badania Molema 2019. Biorąc pod uwagę, że w publikacji Molema 2019 odnoszono się do dawki maksymalnej argininy można uznać, że obliczona na tej podstawie roczna liczba opakowań przypadająca na pacjenta (53 op.) stanowi również wariant maksymalny.

Zgodnie z oszacowaniami analityków, przy uwzględnieniu liczebności populacji na podstawie danych MZ refundacja Arginine Veyron w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości ok. 19 tyś. PLN rocznie.

W ramach obliczeń przeanalizowano również wariant zakładający liczebność populacji oszacowaną na podstawie opinii eksperta, dr n. med. Dariusza Rokickiego. Uwzględniając dane zamieszczone w opinii eksperta refundacja Arginine Veyron w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości ok. 68 tyś. PLN.

Należy mieć na uwadze, że obliczenia te mają charakter jedynie poglądowy, z uwagi na indywidualny dobór dawkowania i czas trwania terapii produktem Arginine Veyron oraz niepewność dotyczącą liczebności chorych w kolejnych latach przedstawione oszacowania wiążą się z ograniczeniami.

Głównym ograniczeniem jest brak możliwości oszacowania liczby opakowań niezbędnych do prowadzenia leczenia żywieniowego w danym wskazaniu, ze względu na to, że Arginine Veyron stosowany jest jako uzupełnienie diety u osób w różnym wieku i masie ciała co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie oraz sposób stosowania dobrany indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego.

Ponadto ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych oraz brak dostępnych rejestrów niemożliwe jest precyzyjne oszacowanie liczebności populacji. Ekspert kliniczny ankietowany przez AOTMiT wskazał trzykrotnie wyższą (od wskazanej w zleceniu MZ) liczbę pacjentów, którzy mogą stosować Arginine Veyron w ramach importu docelowego. Można jednak przypuszczać, że liczba pacjentów wskazana w zleceniu MZ nie ulegnie znacznej zmianie, ze względu na fakt, iż stosowanie produktu Arginine Veyron będzie kontynuowane w tej samej grupie pacjentów. Ponadto, zgodnie z danymi dołączonymi do zlecenia, w 2024 roku we wskazaniu CPS1 Arginine Veyron sprowadzono dla 1 pacjenta. W zleceniu zawarto również informację, że we wskazaniu: argininobursztynuria został obecnie złożony 1 wniosek o wydanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego w ramach importu docelowego. Wniosek ten nie został jeszcze rozstrzygnięty. Wariant z uwzględnieniem liczebności populacji oszacowanej na podstawie opinii eksperta można uznać za wariant maksymalny oszacowań.

