

Rekomendacja nr 3/2021

z dnia 15 stycznia 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego**

L-Citrulline

we wskazaniach:

**deficyt transkarbamyłazy ornitynowej,
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1,
lizynuryczna nietolerancja białka**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyłazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyłazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, w trybie określonym w art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi rekomendowane jest zastosowanie L-cytruliny w zaburzeniach cyklu mocznikowego. W rekomendacjach BIMDG 2012 oraz Haberle 2012/2019 wskazano również, że L-cytrulina może być zastosowana zamiast argininy w deficycie transkarbamyłazy ornitynowej (OCTD) i deficycie syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D).

W badaniach włączonych do analizy klinicznej odnotowano korzystny wpływ stosowania L-cytruliny na przebieg chorób będących tematem zlecenia. Zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania objawów, zwiększenie spożycia białka przez pacjentów oraz pozytywny wpływ na masę ciała.

Biorąc pod uwagę wyniki oceny skuteczności przedstawione w dowodach naukowych, można wskazać na korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów. Tym samym refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

- L-Citrulline, w postaci saszetek z proszkiem,

we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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

Ciężka postać niedoboru OTC występująca po urodzeniu może objawiać się odmową jedzenia, słabym ssaniem, wymiotami, postępującym letargiem i drażliwością. Ryzyko zgonu u pacjentów chorujących na OTCD niezależnie od momentu wystąpienia objawów wynosi 11%.

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

Objawy kliniczne i ich nasilenie są zróżnicowane, obejmują między innymi: słabe odżywienie, wymioty, postępujący brak energii, drażliwość, apatię, powikłania oddechowe i drgawki. Nie obserwuje się kwasu orotowego w moczu, co odróżnia CPS1D od większości zaburzeń cyklu mocznikowego.

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

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

Objawy kliniczne i ich nasilenie są zróżnicowane. Pierwsze symptomy choroby zazwyczaj zauważa się po odstawieniu dziecka od piersi, gdy wprowadzana jest większa ilość białka. Wśród objawów pojawiają się m.in.: nudności i/lub wymioty po posiłku bogatym w białko, epizody skrajnego zmęczenia (letarg) lub śpiączki, opóźnienie wzrostu skutkujące niskim wzrostem, osłabienie mięśni, spadek odporności, deformacje kości, zmiany w płucach i nerkach.

Rokowanie zależy od wczesnej diagnozy i od podjętego leczenia. Ryzyko zgonu pacjentów z różnymi zaburzeniami cyklu mocznikowego, u których wystąpiły objawy w wieku noworodkowym wynosi 24%, a w wieku późniejszym 11%.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi BIMDG 2012 oraz Haberle 2012/2019, w deficytach OTC i CPS1 zamiast L-argininy można suplementować L-cytrulinę jednak nie odnaleziono badań porównujących ich skuteczność. Wytyczne BIMDG 2012 wskazują, że L-cytrulina jest również podawana w lizynurycznej nietolerancji białka (LPI), ponieważ jest łatwiej transportowana do komórki niż L-arginina, a następnie w nią przekształcana.

W opinii eksperta klinicznego technologią opcjonalną dla L-cytruliny jest L-arginina. Jest ona obecnie stosowana u osób z wnioskowanymi schorzeniami. Refundacja L-cytruliny nie wpłynęła na zmianę liczby osób obecnie leczonych arginina.

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

Podsumowując, biorąc pod uwagę powyższe, za refundowany komparator przyjęto L-argininę.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Analizowany preparat L-Citrulline należy do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego. Zawiera L-cytrulinę w dawce 1000 mg/saszetkę i jest przeznaczony wyłącznie dla osób od 1 roku życia z wrodzonymi wadami metabolicznymi przemiany aminokwasów, takich jak zaburzenia cyklu mocznikowego.

Preparat ma postać proszku a dawkowanie ustala lekarz lub dietetyk i jest ono zależne od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z przeznaczeniem produktu.

Produkt L-Citrulline nie jest wprowadzony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo L-cytruliny u pacjentów z deficytem transkarbamylazy ornitynowej, deficytem syntazy karbamylfosforanu 1 i lizynuryczną nietolerancją białka.

W związku z tym do analizy klinicznej włączono badania o niższym stopniu wiarygodności:

- Rajantie 1980 - badanie prospektywne interwencyjne (N=19), interwencja: dieta izokaloryczna suplementowana cytruliną (u części pacjentów stosowano również chlorowodorek lizyny), przed rozpoczęciem badania pacjenci spożywali 0,5-1,5 g/kg białka na dobę w zależności od masy ciała oraz przyjmowali suplementację argininy. okres obserwacji: 2 lata;
- Tanaka 2017 - badanie retrospektywne obserwacyjne (N=43), przeprowadzono ankietę wśród pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego leczonych cytruliną (I grupa 1 rok a II grupa dłużej niż 1 rok);

- Molema 2019 - badanie retrospektywne obserwacyjne (N=361 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym 128 kobiet z OTC-D, 86 mężczyzn z OTC-D i 18 pacjentów z CPS1-D), interwencja: różne schematy postępowania obejmujące dietę z ograniczeniem podaży białka, mieszankę aminokwasów, L-arginina, fenylomaślan sodu, L-walina, L-izoleucyna, L-cytrulina.

