



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

**Arginine Veyron (arginine hydrochloride)**

**we wskazaniach:**

- **drgawki pirydoksynozależne;**
- **heteroplazmia – objawy zespołu MELAS;**
  - **zespół MELAS;**
- **zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC;**
- **zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.20.2018

Data ukończenia: 06 czerwca 2018r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALDH7A1</b>	Dehydrogenaza semialdehydu $\alpha$ -aminoadypinowego
<b>AASA</b>	semialdehyd $\alpha$ -aminoadypinowy
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FMD</b>	Zależne od przepływu rozszerzenie naczyń krwionośnych (ang. flow-mediated vasodilation)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
<b>MELAS</b>	Miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa i udar (ang. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OTC</b>	transkarbamyłaza ornityny (ang. ornithine transcarbamylase)
<b>P6C</b>	$\Delta$ 1-piperydino-6-karboksylan
<b>PDE</b>	Padaczka pirydoksynozależna (ang. Pyridoxine-Dependent Epilepsy)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
<b>RCP</b>	Podsumowanie Charakterystyki Produktu (fr. Résumé des Caractéristiques du Produit)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.1.1. Drgawki pirydoksynozależne .....	7
3.1.2. Heteroplazmia – objawy zespołu MELAS.....	8
3.1.3. Zespół MELAS .....	9
3.1.4. Zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC.....	10
3.1.5. Zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I.....	11
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	12
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	12
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>13</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	13
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianego produktu leczniczego .....</b>	<b>15</b>
6.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	21
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	22
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>23</b>
7.1. Opis metodyki.....	23
7.2. <b>Opis włączonych badań</b> .....	<b>23</b>
7.2.1. Ocena jakości badań .....	24
7.3. <b>Wyniki</b> .....	<b>24</b>
7.3.1. <b>Badania pierwotne</b> .....	<b>24</b>
7.3.1.1. Analiza skuteczności.....	24
7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	25
7.3.1.3. Ograniczenia analizy klinicznej.....	25
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>26</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	26
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	26
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>27</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>30</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>31</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	31

---

11.2. <b>Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań</b> .....	34
11.3. Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ocenianych wskazań wymienione w obowiązującym Obwieszczeniu MZ .....	35
11.4. <b>Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu</b> .....	36

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)	2018-03-27
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.1624.2018.AP

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Arginine Veyron (arginine hydrochloride), syrop á 3 g/ 15 ml, we wskazaniach: drgawki pirydoksynozależne; heteroplazmia – objawy zespołu MELAS; zespół MELAS; zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC; zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I; sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.).

---

*Typ zlecenia:* art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) 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. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

*Analizowana technologia medyczna:*

- Arginine Veyron (arginine hydrochloride), syrop á 3 g/15 ml

---

*Do finansowania we wskazaniach:*

- drgawki pirydoksynozależne;
  - heteroplazmia – objawy zespołu MELAS;
  - zespół MELAS;
  - zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC;
  - zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I.
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.03.2018 r., znak: PLD.46434.1624.2018.AP (data wpływu do AOTMiT 27.03.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Arginine Veyron (*arginine hydrochloride*), syrop á 3 g/15 ml

we wskazaniach:

- drgawki pirydoksynozależne;
- heteroplazmia – objawy zespołu MELAS;
- zespół MELAS;
- zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC;
- zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia poproszono o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących produktu leczniczego Arginine Veyron (tj. danych dotyczących importu docelowego innych leków w ocenianych wskazaniach, wskazanie kraju, z którego importowany jest Arginine Veyron oraz przekazanie Charakterystyki Produktu Leczniczego Arginine Veyron). Do dnia przekazania opracowania nie otrzymano odpowiedzi na przedmiotowe pismo.

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### 3.1.1. Drgawki pirydoksynozależne

###### Definicja i etiopatogeneza

Padaczka pirydoksynozależna (PDE, ang. Pyridoxine-Dependent Epilepsy) to rzadka choroba neurometaboliczna, której objawem są nawracające, oporne na leki przeciwpadaczkowe, ale odpowiadające na wysokie dawki pirydoksyny (witamina B6) drgawki, występujące w okresie noworodkowym i niemowlęcym, sporadycznie u starszych dzieci, a także w okresie prenatalnym. Choroba ma podłoże genetyczne.

Przyczyną PDE są mutacje genu *ALDH7A1*, dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Gen ten koduje enzym dehydrogenazę semialdehydu  $\alpha$ -aminoadypinowego (*ALDH7A1*), który odpowiada m.in. za rozkład aminokwasu lizyny w mózgu. W wyniku mutacji, enzym nie spełnia prawidłowo swojej funkcji. Prowadzi to do wzrostu stężenia metabolitów – semialdehydu  $\alpha$ -aminoadypinowego (AASA), oraz  $\Delta_1$ -piperidyno-6-karboksylanu (P6C), który inaktywuje 5-fosforan pirydoksalu – aktywną formę witaminy B6, przez co wpływa na procesy, w które zaangażowana jest witamina B6, tj. metabolizm aminokwasów oraz produkcja neuroprzekazników.

[Źródło: AOTMiT OT.431.3.2017]

###### Rozpoznanie

PDE powinno podejrzewać się u wszystkich pacjentów do 3. r.ż., u których występują napady niereagujące na leki przeciwpadaczkowe. W szczególności należy przeprowadzić diagnostykę pod tym kątem u noworodków z encefalopatią i napadami, gdy nie ma dowodów na niedotlenienie lub inne przyczyny zaburzeń metabolicznych czy wady rozwojowe mózgu. Napady oporne na leczenie w przypadku dzieci, których rodzeństwo doświadczało takich napadów stanowią również wskazanie do diagnostyki w kierunku PDE.

Diagnoza jedynie na podstawie zapisu EEG i obrazowania nie jest możliwa, ponieważ zmiany nie są charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej, chociaż zawsze obserwuje się zwężenie cieśni ciała modzelowatego w obrazie MRI. Na podstawie badań laboratoryjnych stwierdza się podwyższony poziom AASA w osoczu i moczu, a czasami także podwyższony poziom kwasu piperidynowego w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Kliniczne testy na PDE polegają na obserwacji odpowiedzi pacjenta na podawanie pirydoksyny. W przypadku chorych doświadczających bardzo częstych i wydłużonych napadów podaje się dożylnie 100 mg witaminy B6, jednocześnie monitorując zapis EEG, saturację tlenem i parametry życiowe. U większości pacjentów z PDE prowadzi to do wyciszenia drgawek, odzwierciedlonego w zapisie EEG. Jeśli nie uzyskuje się takiej odpowiedzi, należy ponowić podanie pirydoksyny, maksymalnie do 500 mg. Ważne jest ściśle monitorowanie czynności życiowych, ze względu na przypadki poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z funkcjonowaniem układu nerwowego i krwionośnego. U pacjentów z krótszymi napadami, występującymi co najmniej raz dziennie, test przeprowadza się podając doustnie 30 mg/kg/dzień pirydoksyny. Ustąpienie objawów powinno nastąpić w przeciągu tygodnia. Potwierdzenie diagnozy stanowią testy genetyczne na obecność mutacji genu *ALDH7A1*.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić inne możliwe przyczyny encefalopatii przebiegającej z drgawkami, tj. zaburzenia metaboliczne (niedobór transportera glukozy typu I, acyduria 4-hydroksymasłowa, niedobór kofaktora molibdenowego), pojedyncze defekty genów i płodowe lub noworodkowe uszkodzenie mózgu. Powinno się również wykluczyć drgawki wrażliwe na fosforan pirydoksalu, hiperprolinemię typu II, hipofosfatazję niemowlęcą.