**Uwagi dodatkowe**

Brak

## 8. Źródła

Badania	
Imbard 2023	Imbard, A., Bouchereau, J., Arnoux, J. B., Brassier, A., Schiff, M., Bérat, C. M., ... & de Lonlay, P. (2023). Citrulline in the management of patients with urea cycle disorders. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> , 18(1), 207. <a href="https://doi.org/10.1186/s13023-023-02800-8">https://doi.org/10.1186/s13023-023-02800-8</a>
Molema 2019	Molema, F., Gleich, F., Burgard, P., Van Der Ploeg, A. T., Summar, M. L., Chapman, K. A., ... & Nassogne, M. C. (2019). Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: on the basis of information from a European multicenter registry. <i>Journal of inherited metabolic disease</i> , 42(6), 1162-1175. <a href="https://doi.org/10.1002/jimd.12066">https://doi.org/10.1002/jimd.12066</a>
Jafari 2025	Jafari, A., Abbasi, M. M., Abbasi, H., Rahnemayan, S., Bakhshimoghaddam, F., & Doaei, S. (2025). Combination Therapy with Pyridoxine and Arginine Supplementations along with a Lysine-Restricted Diet in Individuals with Pyridoxine-Dependent Epilepsy: A Comprehensive Systematic Review. <i>Current Developments in Nutrition</i> , 9(8), 107504. <a href="https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2025.107504">https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2025.107504</a>
Strijker 2021	Strijker, M., Tseng, L. A., van Avezaath, L. K., Oude Luttikhuis, M. A. M., Ketelaar, T., Coughlin II, C. R., ... & Lunsing, R. J. (2021). Cognitive and neurological outcome of patients in the Dutch pyridoxine-dependent epilepsy (PDE-ALDH7A1) cohort, a cross-sectional study. <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> , 33, 112-120. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.06.001">https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.06.001</a>
Simell 1975	Simell, O., Perheentupa, J., Rapola, J., Visakorpi, J. K., & Eskelin, L. E. (1975). Lysinuric protein intolerance. <i>The American Journal of Medicine</i> , 59(2), 229-240. <a href="https://doi.org/10.1016/0002-9343(75)90358-7">https://doi.org/10.1016/0002-9343(75)90358-7</a>
Rekomendacje kliniczne	
AWMF 2018	Minet P, Sarret C, Miret A, et al., Revision Ucd Guideline – AWMF-Leitlinien-Registernummer 027/006, AWMF Online, Das Portal der wissenschaftlichen Medizin, Acta Neurologica Belgica, Belgian Neurological Society 2020.
Bélangier-Quintana 2022	Bélangier-Quintana, A.; Arrieta Blanco, F.; Barrio-Carreras, D.; Bergua Martínez, A.; Cañedo Villarroja, E.; García-Silva, M.T.; Lama More, R.; Martín-Hernández, E.; López, A.M.; Morales-Conejo, M.; et al. Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients. <i>Nutrients</i> 2022, 14, 2755. <a href="https://doi.org/10.3390/nu14132755">https://doi.org/10.3390/nu14132755</a>
BIMDG 2018	British Inherited Metabolic Disease Group. Adult emergency management Urea cycle defects. 2018 Źródło: <a href="https://bimdg.org.uk/wp-content/uploads/2024/11/ADULT_UCD-rev_2015_422170_09012016.pdf">https://bimdg.org.uk/wp-content/uploads/2024/11/ADULT_UCD-rev_2015_422170_09012016.pdf</a> (data dostępu 7.11.2025 r.)
CRMR 2022a	<a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/synthese_mg_epilepsies_vitamino_sensibles.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/synthese_mg_epilepsies_vitamino_sensibles.pdf</a> (data dostępu: 18.11.2025 r.)
CRMR 2022b	<a href="https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste_lijt_nutrition_medicale_medische_voeding.pdf">https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste_lijt_nutrition_medicale_medische_voeding.pdf</a> (data dostępu: 18.11.2025 r.)
Dixon 2024	Dixon M, Millington C, Bernstein L, et al. Dietary management for pyridoxine-dependent epilepsy due to $\alpha$ -amino adipic semialdehyde dehydrogenase deficiency, a follow-on from the international consortium guidelines. <i>JIMD Reports</i> . 2024;65(3):188-203. doi:10.1002/jimd.12418
Haberle 2012/2019	Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. <i>J Inher Metab Dis</i> . 2019;42: 1192–1230.
PNDS 2021	Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Déficiés du cycle de l'urée, Avril 2021, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds_ucd_vf.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds_ucd_vf.pdf</a> (data dostępu: 7.11.2025 r.)
Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019	Albrecht P. et al., Wybrane wrodzone wady metabolizmu (2019) w: Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych, 2019, <a href="https://www.dietywpediatrii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu">https://www.dietywpediatrii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu</a> (data dostępu: 6.11.2025 r.)
Pozostałe publikacje	
Coughlin 2020	Coughlin C, R, Tseng L, A, Abdenur J, E, et al., Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxindependent epilepsy due to $\alpha$ -amino adipic semialdehyde dehydrogenase deficiency, 2020.
Tseng 2022	Tseng, L. A., Teela, L., Janssen, M. C., Bok, L. A., Willemsen, M. A. A. P., Neuteboom, R. F., ... & van Karnebeek, C. D. M. (2022). Pyridoxine-dependent epilepsy (PDE-ALDH7A1) in adulthood: A Dutch pilot study exploring clinical and patient-reported outcomes. <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i> , 31, 100853. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ymqmr.2022.100853">https://doi.org/10.1016/j.ymqmr.2022.100853</a>
Raport nr OT.4211.41.2021	Produkt leczniczy Arginine Veyron we wskazaniach: zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoylasy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki pirydoksynozależne), lizynuryczna nietolerancja białka. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/168/RPT/OT.4211.41.2021%20Arginine%20Veyron_BIP.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/168/RPT/OT.4211.41.2021%20Arginine%20Veyron_BIP.pdf</a>
Raport OT.4211.15.2023	Phlexy-Vits we wskazaniach: glikogenoza Ib, argininobursztynuria oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/109/RPT/OT.4211.15.2023_Phlexy-Vits_BIP.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/109/RPT/OT.4211.15.2023_Phlexy-Vits_BIP.pdf</a> (data dostępu: 20.11.2025 r.)
Raport OT.4231.3.2022	Wniosek o objęcie refundacją leku Ravicti (fenylomaślan glicerolu) w ramach programu lekowego. Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2) Analiza weryfikacyjna.