Skuteczność

Rajantie 1980

W badaniu Rajantie 1980 porównano wyniki stosowania L-cytruliny u 19 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka (LPI) z wynikami uzyskanymi podczas wcześniejszej terapii, w której stosowali oni argininę.

Wyniki badania Rajantie 1980 wskazują, że L-cytrulina stosowana u pacjentów z LPI, w porównaniu z okresem stosowania L-argininy, wykazała pozytywny wpływ na oceniane parametry (ogólne samopoczucie i wydolność fizyczną, zmniejszenie awersji do białka, uzyskanie normy wiekowej dla wzrostu, poprawę stanu włosów). Suplementacja L-cytruliną poprawiła wyniki dotyczące stężenia aminokwasów w osoczu: lizyny, waliny i cysteiny (stężenie lizyny pozostało poniżej normy, natomiast stężenie waliny i cysteiny było bliskie normy). Wydalanie argininy, ornityny, cytruliny, lizyny i cysteiny w moczu istotnie wzrosło, w porównaniu z poprzednimi podwyższonymi poziomami podczas terapii argininą. Acyduria orotowa, będąca wskaźnikiem nieprawidłowej przemiany w cyklu mocznikowym u pacjentów z LPI, znacznie się zmniejszyła. Zaobserwowano wzrost stężenia hemoglobiny we krwi, albuminy w osoczu i C3 (trzeciej frakcji dopełniacza) oraz nieznaczny wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej w surowicy.

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

Tanaka 2017

W badaniu Tanaka 2017 przedstawiono wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 43 japońskich pacjentów, w tym 33 z deficytem transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej (OTC) i 10 z deficytem syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS1), u których rozpoczęto stosowanie L-cytruliny.

Zastosowanie L-cytruliny spowodowało wzrost stężenia cytruliny i argininy w osoczu. Suplementacja miała też pozytywny wpływ na masę ciała pacjentów, stężenie amoniaku i dzienne spożycie białka, a także zmniejszenie przyjmowanej dawki L-argininy. Podawanie L-cytruliny nie miało wpływu na zmniejszenie dziennej dawki benzoesu sodu, ale zaobserwowano trend w kierunku zmniejszania dawek.

Molema 2019

W badaniu Molema 2019 przedstawiono analizę długoterminowych zaleceń dietetycznych oraz zaleceń dotyczących suplementacji aminokwasów u pacjentów z kwasicami organicznymi oraz zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym deficytem OTC i CPS1, na podstawie danych z międzynarodowego rejestru E-IMD (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases). Spośród 1 132 pacjentów - 361 miało zaburzenia cyklu mocznikowego (w tym 128 kobiet z OTCD, 86 mężczyzn z OTCD i 18 pacjentów z CPS1-D).

Pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (deficytem OTC, deficytem CPS1, zespołem HHH [zespół hiperamonemii-hiperornitynemii-homocytrulinemii]), którzy otrzymywali suplementację L-cytruliną, mieli wyższe stężenie L-argininy w osoczu niż osoby bez suplementacji oraz osoby, którym przepisano tylko L-argininę. Nie zaobserwowano różnic w stężeniu L-argininy w osoczu pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących selektywnie L-cytrulinę oraz grupą pacjentów otrzymujących L-cytrulinę i L-argininę.

Bezpieczeństwo

Powyższe badania odnoszą się jedynie do skuteczności interwencji. Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-cytruliny.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach EMA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cytruliny.

W informacji o produkcie zamieszczono adnotacje, że może być podawany tylko dojelitowo, wyłącznie pod kontrolą lekarza oraz nie może stanowić wyłącznego źródła pożywienia.

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

Przy pomocy wyszukiwarki VigAccess (WHO) odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla cytruliny. Najczęściej zgłaszano pogorszenie wyników badań diagnostycznych (30), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (25) oraz zaburzenia skórne i tkanki podskórnej (22).

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu L-Cytrulline w ocenianych wskazaniach. W badaniach przedstawiono skuteczność L-cytruliny, jednak nie podano nazw produktów, które zastosowano u pacjentów.
- Włączone do analizy badania dotyczą oceny skuteczności postępowania dietetycznego lub innych aminokwasów stosowanych w skojarzeniu z innymi

terapiami, co wynika z charakterystyki wnioskowanych chorób. W terapii tych schorzeń postępowanie jest złożone, dlatego pacjenci stosujący L-cytrulinę przyjmowali również inne aminokwasy, suplementy oraz wymiatacze azotu, które były dobierane indywidualnie wraz z dietą.