W przypadku rodzin, w których występuje mutacja genu *ALDH7A1*, możliwa jest diagnostyka prenatalna.

[Źródło: AOTMiT OT.431.3.2017]

###### Obraz kliniczny

W typowym przebiegu PDE napady trwają kilka minut i obejmują sztywność mięśni, drgawki i utratę przytomności (drgawki toniczno-kloniczne). Dodatkowo chorych charakteryzuje niska temperatura ciała, dystonia występująca wkrótce po narodzinach, a także poprzedzająca napady drażliwość, płaczliwość, zanik apetytu, objawy związane z układem pokarmowym (wymioty, wzdęcia), bezsenność, grymasy twarzy, odbiegające od normy ruchy gałek ocznych. Wydłużone napady drgawkowe i nawracające epizody stanu padaczkowego są najczęściej występującymi objawami PDE. Występować mogą również drgawki o następującej charakterystyce: częściowe: nawracające i samoistnie ustępujące, uogólnione lub atoniczne

oraz mioklonie i napady zgięciowe. Choroba może prowadzić do niepełnosprawności umysłowej i opóźnionego rozwoju dziecka, w szczególności dotycząc obszarów związanych z mową. Dzięki leczeniu można uzyskać całkowitą kontrolę napadów drgawkowych, jednak 75 – 80% chorych doznaje w pewnym stopniu niepełnosprawności umysłowej. Do nietypowych objawów należą napady, które początkowo reagują na leczenie przeciwpadaczkowe, napady, które początkowo nie odpowiadają na pirydoksynę, ale po kilku miesiącach stają się na nią wrażliwe oraz wydłużone okresy bez napadów występujące po zaprzestaniu podawania witaminy B6. Mogą również występować napady widoczne w zapisie EEG, niedające objawów klinicznych.

[Źródło: AOTMiT OT.431.3.2017]

### **Epidemiologia**

Padaczka pirydoksynozależna występuje z częstością 1/20 000 do 1/783 000 urodzeń. Do roku 2015 opisano ponad 200 przypadków tej choroby. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania drgawek pirydoksynozależnych w Polsce.

[Źródło: AOTMiT OT.431.3.2017]

### **Leczenie i cele leczenia**

Celem leczenia jest zapobieganie napadom PDE i ich następstwom. Leczenie polega na podawaniu wysokich dawek pirydoksyny. Konieczność suplementacji witaminy B6 jest dożywotnia. Ze względu na niewielką liczbę chorych, przeprowadzenie badań dotyczących optymalnego dawkowania jest utrudnione. Zwykle do odpowiedniej kontroli napadów stosuje się pirydoksynę w dawce od 50 do 100 mg dziennie, niektórym pacjentom wystarczają znacznie niższe dawki. Niektóre badania sugerują, że wyższe dawki stymulują rozwój intelektualny chorych. W przypadkach, którym towarzyszą zaburzenia w rozwoju mózgu, tj. wodogłowie, heterotopia, może istnieć konieczność podawania również leków przeciwpadaczkowych. Dodatkowo zalecana jest dieta pozbawiona aminokwasu lizyny w celu lepszej kontroli napadów i poprawy rozwoju dzieci cierpiących na PDE. Rolą diety jest zmniejszenie akumulacji produktów przemiany lizyny, a tym samym poprawa funkcji mózgu. Ilość lizyny w diecie ustalana jest indywidualnie na podstawie wytycznych dla acydurii glutarowej typu I. Dodatkowo w terapii drgawek pirydoksynozależnych pacjentom podawana jest arginina, która wykorzystuje te same przenośniki podczas przekraczania bariery krew-mózg, które wykorzystywane są w transporcie lizyny. Dzięki działaniu kompetencyjnemu arginina zmniejsza ilość lizyny przekraczającej barierę krew-mózg.

W ostatnich doniesieniach wskazuje się możliwość stosowania tzw. potrójnej terapii, łączącej suplementację witaminy B6, argininy i diety z ograniczeniem lizyny, jako obiecującej strategii leczenia.

[Źródło: AOTMiT OT.431.3.2017]

### **Rokowanie**

Prognozy są zróżnicowane i zależą m.in. od genotypu, towarzyszących zaburzeń w rozwoju mózgu i odpowiedzi na pirydoksynę. Późna diagnoza i późne rozpoczęcie leczenia zwykle wpływają na gorsze rokowanie związane ze znacznym upośledzeniem rozwoju układu nerwowego. Ok. 70% pacjentów z PDE cierpi na zaburzenia poznawcze, 30% doznaje niedotlenienia okołoporodowego lub ma nieoczywiste objawy encefalopatii. Chorych nieleczonych pirydoksyną charakteryzuje wysoka śmiertelność.

[Źródło: AOTMiT OT.431.3.2017]

## **3.1.2. Heteroplazmia – objawy zespołu MELAS**

### **Definicja i etiopatogeneza**

Zjawisko jednoczesnego występowania w jednej komórce cząsteczek zmutowanego DNA obok mtDNA bez mutacji zwane jest heteroplazmią. Stopień heteroplazmii (czyli proporcja między ilością DNA zmutowanego i prawidłowego w komórce) decyduje o tym, czy dojdzie do zaburzenia funkcji mitochondriów, a zatem decyduje o fenotypie komórki. Ze względu na to, że prawie wszystkie patogenne mutacje mitochondrialnego DNA są funkcjonalnie recesywne, krytyczny stopień heteroplazmii jest zazwyczaj stosunkowo wysoki (>70–80%).

[Źródło: Wojewoda 2011]

### **Obraz kliniczny**

Po przekroczeniu krytycznego stopnia heteroplazmii pojawiają się charakterystyczne objawy towarzyszące chorobom mitochondrialnym takie jak ataki epilepsji, osłabienie mięśni szkieletowych, kardiomiopatia, atrofia nerwu wzrokowego, zaburzenia funkcji nerek i cukrzyca. Wystąpienie objawów i stopień ich nasilenia zależą od



zapotrzebowania energetycznego danej tkanki czy narządu i w pierwszej kolejności występują w tkankach i narządach o dużej intensywności metabolizmu tlenowego takich jak mięśnie i układ nerwowy.

[Źródło: Wojewoda 2011]

### **Epidemiologia**

Badania epidemiologiczne przeprowadzone przez zespoły badawcze w różnych częściach świata wykazały, że pełnoobjawowe choroby mitochondrialne spowodowane mutacjami w mtDNA występują ze średnią częstością 1 na 5000, natomiast częstość patogennych mutacji mtDNA niedających zmian fenotypowych (niski stopień heteroplazmii) jest o wiele wyższa (1 przypadek na kilkaset przebadanych osób).

[Źródło: Wojewoda 2011]

## **3.1.3. Zespół MELAS**

### **Definicja i etiopatogeneza**

Zespół MELAS (miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa i udar) jest rzadkim postępującym zaburzeniem wielonarządowym, charakteryzującym się encefalomiopatią, kwasicą mleczanową i epizodami podobnymi do udaru mózgu. Inne cechy obejmują endokrynopatię, choroby serca, cukrzycę, utratę słuchu oraz objawy neurologiczne i psychiatryczne.