---

	<a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/009/AWA/9%20AWA%20OT.4231.3.2022%20Ravicti%2031.03.2022%20BIP%20REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/009/AWA/9%20AWA%20OT.4231.3.2022%20Ravicti%2031.03.2022%20BIP%20REOPTR.pdf</a> (data dostępu: 20.11.2025 r.)
Raport WS.4211.2.2024	UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior u pacjentów pediatrycznych oraz UCD Amino 5 u pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wskazaniach: deficyt transkabamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu, cytrulinemia, argininobursztynuria. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/010/RPT/WS.4211.2.2024_UCD-Raport.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/010/RPT/WS.4211.2.2024_UCD-Raport.pdf</a> (data dostępu: 20.11.2025 r.)
orpha.net 470	<a href="https://www.orpha.net/en/disease/detail/470">https://www.orpha.net/en/disease/detail/470</a> (data dostępu: 20.11.2025 r.)
orpha.net 3006	<a href="https://www.orpha.net/en/disease/detail/3006">https://www.orpha.net/en/disease/detail/3006</a> (data dostępu: 20.11.2025 r.)
Ulotka Arginine Veyron	Ulotka Arginine Veyron <a href="https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/68869347/extrait">https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/68869347/extrait</a> (data ostatniego dostępu: 18.11.2025 r.)

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla wskazania lizynuryczna nietolerancja białka – wyszukiwanie aktualizacyjne od 10.01.2021 r. (data wyszukiwania: 30.10.2025 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	arginine[Title/Abstract]	114 301
2	((((arginine[MeSH Terms] ) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract])	135 952
3	lysineric protein intolerance[Title/Abstract]	292
4	Hyperdibasic aminoaciduria[Title/Abstract]	2
5	#4 OR #3	292
6	#2 AND #5	89
7	#2 AND #5 od 10.01.2021 r.	5

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla wskazania padaczka pirydoksynozależna – wyszukiwanie aktualizacyjne od 10.01.2021 r. (data wyszukiwania: 30.10.2025 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	arginine[Title/Abstract]	114 301
2	((((arginine[MeSH Terms] ) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract])	135 952
3	(((pyridoxine dependent seizure[MeSH Terms]) OR (pyridoxine dependent epilepsy[MeSH Terms])) OR (pyridoxine dependent seizure[Title/Abstract])) OR (pyridoxine dependent epilepsy[Title/Abstract])	444
4	#2 AND #3	24
5	#2 AND #3 od 10.01.2021 r.	9

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla wskazania: deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej 1 (CPS 1) (data wyszukiwania: 30.10.2025 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	arginine[Title/Abstract]	114 301
2	((((arginine[MeSH Terms] ) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract])	135 952
3	"Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency"[Title/Abstract] OR "Carbamoyl phosphate synthetase deficiency"[Title/Abstract] OR "CPS1 deficiency"[Title/Abstract] OR "CPS I deficiency"[Title/Abstract] OR "Carbamoylphosphate synthetase I deficiency"[Title/Abstract] OR "Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency"[Title/Abstract] OR "Carbamoyl-phosphate synthase I deficiency"[Title/Abstract] OR "carbamoyl phosphate synthase i deficiency disease"[MeSH Terms]	208
4	#2 AND #3	23

**Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania lizynuryczna nietolerancja białka – wyszukiwanie aktualizacyjne od 2021 r. (data ostatniego wyszukiwania: 03.11.2025 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp arginine/	90 544
2	arginine.ab,ti.	117 451
3	2 Amino 5 guanidinopentanoic acid.ab,ti.	2
4	Arginine Veyron.ab,ti.	2
5	arginine hydrochloride.ab,ti.	290

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
6	Argininum.ab,ti.	2
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	156 385
8	exp lysinuric protein intolerance/	264
9	lysinuric protein intolerance.ab,ti.	315
10	Hyperdibasic aminoaciduria.ab,ti.	3
11	8 or 9 or 10	398
12	7 and 11	120
13	7 and 11 od 2021 r.	21

**Tabela 17 Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania padaczka pirydoksynozależna – wyszukiwanie aktualizacyjne od 2021 r. (data ostatniego wyszukiwania: 03.11.2025 r.).**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp arginine/	90 544
2	arginine.ab,ti.	117 451
3	2 Amino 5 guanidinopentanoic acid.ab,ti.	2
4	Arginine Veyron.ab,ti.	2
5	arginine hydrochloride.ab,ti.	290
6	Argininum.ab,ti.	2
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	156 385
8	exp pyridoxine dependent epilepsy/	225
9	pyridoxine dependent epilepsy.ab,ti.	381
10	pyridoxine dependent seizure.ab,ti.	9
11	exp pyridoxine dependent seizure/	225
12	8 or 9 or 10 or 11	447
13	7 and 12	70
14	7 and 12 od 2021 r.	30

**Tabela 18 Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej 1 (CPS 1) (data ostatniego wyszukiwania: 03.11.2025 r.).**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp arginine/	90 544
2	arginine.ab,ti.	117 451
3	2 Amino 5 guanidinopentanoic acid.ab,ti.	2
4	Arginine Veyron.ab,ti.	2
5	arginine hydrochloride.ab,ti.	290
6	Argininum.ab,ti.	2
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	156 385
8	exp carbamoyl phosphate synthase 1 deficiency/	254
9	Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency.ab,ti.	23
10	Carbamoyl phosphate synthetase deficiency.ab,ti.	38
11	CPS1 deficiency.ab,ti.	93
12	CPS I deficiency.ab,ti.	14
13	Carbamoylphosphate synthetase I deficiency.ab,ti.	5
14	Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency.ab,ti.	59

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
15	Carbamoyl-phosphate synthase I deficiency.ab,ti.	2
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	333
17	7 and 16	100

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania lizynuryczna nietolerancja białka – wyszukiwanie aktualizacyjne od 2021 r. (data ostatniego wyszukiwania: 03.11.2025 r.).**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Arginine	5 546
#2	("arginine"):ti,ab,kw	5 412
#3	(2 Amino 5 guanidinopentanoic acid):ti,ab,kw	0
#4	(Arginine Veyron):ti,ab,kw	2
#5	(Argininum):ti,ab,kw	0
#6	(arginine hydrochloride):ti,ab,kw	91
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	5 546
#8	(lysinuric protein intolerance):ti,ab,kw	1
#9	(Hyperdibasic aminoaciduria):ti,ab,kw	0
#10	#8 OR #9	1
#11	#7 AND #10 with Cochrane Library publication date from Jan 2021 to present	0

**Tabela 20 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania padaczka pirydoksynozależna (data ostatniego wyszukiwania: 03.11.2025 r.).**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Arginine	5 546
#2	("arginine"):ti,ab,kw	5 412
#3	(2 Amino 5 guanidinopentanoic acid):ti,ab,kw	0
#4	(Arginine Veyron):ti,ab,kw	2
#5	(Argininum):ti,ab,kw	0
#6	(arginine hydrochloride):ti,ab,kw	91
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	5 546
#8	(pyridoxine dependent epilepsy):ti,ab,kw	5
#9	(pyridoxine dependent seizure):ti,ab,kw	4
#10	#8 OR #9	6
#11	#7 AND #10	0