- Nie odnaleziono badań, w których populację stanowiliby wyłącznie pacjenci z deficytem transkarbamyazy ornitynowej (OTCD), ani z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D). W badaniu Tanaka 2017 uczestniczyli pacjenci z OTCD i CPS1D a wyniki dotyczące skuteczności cytruliny przedstawiono łącznie dla obu jednostek chorobowych. W badaniu Molema 2019 wyniki przedstawiono łącznie dla pacjentów z OTCD, CPS1D oraz z zespołem HHH, niebędącym przedmiotem oceny. Jedynie w badaniu Rajantie 1980 wszyscy pacjenci mieli to samo schorzenie (lizynuryczna nietolerancja białka).
- Spośród włączonych badań tylko Rajantie 1980 ma charakter badania klinicznego, natomiast pozostałe są retrospektywnymi badaniami obserwacyjnymi.
- W badaniu Rajantie 1980 wyniki uzyskane po 2 latach stosowania L-cytruliny porównano z wynikami uzyskanymi po stosowaniu u tych samych pacjentów L-argininy (okres przed rozpoczęciem stosowania L-cytruliny).
- W badaniu Molema 2019 analizy wyników dokonano w podgrupach pacjentów, którym przepisano selektywną suplementację L-cytruliną, selektywną suplementację L-argininą oraz suplementację L-cytruliną i L-argininą.
- W badaniu Tanaka 2017 porównano wyniki po stosowaniu L-cytruliny z danymi sprzed rozpoczęciem terapii.
- Badania dotyczą chorób rzadkich, dlatego liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka (odpowiednio 19 pacjentów w badaniu Rajantie 1980 i 43 pacjentów w badaniu Tanaka 2017).
- Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa L-cytruliny u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.
- Ze względu na brak badań randomizowanych do analizy włączono badania o niższym stopniu wiarygodności.
- Jakość wszystkich badań oceniono za pomocą skali NICE na 6 punktów z 8 możliwych.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Ocena konkurencyjności cenowej

W ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono koszty wnioskowanego produktu oraz refundowanej w ramach importu docelowego L-argininy (Arginine 2000 mg).

Z danych przekazanych przez MZ wynika, iż w 2019 r. produkt L-Citrulline sfinansowano w ramach importu docelowego dla 7 pacjentów z deficytem transkarbamyazy ornitynowej, 1 pacjenta z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 oraz 2 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ koszt netto opakowania L-Citrulline wynosi 896 zł (1 103,60 zł brutto) a opakowania Arginine 2000 mg 739,20 zł (912,60 zł brutto).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Na podstawie informacji otrzymanych z MZ i od ekspertów przyjęto, że liczba pacjentów, u których będzie stosowany produkt L-Citrulline po objęciu go refundacją wyniesie:

- pacjenci z deficytem transkarbamyazy ornitynowej - 10 osób
- pacjenci z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 - 4 osoby
- pacjenci z lizynuryczną nietolerancją białka - 3 osoby.

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

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

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

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

Tabela 1. Oszacowania analizy wpływu na budżet

Parametr	Koszt dla płatnika [brutto^ PLN]					
	Dla 3 pacjentów z LPI		Dla 10 pacjentów z OTCD		Dla 4 pacjentów z CPS1D	
	L-cytrulina	L-arginina	L-cytrulina	L-arginina	L-cytrulina	L-arginina
Koszt miesięczny	8 028	3 456	72 477	41 009	20 071	12 441
Koszt roczny	96 458	41 521	870 798	492 715	241 144	149 475

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

Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia przeprowadzonych oszacowań, polegające przede wszystkim na:

- Braku dokładnych danych o dawkowaniu L-cytruliny i L-argininy w powyższych wskazaniach.
- Różnicy oszacowań wielkości populacji docelowej pomiędzy poszczególnymi ekspertami i danymi MZ. Do oszacowań wpływu na budżet wykorzystano maksymalny wariant spośród otrzymanych danych, tj. liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją podana przez dr. Dariusza Rokickiego.

- Brak jest danych jacy pacjenci będą stosowali wnioskowany produkt. Dawkowanie ustalane jest indywidualnie w zależności od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta. Powyższe oszacowania przeprowadzono dla populacji zgodnej z obserwowaną w badaniu Rajanchie 1980 (osoby z LPI) oraz w badaniu Tanaka 2017 (osoby z deficytem OTC i CPS1).

Rekomendacje refundacyjne

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

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

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

Zgodnie z opisanymi rekomendacjami w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego stosuje się wmiatacze amoniaku, czyli np.: benzoesan sodu i fenylomaślan sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego (L-arginina, L-cytrulina). Rekomendowane jest również rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja białka przyjmowanego z pożywieniem jest bardzo niska lub gdy pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. W ciężkim przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego zalecane jest rozważenie transplantacji wątroby.

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

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.10.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1005.2020.2.AD) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Citrulline, w postaci saszetek z proszkiem we wskazaniu: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.), na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 3/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka oraz raportu nr OT.4311.19.2020 „L -Citrulline we wskazaniu: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka”, data ukończenia: 31 grudnia 2020 r.