MELAS jest powodowany przez mutacje w mitochondrialnym DNA (mtDNA) i dlatego jest przenoszony przez dziedziczenie macierzyńskie (zwane również dziedziczeniem mitochondrialnym). Ten rodzaj dziedziczenia dotyczy wszystkich stanów spowodowanych przez geny w mtDNA. Mitochondria to struktury w każdej komórce, które zamieniają cząsteczki w energię, a każda zawiera niewielką ilość DNA. Warunki wynikające z mutacji w mtDNA mogą pojawiać się w każdym pokoleniu rodziny i mogą wpływać zarówno na mężczyzn, jak i kobiety. W większości przypadków osoby z MELAS dziedziczą zmieniony mitochondrialny gen od matki. Rzadziej choroba wynika z nowej mutacji w genie mitochondrialnym i występuje u osoby bez historii MELAS w rodzinie. Opisano około 30 różnych patogennych mutacji w obszarze mtDNA związanych z tą chorobą, które występują w genach kodujących cząsteczki tRNA i niektóre podjednostki łańcucha oddechowego. Najczęściej występującą jest mutacja punktowa 3243A→G w genie mitochondrialny kodującym tRNA<sup>Leu</sup>, której obecność stwierdza się w 80% przypadkach tej choroby.

[Źródło: AOTMIT OT.4311.18.2018]

### **Rozpoznanie**

Choroby mitochondrialne są bardzo trudne do rozpoznania, szczególnie w przypadku osób dorosłych, u których występują znacznie rzadziej niż u dzieci i młodzieży, ponadto obraz choroby jest u nich nieco odmienny i rzadko odpowiada klasycznym zespołom opisywanym w literaturze. W diagnostyce chorób mitochondrialnych stosuje się: badanie krwi, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (poziom białka, poziom kwasu mlekowego), EKG, EMG, badania obrazowe (TK, MRI), badanie dna oka, biopsję mięśnia oraz badanie mtDNA izolowanego z krwi pacjenta.

[Źródło: AOTMIT OT.4311.18.2018]

### **Obraz kliniczny**

Objawy MELAS występują często w dzieciństwie po okresie normalnego rozwoju. Wczesne objawy mogą obejmować osłabienie i ból mięśni, nawracające bóle głowy, utratę apetytu, wymioty i drgawki. Większość dotkniętych nią osób doświadcza epizodów podobnych do udaru rozpoczynających się przed 40 rokiem życia. Epizody te mogą obejmować czasowe osłabienie mięśni po jednej stronie ciała, zmienioną świadomość, zaburzenia widzenia, drgawki i silne bóle głowy przypominające migreny. Powtarzające się epizody mogą stopniowo uszkadzać mózg, prowadząc do utraty wzroku, problemów z poruszaniem się i utraty funkcji intelektualnych.

Wiele osób z MELAS cierpi na nagromadzenie kwasu mlekowego (kwasica mleczanowa). Może to prowadzić do wymiotów, bólu brzucha, silnego zmęczenia, osłabienia mięśni i trudności w oddychaniu. Mogą również wystąpić skurcze mięśni, zaburzona koordynacja mięśni, utrata słuchu, problemy z sercem i nerkami, cukrzyca i zaburzenia równowagi hormonalnej.

[Źródło: AOTMIT OT.4311.18.2018]

### **Epidemiologia**

Częstość występowania zespołu MELAS na świecie wynosi 1-9/1 000 000. To jeden z bardziej powszechnych stanów spośród chorób mitochondrialnych, które ujawniają się i występują przede wszystkim u dzieci.

Część zachorowań dotyczy młodzieży, niemniej jednak choroby mitochondrialne mogą również występować u osób dorosłych.

[Źródło: AOTMIT OT.4311.18.2018]

### **Rokowanie, leczenie i cele leczenia**

Obecnie nie istnieją skuteczne metody leczenia chorób mitochondrialnych. W praktyce klinicznej zaleca się pacjentom aktywność fizyczną. Równocześnie stosuje się leczenie paliatywne, polegające na łagodzeniu objawów poprzez interwencję farmakologiczną i chirurgiczną oraz na usuwaniu i neutralizowaniu szkodliwych metabolitów. Ze względu na towarzyszący chorobom mitochondrialnym deficyt energetyczny podaje się pacjentom metabolity i kofaktory takie jak CoQ10, idebenon, L-karnityna i witaminy. Chorobom mitochondrialnym towarzyszy również zwiększona produkcja RFT w mitochondriach i stres oksydacyjny, któremu próbuje się przeciwdziałać podając akceptory elektronów (witaminy E, C, bursztynian) i związki o właściwościach antyoksydacyjnych (CoQ10, idebenon, MitoQ, glutation).

[Źródło: AOTMIT OT.4311.18.2018]

## **3.1.4. Zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC**

### **Definicja i etiopatogeneza**

Deficyt OTC, inaczej hiperamonemia typu II, to choroba genetyczna spowodowana przez niedobór transkarbamylazy ornityny (OTC), tj. enzymu wiążącego karbamylfosforan z ornityną. Deficyt tego białka powoduje zablokowanie cyklu mocznikowego na etapie produkcji cytruliny (i w następstwie także argininy).

[Źródło: Kawalec 2013]

### **Rozpoznanie**

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się znaczną hiperamonemię z wysokim stężeniem glutaminy i alaniny oraz niskim stężeniem cytruliny i argininy. Markerem laboratoryjnym deficytu OTC jest wyraźne wydalanie kwasu orotowego z moczem. W diagnostyce przydatny bywa test z allopurinolem, zwłaszcza w celu identyfikacji nosicielstwa defektu. W ostatecznym rozpoznaniu metodę z wyboru stanowi analiza DNA.

[Źródło: Kawalec 2013]

### **Obraz kliniczny**

W klasycznej postaci pierwsze objawy choroby pojawiają się dość gwałtownie w pierwszych godzinach lub dniach życia u uprzednio zdrowego noworodka, zwykle po pierwszym posiłku zawierającym białko. Występują wymioty, obniżenie napięcia mięśniowego i temperatury ciała, drgawki śpiączka, zaburzenia oddychania. Po zastąpieniu pokarmu mlecznego dożylnymi wlewkami glukozy i elektrolitów można stwierdzić przejściową poprawę. Powrót do prawidłowego żywienia powoduje ponowne pogorszenie choroby i zgon (objawy przypominają posocznicę lub uraz okołoporodowy). Choroba może ujawniać się także w późniejszych okresach życia u heterozygot płci żeńskiej. Przebieg kliniczny przypomina wtedy zespół Rey'a, zapalenie mózgu lub ostre zatrucie środkami chemicznymi. Rzadziej jedynym objawem jest opóźnienie rozwoju psychoruchowego.

[Źródło: Kubicka 2008]

### **Epidemiologia**

Choroba występuje z częstością 1-9:100 000.

[Źródło: Kawalec 2013]

### **Leczenie**

W hiperamonemiach wrodzonych skuteczność leczenia warunkowana jest jego wczesnym wdrożeniem, koniecznie przed wystąpieniem śpiączki. Terapia ma na celu jak najszybszą eliminację amoniaku z organizmu, co warunkuje zminimalizowanie ryzyka uszkodzeń OUN i zgonu. Najefektywniejsza metoda to hemodializa. Inne to uruchomienie alternatywnych dróg metabolicznych przez dożylnie podanie benzoesu sodu i fenyloalaninu czy fenylooctanu sodu oraz dożylnego preparatu argininy. Należy pamiętać o ograniczeniu białka w diecie przy zachowaniu wysokiej liczby kalorii w postaci stężonej glukozy i lipidów oraz suplementacji niezbędnych aminokwasów. W pewnych przypadkach można rozważyć transplantację wątroby, ew. z wcześniejszym przeszczepem komórek wątroby.