**Tabela 21 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej 1 (CPS 1) (data ostatniego wyszukiwania: 03.11.2025 r.).**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Arginine	5 546
#2	("arginine"):ti,ab,kw	5 412
#3	(2 Amino 5 guanidinopentanoic acid):ti,ab,kw	0
#4	(Arginine Veyron):ti,ab,kw	2
#5	(Argininum):ti,ab,kw	0
#6	(arginine hydrochloride):ti,ab,kw	91
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	5 546
#8	MeSH descriptor: [Carbamoyl-Phosphate Synthase I Deficiency Disease] explode all trees	1

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	(Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency):ti,ab,kw	1
#10	(CPS I deficiency):ti,ab,kw	0
#11	(Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency):ti,ab,kw	1
#12	CPS1 deficiency	1
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2
#14	#7 AND #13	0

**Tabela 22 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla wskazania deficyt OTC, cytrulinemia typu I i argininobursztynuria (data ostatniego wyszukiwania: 03.11.2025 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	arginine[MeSH Terms]	62 819
#2	arginine[Title/Abstract]	14 332
#3	3,2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract]	47 202
#4	4,2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract]	8 205
#5	Arginine Veyron[Title/Abstract]	4
#6	Argininum[Title/Abstract]	1
#7	arginine hydrochloride[Title/Abstract]	305
#8	(((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract]))	135 984
#9	Ornithine transcarbamylase deficiency[Title/Abstract]	798
#10	otc deficiency[Title/Abstract]	384
#11	((Ornithine transcarbamylase deficiency[Title/Abstract]) OR (otc deficiency[Title/Abstract]))	979
#12	(((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract])) AND ((Ornithine transcarbamylase deficiency[Title/Abstract]) OR (otc deficiency[Title/Abstract]))	112
#13	(((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract])) AND ((Ornithine transcarbamylase deficiency[Title/Abstract]) OR (otc deficiency[Title/Abstract])),Most Recent,from 2021 - 2025,	17
#14	Citrullinemia[Title/Abstract]	567
#15	(((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract])) AND (Citrullinemia[Title/Abstract])	93
#16	(((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract])) AND (Citrullinemia[Title/Abstract]),Most Recent,from 2021 - 2025,"	15
#17	Argininosuccinic aciduria[Title/Abstract]	207
#18	(Argininosuccinic aciduria[Title/Abstract]) AND ((((((arginine[MeSH Terms]) OR (arginine[Title/Abstract])) OR (2-Amino-5-guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (2 Amino 5 guanidinopentanoic acid[Title/Abstract])) OR (Arginine Veyron[Title/Abstract])) OR (Argininum[Title/Abstract])) OR (arginine hydrochloride[Title/Abstract]))	120

**Tabela 23 Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania deficyt OTC, cytrulinemia typu I i argininobursztynuria (data ostatniego wyszukiwania: 03.11.2025 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	arginine.ab.ti.	117,451
#2	exp arginine/	90,544

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	2 Amino 5 guanidinopentanoic acid.ab,ti.	2
#4	Arginine Veyron.ab,ti.	2
#5	arginine hydrochloride.ab,ti.	290
#6	Argininum.ab,ti.	2
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	156,385
#8	Ornithine transcarbamylase deficiency.ab,ti.	953
#9	otc deficiency.ab,ti.	598
#10	8 or 9	1,328
#11	7 and 10	305
#12	Citrullinemia.ab,ti.	743
#13	7 and 12	187
#14	Argininosuccinic aciduria.ab,ti.	225
#15	7 and 14	95
#16	13 and 2021:2025.(sa_year).	33
#17	11 and 2021:2025.(sa_year).	77

**Tabela 24 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania deficyt OTC, cytrulinemia typu I i arginobursztynuria (data ostatniego wyszukiwania: 03.11.2025 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("arginine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 435
#2	(2 Amino 5 guanidinopentanoic acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	(Arginine Veyron):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#4	(Argininum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#5	(arginine hydrochloride):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	92
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5 435
#7	(Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#8	(otc deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18
#9	(Citrullinemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#10	#7 or #8 or #9	29
#11	#6 and #10	3
#12	("argininosuccinic aciduria"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#13	#6 and #12	2