[Źródło: Kawalec 2013]

### **Rokowanie**

U hemizygotycznych pacjentów płci męskiej przebieg choroby jest zazwyczaj cięższy niż u heterozygotycznych pacjentek, które mogą pozostać bezobjawowe albo wykazywać bardzo łagodne objawy kliniczne. Ujawnienie hiperamonemii występujące w okresie noworodkowym świadczy o niepomyślnym rokowaniu.

[Źródło: Kawalec 2013]

### 3.1.5. Zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I

#### Definicja i etiopatogeneza

Cytrulinemia typu I jest hiperamonemią wynikająca z deficytu syntazy kwasu argininobursztynowego, w której dochodzi do gromadzenia się cytruliny.

[Źródło: Kawalec 2013]

#### Rozpoznanie

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się hiperamonemię i podwyższone stężenie cytruliny w osoczu oraz umiarkowane wydalanie kwasu orotowego z moczem. Potwierdzenie rozpoznania stanowi oznaczenie aktywności enzymu w fibroblastach lub analiza DNA.

[Źródło: Kawalec 2013]

#### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny jest niejednorodny, od ciężkiej postaci noworodkowej (źle rokującej), do bezobjawowego. Pacjenci z łagodną postacią choroby zwykle dobrze odpowiadają na leczenie, choć nierzadko stwierdza się lekkie lub umiarkowane upośledzenie umysłowe.

[Źródło: Kawalec 2013]

#### Epidemiologia

Choroba występuje z częstością 1-9/100 000.

[Orphanet]

#### Leczenie

W hiperamonemiach wrodzonych skuteczność leczenia warunkowana jest jego wczesnym wdrożeniem, koniecznie przed wystąpieniem śpiączki. Terapia ma na celu jak najszybszą eliminację amoniaku z organizmu, co warunkuje zminimalizowanie ryzyka uszkodzeń OUN i zgonu. Najefektywniejsza metoda to hemodializa. Inne to uruchomienie alternatywnych dróg metabolicznych przez dożylnie podanie benzoesu sodu i fenyloalaninu oraz dożylnego preparatu argininy. Należy pamiętać o ograniczeniu białka w diecie przy zachowaniu wysokiej liczby kalorii w postaci stężonej glukozy i lipidów oraz suplementacji niezbędnych aminokwasów. W pewnych przypadkach można rozważyć transplantację wątroby, ew. z wcześniejszym przeszczepem komórek wątroby.

[Źródło: Kawalec 2013]

#### Rokowanie

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 stężeniem 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.

[GeneReviews 2016]

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

### 3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. W tabeli poniżej przedstawiono informację podaną przez eksperta klinicznego. Na podstawie poniższej opinii nie jest możliwe oszacowanie populacji, która mogłaby być leczona produktem leczniczym Arginine Veyron.

**Tabela 1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji pacjentów we wnioskowanych wskazaniach według ekspertów klinicznych i innych źródeł**

Ekspert	Oszacowanie
<p><b>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska</b> Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej</p>	<p>„Nie posiadam takich danych – w Polsce do tej pory nie ma rejestrów w tym obszarze chorób rzadkich. W każdym z przedmiotowych wskazań u zdecydowanej większości pacjentów powinna być stosowana wnioskowana technologia, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.” Inne wymienione przez eksperta wskazania, w których możliwe jest stosowanie wnioskowanej technologii medycznej, to: acyduria glutarowa typu I, deficyt ASL, deficyt CPS1, deficyt GAMT, deficyt P5CS, zespół HHH.</p>

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Z uwagi na fakt, iż żaden produkt leczniczy zawierający substancję czynną arginine hydrochloride nie jest zarejestrowany na terenie Polski we wnioskowanych wskazaniach (w tym oceniany Arginine Veyron), informacje o wnioskowanej technologii medycznej przedstawiono w poniższej tabeli na podstawie podsumowania charakterystyki produktu Arginine Veyron zarejestrowanego we Francji (RCP)<sup>1</sup>.

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Arginine Veyron (arginine hydrochloride)

<b>Nazwa handlowa, postać, opakowanie i dawka</b>	Arginine Veyron, roztwór do picia w butelce 250 ml, 16,4 g/100 g (odpowiada 13,5562 g/100 g L(+) argininy)
<b>Kod ATC</b>	B05XB01
<b>Substancja czynna</b>	L-(+)-chlorowodorek argininy
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Mechanizm działania</b>	W przypadku wrodzonych zaburzeń cyklu mocznikowego arginina umożliwia detoksykację i eliminację amoniaku w postaci cytruliny lub kwasu argininobursztynowego.
<b>Wnioskowane wskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drgawki pirydoksynozależne</li> <li>• Heteroplazmia – objawy zespołu MELAS</li> <li>• Zespół MELAS</li> <li>• Zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC</li> <li>• Zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I</li> </ul>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzupełniające leczenie zaburzeń dyspeptycznych</li> <li>• Leczenie wspomagające astenii funkcjonalnej</li> <li>• Wrodzona hiperamonemia w deficycie cyklu mocznikowego</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Dyspepsja:</u> Dorośli: 1-2 łyżeczki, przed 3 głównymi posiłkami lub w momencie wystąpienia problemu  <u>Astenia:</u> Dorośli i dzieci powyżej 6 roku życia: 1 łyżeczka, 2-3 razy dziennie. Czas leczenia nie powinien przekraczać 4 tygodni.  <u>Wrodzona hiperamonemia:</u> 250-500 mg/kg/dzień, niemowląt: 1-5 łyżeczek dziennie, do rozcieńczenia w wodzie lub butelce, u dzieci: 5-10 łyżeczek dziennie</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Francja: 08.01.1996 (procedura narodowa), 34009 300 631 6 3: butelka 250 ml
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Francja: Pierre Fabre Medicament
<b>Status leku sierociego (TAK/NIE)</b>	NIE*

\* Źródło: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list\\_of\\_orphan\\_drugs\\_in\\_europe.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf)

### 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Arginine Veyron (arginine hydrochloride) nie podlegał jeszcze ocenie w Agencji.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt leczniczy Arginine Veyron (arginine hydrochloride), syrop á 3 g/ 15 ml sprowadzany był w ramach importu docelowego w latach 2016-03.2018 we wskazaniach: drgawki pirydoksynozależne, zespół MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS. Wydano 26 zgód na refundację 705 sprowadzonych opakowań 250 ml.

<sup>1</sup> Źródło: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68869347> dostęp: 18.05.2018 r.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała 1 opinię eksperta dotyczącą stosowania produktu Arginine Veyron we wskazaniach: drgawki pirydoksynozależne, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS, zespół MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Odpowiedź eksperta prezentuje poniższa tabela.

Tabela 3. Opinie ekspertów dotyczące finansowania Arginine Veyron we wnioskowanych wskazaniach

Ekspert	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska</b> Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej</p>	-	<p>„Arginina jako półniezbędny aminokwas tzn. tylko częściowo syntetyzowany w organizmie człowieka odgrywa ważną rolę w procesie wzrastania, detoksyfikacji z amoniaku (dlatego wskazane jest jej stosowanie w zaburzeniach cyklu mocznikowego tj. we wskazaniach – deficyt OTC i cytrulinemia typu I) i w syntezie kreatyny. Ponadto w drgawkach pirydoksynozależnych wykorzystując obecnie zalecaną potrójną terapię, rekomenduje się stosowanie argininy jako aminokwasu, który konkuruje z lizyną w działaniu transportera do mózgu, dzięki temu obniża dopływ lizyny do mózgu, co ma korzystny efekt w przypadku drgawek pirydoksynozależnych spowodowanych deficytem dehydrogenazy semialdehydu alfa-aminoadypinowego. W zespole MELAS tj. w chorobie mitochondrialnej podawanie argininy stanowi standard postępowania terapeutycznego zwłaszcza w epizodzie udaropodobnym, ale są doniesienia o wskazaniach do jej stosowania również na stałe tzn. poza ostrymi epizodami. Tu wykorzystywane jest działanie argininy, polegające na produkcji tlenu azotu, wykazującego właściwości neurotransmitterowe i wazodylatacyjne.”</p>	<p>Jak w punkcie „Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych”</p>

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianego produktu leczniczego

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Health and Medical Research Council (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/en/>);
- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov/](http://www.guideline.gov/));
- New Zealand Guidelines Group (<http://www.health.govt.nz/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Trip DataBase ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com));
- Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>);
- British Inherited Metabolic Disease Group (<http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>);
- New England Consortium of Metabolic Programs (<http://newenglandconsortium.org/>);
- Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov));
- Ovid (<http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.30.0b/ovidweb.cgi>)
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.05.2018 oraz 21.05.2018 r., nie ograniczono zakresu czasowego dla wytycznych.

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono 12 rekomendacji, które zostały uwzględnione w analizie. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 4. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w leczeniu wnioskowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Drgawki pirydoksynozależne</b>	
<p><b>PDEC 2014*</b> (Międzynarodowe)</p> <p><i>Źródło finansowania: m. in. dzięki środkom Milupa Nutricia.</i></p>	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania diety z ograniczoną zawartością lizyny w przypadku drgawek pirydoksynozależnych.</p> <p><b>Brak informacji o stosowaniu argininy.</b></p> <p>Postępowanie dietetyczne</p> <p>Wszyscy pacjenci z potwierdzonym niedoborem ALDH7A1 kwalifikują się do dodatkowego stosowania diety ograniczającej spożycie lizyny, o ile samo przyjmowanie pirydoksyny nie wyeliminuje symptomów, w tym prawidłowego zachowania i rozwoju. Terapia dietetyczna jest dodatkową terapią, niesubstytucyjną do farmakoterapii.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> zadeklarowano.</p>
<p><b>Stockler 2011*</b> (Kanada)</p> <p><i>Źródło finansowania: CIHR Meeting Planning and Dissemination Grant (193596)</i></p>	<p>Dokument dotyczy charakterystyki, diagnozowania, leczenia i postępowania w przypadku drgawek pirydoksynozależnych oraz niedoboru ALDH7A1.</p> <p><b>Brak informacji o stosowaniu argininy.</b></p> <p>Terapia standardowa w przypadku niedoboru ALDH7A1 polega na suplementacji pirydoksyny przez całe życie w farmakologicznych dawkach. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie pirydoksyną, stosuje się fosforan pirydoksyny. U niektórych pacjentów skuteczny jest kwas folinowy. Postępowanie dietetyczne, tj. stosowanie diety ograniczającej lizynę, jest jedną z opcji terapeutycznych zmniejszających gromadzenie potencjalnie neurotoksycznych kwasów organicznych, takich jak <math>\alpha</math>AASA i związków pokrewnych.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji.</p>
<p><b>Karnebeek 2015**</b> (Kanada)</p> <p><i>Źródło finansowania: BC Children's Hospital Foundation (First Collaborative Area of Innovation), Rare Diseases Foundation</i></p>	<p>W <u>leczeniu farmakologicznym</u> zalecane jest użycie: pirydoksyny dożylnie i doustnie, pirydoksyny doustnie prenatalnie (podaż matce), fosforan pirydoksalu doustnie, kwas folinowy doustnie.</p> <p>W <u>postępowaniu dietetycznym</u> zalecane jest zastosowanie diety ubogiej w lizynę, oraz <b>argininy</b> (150 mg/kg m.c./dobę + dieta ubogolizynowa, lub 400 mg/kg m.c./dobę – bez konieczności stosowania diety).</p> <p>Argininę lub dietę ubogą w lizynę można dołączyć do leczenia pirydoksyną zawsze przy rozpoznaniu PDE, z wyjątkiem pacjentów z całkowitą kontrolą drgawek i prawidłowym rozwojem intelektualnym.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji. Autorzy zaznaczają, że prezentowane w dokumencie zalecenia będą przedmiotem dyskusji w świetle aktualnych dowodów i przyszłych badań, z włączeniem International PDE Consortium.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> zamieszczono informację o konflikcie interesów.</p>
<b>Zespół MELAS</b>	
<p><b>MMS 2015***</b> (USA)</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	<p>Rekomendacje diagnostyki i leczenia oparte na konsensusie MMS.</p> <p><u>Leczenie udaru mitochondrialnego:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. W epizodach udaropodobnych w pierwotnej chorobie mitochondrialnej w obrazie MRI zazwyczaj obserwowane są nieprawidłowości.</li> <li>2. Podawanie <u>dożylnie chlorowodoru argininy</u> powinno odbywać się w trybie pilnym w ostrej fazie epizodu udaropodobnego związanego z mutacją MELAS m.3243 A&gt;G w genie <i>MTTL1</i> i rozważane w epizodzie udaropodobnym, związanym z innymi pierwotnymi cytopatiami mitochondrialnymi, gdy inne jego przyczyny zostały wykluczone. Stan pacjenta należy ocenić ponownie po 3 dniach ciągłej terapii dożylniej.</li> <li>3. Należy rozważyć stosowanie <u>codziennej doustnej suplementacji arginina</u> w celu zapobiegania udarom w zespole MELAS.</li> <li>4. Rola poziomu argininy i cytruliny w osoczu oraz doustna suplementacja cytruliną w leczeniu zespołu MELAS wymaga dalszych badań.</li> </ol> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> Zamieszczono informację o konflikcie interesów</p>
<p><b>MMS 2017</b> (USA)</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	<p>Konsensus stanowi uzupełnienie do wcześniejszego dokumentu MMS 2015 (jw. rekomenduje rozważenie stosowania codziennej doustnej suplementacji argininy). Nie zmieniają zaleceń dotyczących stosowania argininy w zespole MELAS.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I</b>	
<p><b>BIMDG 2017A</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>	<p>Rekomendacja dotyczy postępowania w przypadkach nagłych w cytrulinemii typu I oraz acydurii argininobursztynowej.</p> <p><u>Podanie doustne:</u> Jeśli dziecko jest względnie dobrej kondycji i nie wymiotuje, leczenie obejmuje podawanie glukozy doustnie i elektrolitów, jeśli istnieje taka potrzeba (potas, sód) oraz leków: benzoesan sodu (do 250 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (do 500 mg/kg/dzień), <b>arginina</b> (do 400 mg/kg/dzień).</p> <p><u>Podanie dożylne:</u> Jeśli dziecko jest w złym stanie leczenie obejmuje podawanie roztworów soli fizjologicznej i glukozy dożylnie, przy czym należy kontrolować poziom glukozy we krwi i w razie hiperglikemii podać insulinę. Leki dożylne: benzoesan sodu (do 500 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (do 500 mg/kg/dzień), <b>arginina</b> (do 400 mg/kg/dzień; w krótkim czasie arginina jest mniej ważna niż inne leki, i <u>podanie dożylne nie jest wymagane</u>). Potas i sód podawany w zależności od potrzeb.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji. <b>Konflikt interesów:</b> brak informacji.</p>
<p><b>NEC1</b> <b>(USA)</b></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>	<p>Protokół postępowania w ostrej chorobie u dzieci z cytrulinemią typu I</p> <p><u>Leczenie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Minimalizacja/optimalizacja przyjmowania białek</li> <li>2. Odwrócenie lub minimalizacja katabolizmu</li> <li>3. Promowanie wydalania metabolitów azotu</li> </ol> <p>Leki: benzoesan sodu, fenyllooctan sodu, <b>arginina</b>. Należy unikać karnityny i cytruliny.</p> <p><u>Postępująca hiperamonemia:</u> Zaprzestanie podawania doustnie leków i pożywienia, podanie dożylne roztworu glukozy i preparat lipidowy, a także leki <u>dożylne</u>: benzoesan sodu (do 250 mg/kg/dzień), fenyllooctan sodu (do 250 mg/kg/dzień), <b>chlorowodorek argininy</b> (do 600 mg/kg/dzień). Jeśli poziom amoniaku wzrasta mimo leczenia, należy rozważyć hemodializę. Jeśli poziom amoniaku powróci do normy, <u>można wprowadzać leki doustne</u>.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji. <b>Konflikt interesów:</b> brak informacji.</p>
<b>Zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC</b>	
<p><b>BIMDG 2017B</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>	<p>Protokół dotyczy postępowania w przypadkach nagłych w deficycie OTC oraz niedoborze syntetazy karbamoilofosforanowej.</p> <p><u>Podanie doustne:</u> Jeśli dziecko jest względnie dobrej kondycji i nie wymiotuje, leczenie obejmuje podawanie glukozy <u>doustnie</u> i elektrolitów, (jeśli istnieje taka potrzeba: potas, sód) oraz leków: benzoesan sodu (do 500 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (do 500 mg/kg/dzień), <b>arginina</b> (do 150 mg/kg/dzień).</p> <p><u>Podanie dożylne:</u> Jeśli dziecko jest w złym stanie leczenie obejmuje podawanie roztworów soli fizjologicznej i glukozy dożylnie, przy czym należy kontrolować poziom glukozy we krwi i w razie hiperglikemii podać insulinę. Leki dożylne: benzoesan sodu (do 500 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (do 500 mg/kg/dzień), <b>arginina</b> (do 250 mg/kg/dzień; w krótkim czasie arginina jest mniej ważna niż inne leki, i <u>podanie dożylne nie jest wymagane</u>). Potas i sód podawany w zależności od potrzeb.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji. <b>Konflikt interesów:</b> brak informacji</p>
<p><b>NEC2</b> <b>(USA)</b></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>	<p>Protokół postępowania w ostrej chorobie u dzieci z deficytem OTC</p> <p>Leczenie hiperamonemii:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Promowanie wydalania metabolitów azotu</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hemodializa</li> <li>- leki: dożylne „zmiatacze” amoniaku (preparat zawierający benzoesan sodu i fenylomaślan sodu), <b>arginina</b> dożylnie (600 mg/kg/dzień). Cytrulina – jeśli dziecko przyjmuje żywienie dojelitowe.</li> </ul> <p>Jeśli pacjent jest stabilny i wprowadzono żywienie doustne, <u>formy dożylne leków można zastąpić formami doustnymi</u>.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																											
	2. Odwrócenie katabolizmu/optimalizacja przyjmowanych kalorii, 3. Leczenie choroby wywołującej. <b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji. <b>Konflikt interesów:</b> brak informacji.																											
<b>Zaburzenia cyklu mocznikowego</b>																												
<b>BIMDG 2012 (Wielka Brytania)</b>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	Rekomendacja dotyczy postępowania w przypadku dorosłych z zaburzeniami cyklu mocznikowego Zależnie od stanu chorego stosuje się formę leczenia doustną lub dożylną <b>Leczenie:</b> Korekcja odwodnienia z użyciem 0,9% NaCl, zaprzestanie podaży naturalnego białka, dożylnie podanie dekstrozy, leczenie zasadniczej infekcji i zaparcia, oraz: - dla deficytu OTC: benzoosan sodu (do 250 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (do 250 mg/kg/dzień), <b>L-arginina</b> (do 100 mg/kg/dzień). Zamiast argininy może być podawana cytrulina. - dla cytrulinemii typu I: benzoosan sodu (do 250 mg/kg/dzień), fenylomaślan sodu (do 250 mg/kg/dzień), <b>L-arginina</b> (do 500 mg/kg/dzień). <b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji. <b>Konflikt interesów:</b> brak informacji																											
<b>Haberle 2012 (Europejskie)</b>  <i>Źródło finansowania: m.in. German Metabolic Society, Nutricia Italia, Orphan Europe, Swedish Orphan International, CIBERER.</i>	Ostra dekompenacja hiperamonemiczna: - Podanie "zmiataczy" amoniaku, <b>L-argininy</b> lub L-cytruliny jest wysoce wartościowe. Należy wziąć pod uwagę potencjalną cytotoksyczność powtarzanych wysokich dawek benzoosanu i fenylomaślanu. (Jakość dowodu: C) - Wszyscy pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego powinni być monitorowani pod kątem poziomu argininy w osoczu. Z wyjątkiem chorych z deficytem arginazy, większość tych pacjentów będzie wymagała suplementacji <b>L-arginina</b> lub L-cytruliny. (Jakość dowodu: C) Zamiast L-argininy może być suplementowana L-cytrulina u pacjentów z deficytem OTC (brak badań na porównanie obu leków)  Konsensus rekomendacji dla dawek w leczeniu ostrej hiperamonemii i ostrej dekompenacji w zaburzeniach cyklu mocznikowego: <table border="1" data-bbox="512 815 2036 1015"> <thead> <tr> <th>Choroba</th> <th>Benzoosan sodu (dożylnie w roztworze 10% glukozy)</th> <th>Fenylomaślan/fenyllooctan sodu (dożylnie w roztworze 10% glukozy)</th> <th><b>L-arginina</b> (dożylnie w roztworze 10% glukozy)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cytrulinemia typu I</td> <td>250mg/kg przez 90-120 min, potem: 250-500 mg/kg/dzień (jeśli masa ciała &gt;20 kg, 5,5 g/m<sup>2</sup>/dzień)</td> <td>250 mg/kg przez 90-120 min, potem: 250(-500) mg/kg/dzień</td> <td>250 mg/kg (1,2 mmol/kg) przez 90-120 min, potem: 250mg/kg/dzień (1,2 mmol/kg/dzień)</td> </tr> <tr> <td>Deficyt OTC</td> <td>jw.</td> <td>jw.</td> <td>jw.</td> </tr> </tbody> </table> Dawki leków doustnych w leczeniu długoterminowym zaburzeń cyklu mocznikowego: <table border="1" data-bbox="512 1054 2036 1286"> <thead> <tr> <th>Choroba</th> <th>Benzoosan sodu</th> <th>Fenylomaślan sodu</th> <th><b>L-arginina</b></th> <th>L-cytrulina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cytrulinemia typu I</td> <td>≤ 250mg/kg/dzień max.: 12g/dzień</td> <td>&lt;20 kg: ≤250mg/kg/dzień &gt;20 kg: 5g/m<sup>2</sup>/dzień max.: 12g/dzień</td> <td>&lt;20 kg: 100-300mg/kg/dzień &gt;20 kg: 2.5-6g/m<sup>2</sup>/dzień max.: 6g/dzień</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Deficyt OTC</td> <td>jw.</td> <td>jw.</td> <td>&lt;20 kg: 100-200mg/kg/dzień (0.5-1mmol/kg/d) &gt;20 kg: 2.5-6g/m<sup>2</sup>/d max.: 6g/d</td> <td>100-200 mg/kg/dzień max.: 6g/dzień</td> </tr> </tbody> </table> <b>Siła rekomendacji:</b> C- na podstawie dowodów poziomu 3 (głównie nieanalityczne badania takie jak opis przypadku, i seria przypadków) <b>Konflikt interesów:</b> umieszczono informację o konkurencyjnych interesach	Choroba	Benzoosan sodu (dożylnie w roztworze 10% glukozy)	Fenylomaślan/fenyllooctan sodu (dożylnie w roztworze 10% glukozy)	<b>L-arginina</b> (dożylnie w roztworze 10% glukozy)	Cytrulinemia typu I	250mg/kg przez 90-120 min, potem: 250-500 mg/kg/dzień (jeśli masa ciała >20 kg, 5,5 g/m <sup>2</sup> /dzień)	250 mg/kg przez 90-120 min, potem: 250(-500) mg/kg/dzień	250 mg/kg (1,2 mmol/kg) przez 90-120 min, potem: 250mg/kg/dzień (1,2 mmol/kg/dzień)	Deficyt OTC	jw.	jw.	jw.	Choroba	Benzoosan sodu	Fenylomaślan sodu	<b>L-arginina</b>	L-cytrulina	Cytrulinemia typu I	≤ 250mg/kg/dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: ≤250mg/kg/dzień >20 kg: 5g/m <sup>2</sup> /dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: 100-300mg/kg/dzień >20 kg: 2.5-6g/m <sup>2</sup> /dzień max.: 6g/dzień	—	Deficyt OTC	jw.	jw.	<20 kg: 100-200mg/kg/dzień (0.5-1mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6g/m <sup>2</sup> /d max.: 6g/d	100-200 mg/kg/dzień max.: 6g/dzień
Choroba	Benzoosan sodu (dożylnie w roztworze 10% glukozy)	Fenylomaślan/fenyllooctan sodu (dożylnie w roztworze 10% glukozy)	<b>L-arginina</b> (dożylnie w roztworze 10% glukozy)																									
Cytrulinemia typu I	250mg/kg przez 90-120 min, potem: 250-500 mg/kg/dzień (jeśli masa ciała >20 kg, 5,5 g/m <sup>2</sup> /dzień)	250 mg/kg przez 90-120 min, potem: 250(-500) mg/kg/dzień	250 mg/kg (1,2 mmol/kg) przez 90-120 min, potem: 250mg/kg/dzień (1,2 mmol/kg/dzień)																									
Deficyt OTC	jw.	jw.	jw.																									
Choroba	Benzoosan sodu	Fenylomaślan sodu	<b>L-arginina</b>	L-cytrulina																								
Cytrulinemia typu I	≤ 250mg/kg/dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: ≤250mg/kg/dzień >20 kg: 5g/m <sup>2</sup> /dzień max.: 12g/dzień	<20 kg: 100-300mg/kg/dzień >20 kg: 2.5-6g/m <sup>2</sup> /dzień max.: 6g/dzień	—																								
Deficyt OTC	jw.	jw.	<20 kg: 100-200mg/kg/dzień (0.5-1mmol/kg/d) >20 kg: 2.5-6g/m <sup>2</sup> /d max.: 6g/d	100-200 mg/kg/dzień max.: 6g/dzień																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>UCDC 2001 (USA)</b></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>	<p>Konsensus Grupy Konferencyjnej Zaburzeń Cyklu Mocznikowego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie <u>dożylne</u> z użyciem środków wychwytyjących amoniak należy rozpoczynać, gdy podwyższenie stężenia amoniaku powoduje jakiegokolwiek objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (nie ma jednak zgody co do tego, kiedy należy rozpocząć leczenie dożylne hiperamonemii, jeśli nie występują żadne objawy). W przypadku ostrej śpiączki hiperamonemicznej noworodkowej, dawka 600 mg/kg <u>chlorowodorku L-argininy</u> i po 250 mg/kg benzoesu sodu i fenyllooctanu sodu (w roztworze 25-35 ml/kg w 10% dekstrozy podawanego przez 90 minut). Następnie prowadzi się ciągły wlew: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 250 mg/kg <u>chlorowodorku L-argininy</u> i po 250 mg/kg benzoesu sodu i fenyllooctanu sodu w ciągu 24 godzin dla deficytu OTC;</li> <li>- 600 mg/kg <u>chlorowodorku L-argininy</u> i po 250 mg/kg benzoesu sodu i fenyllooctanu sodu w ciągu 24 godzin dla <u>cytrulinemii</u>.</li> </ul> </li> <li>• Wysokie dawki <u>argininy</u> są bardzo efektywne w redukowaniu osoczkowego poziomu amoniaku u pacjentów z cytrulinemią i acydurią argininobursztynową. <u>Chlorowodorek argininy</u> powinien być preferencyjnie podawany przez wkłucie centralnej żyły, wymagać jednoczesnego podania wodorowęglanu sodu.</li> <li>• L-cytrulina podawana przez zgłębnik nosowo-gardłowy podczas początkowej fazy dożylnej terapii może być użyteczna w leczeniu deficytu OTC.</li> <li>• <u>Dożylne</u> podanie <u>chlorowodorku argininy</u> i benzoesu sodu/fenyllooctanu sodu powinno być dostępne w szpitalach gdzie leczeni są pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego.</li> </ul> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji. (rekomendacje odzwierciedlają opinie i doświadczenie uczestników konferencji, którzy mają świadomość, że niektóre rekomendacje nie zostały naukowo zbadane i nie mogą rozpatrywane, jako oparte na dowodach)</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji.</p>

\* Opracowane na podstawie raportu AOTMiT OT.431.3.2017,

\*\* opracowane na podstawie Wesól-Kucharska 2016,

\*\*\* opracowane na podstawie raportu AOTMiT OT.4311.18.2018.

Skróty: BIMDG – British Inherited Management Pathway Group, MMS - Mitochondrial Medicine Society, NEC - New England Consortium of Metabolic Programs, OTC – transkarbamilaza ornityny, PDE – drgawki pirydoksynozależne, PDEC – PDE Consortium, UCD – zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorders), UCDC – UCD Conference

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych. Wśród nich 3 dotyczą PDE: nt. stosowania diety ograniczającej spożycie lizyny (Pyridoxine-Dependent Epilepsy Concostrum, PDEC 2013), oraz leczenia PDE – Karnebeek 2015 i Stockler 2011. Dwie wytyczne organizacji Mitochondrial Medicine Society dotyczą leczenia zespołu MELAS: wytyczne MMS 2015 oraz ich uzupełnienie MMS 2017. Dla leczenia grupy zaburzeń cyklu mocznikowego odnaleziono 3 wytyczne: konsensus z konferencji UCD (UCDC 2001), wytyczne europejskie Haberle 2012, i wytyczne postępowania w przypadku dorosłych z zaburzeniami cyklu mocznikowego (BIMDG 2012).

Dla podmiotowych zaburzeń cyklu mocznikowego, odnaleziono protokoły leczenia przygotowane przez organizację brytyjską British Inherited Management Pathway Group oraz amerykańską New England Consortium of Metabolic Programs. Dla cytrulinemii typu I są to BIMDG 2017A oraz NEC1, a dla deficytu OTC: BIMDG 2017B oraz NEC2.

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących heteroplazmia z zespołem MELAS.

Wytyczne dotyczące zespołu MELAS MMS 2015 zalecają użycie dożylnie chlorowodoru argininy w przypadku wystąpienia udaru mitochondrialnego i zalecają rozważenie codziennej suplementacji arginina w celu zapobiegania udarom w zespole MELAS. Wytyczne MMS 2017 stanowią uzupełnienie wytycznych MMS 2015 i nie zmieniają zaleceń na temat stosowania argininy w zespole MELAS.

Wytyczne dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego Haberle 2012 zalecają użycie L-argininy (cytrulinemia typu I) bądź L-argininy lub L-cytruliny (deficyt OTC) dożylnie w leczeniu ostrej hiperamonemii, jak i formie ustnej w leczeniu długoterminowym. Wytyczne UCDC 2001 zalecają użycie dożylnie chlorowodoru L-argininy w cytrulinemii typu I oraz deficycie OTC, wytyczne nie opisują leczenia doustnego L-argininą. Protokół postępowania z zaburzeniami cyklu mocznikowego u dorosłych (BIMDG 2012) dopuszcza leczenie ustne lub dożylnie w zależności od stanu pacjenta, wśród leków zaleca L-argininę w cytrulinemii typu I, bądź cytrulinę lub L-argininę w deficycie OTC.

Protokoły leczenia ostrego stanu w cytrulinemii typu I opisuje leczenie ustne lub dożylnie w zależności od stanu pacjenta, wśród leków zaleca L-argininę (BIMDG 2017A). Protokół NEC1 zaleca podanie chlorowodoru argininy dożylnie w przypadku postępującej hiperamonemii natomiast, jeśli poziom amoniaku powróci do normy, można wprowadzać leki doustne.

Protokoły leczenia ostrego stanu w deficycie OTC opisuje leczenie ustne lub dożylnie w zależności od stanu pacjenta, wśród leków zaleca L-argininę (BIMDG 2017B). Protokół NEC2 również zaleca podanie argininy dożylnie, a w przypadku, gdy stan jest stabilny i dziecko toleruje pokarmy można zastąpić formy dożylnie formami doustnymi (argininę można zastąpić cytruliną).

Wytyczne leczenia drgawek pirydoksynozależnych i stosowania diety ograniczającej nie wymieniają argininy (PDEC 2013, Stockler 2013), natomiast w artykule Karnebeek 2015 w postępowaniu dietetycznym suplementacja arginina wymieniana jest razem z dietą ograniczającą spożycie lizyny.

## 6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad zleceniem otrzymano 1 opinię eksperta dotyczącą interwencji stosowanych we wskazaniach: drgawki pirydoksynozależne, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS, zespół MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I.

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanych wskazaniach według opinii ekspertów klinicznych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
<b>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska</b> - Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej				
„- drgawki pirydoksynozależne – pirydoksyna oraz ograniczenie lizyny w diecie (tzw. triple therapy) - heteroplazmia – objawy zespołu MELAS – antyoksydanty zespół MELAS – antyoksydanty	„Stosowanie argininy w przedmiotowych wskazaniach jest leczeniem z wyboru, więc nie można tu	„Nie mam takiej wiedzy.”	„Stosowanie argininy w przedmiotowych wskazaniach jest leczeniem z wyboru,	„Brak rekomendacji krajowych. Istnieją zalecenia terapeutyczne w zaburzeniach cyklu

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
- zaburzenia cyklu mocznikowego - deficyt OTC – cytrulina, benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, zewnątrzustrojowa detoksykacja, aminokwasy egzogenne - zaburzenia cyklu mocznikowego - cytrulinemia typu I – benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, zewnątrzustrojowa detoksykacja, aminokwasy egzogenne”	mówić o zastępowaniu technologii.”		a więc uważanym za najskuteczniejsze.”	mocznikowego – [Haberle 2012]”

Tabela 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>2</sup>

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Uzasadnienie	-

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/guidance/published?type=ta>),
- Scottish Medicines Consortium (<http://www.scottishmedicines.org.uk>),
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (<http://www.pharmac.health.nz>),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<https://www.cadth.ca>),
- Ministry of Health and Long-Term Care (<http://www.health.gov.on.ca>),
- Haute Autorité de Santé (<http://www.has-sante.fr/>),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (<http://www.pbs.gov.au>),
- The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (<https://www.iqwig.de>),
- National Health Service (<http://www.awmsg.org>),
- Therapeutic Goods Administration (<https://www.tga.gov.au/browse-auspars-active-ingredient>),
- The Swedish Council on Health Technology (<http://www.sbu.se/en/>),
- National Centre for Pharmacoeconomics (<http://www.ncpe.ie>),
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be>),
- Greater Manchester Medicines Management Group (<http://gmmsg.nhs.uk>),
- Lancashire Medicines Management Group (<http://www.lancsmmg.nhs.uk/>).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniach 29.05.2018 r. odnaleziono 4 rekomendacje finansowe francuskiej organizacji Haute Autorité de Santé (HAS) z lat 2005, 2006, 2010 oraz 2016, dotyczące stosowania preparatu Arginine Veyron (chlorowodorek L(+)-argininy, roztwór do picia: butelka 250 ml, 20 ampulek 5 ml).

<sup>2</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące Arginine Veyron

Organizacja, rok	Treść rekomendacji
HAS 2005, 2006, 2010, 2016	<p><b>Wskazania:</b> Arginine Veyron w uzupełniającym leczeniu zaburzeń dyspeptycznych, leczeniu wspomagającym astenii funkcjonalnej oraz wrodzonej hiperamonemii w deficycie cyklu mocznikowego.</p> <p><b>Rekomendacja:</b> pozytywna we wskazaniu wrodzona hiperamonemia w deficycie cyklu mocznikowego</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> SMR (rzeczywista korzyść kliniczna) na poziomie: ważnym (important) tylko we wskazaniu wrodzona hiperamonemia w deficycie cyklu mocznikowego, natomiast w leczeniu zaburzeń dyspeptycznych oraz leczeniu wspomagającym astenię funkcjonalną SMR na poziomie: niewystarczającym (insuffisant).</p> <p>W 2006 roku HAS podtrzymał decyzję z 2005 roku oraz wskazał rekomendowany poziom odpłatności na 65%. W kolejnych latach, tj. 2010 oraz 2016 Komisja podtrzymała decyzję z 2005 r. oraz rekomendowany poziom odpłatności na 65%.</p>

Francuska agencja HAS wydała 4 pozytywne rekomendacje dotyczące jednego ze wskazań rejestracyjnych (tj. wrodzona hiperamonemia w deficycie cyklu mocznikowego) leku Arginine Veyron. Rekomendowany poziom odpłatności wynosi 65%.

### 6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi do alternatywnych technologii medycznych można by zaliczyć (L-)cytrulinę w leczeniu deficytu OTC (NEC2, BIMDG 2012, Haberle 2012, UCDC 2001).

W zespole MELAS zgodnie z wytycznymi MMS 2015 alternatywą dla argininy mogłaby być również cytrulina, jednakże zaznaczają one, że doustna suplementacja cytruliną w leczeniu zespołu MELAS wymaga dalszych badań.

W przypadku leczenia pozostałych wskazań, tj. drgawek pirydoksynozależnych oraz cytrulinemii typu I, wytyczne nie wskazują alternatywnych leków.

Nie odnaleziono wytycznych dla wskazania heteroplazmia – objaw zespołu MELAS.

Według konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej nie można mówić o zastępowaniu technologii medycznych, a „stosowanie argininy w przedmiotowych wskazaniach jest leczeniem z wyboru, a więc uważanym za najskuteczniejsze.”

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. z 2018 r., poz. 13) w Polsce aktualnie refundowane są 2 produkty lecznicze stosowane we wskazaniach „padaczka” oraz „drgawki inne niż określone w ChPL”, zawierające diazepamum, jednakże ani wytyczne kliniczne ani konsultant krajowy nie wymieniają tej substancji w leczeniu PDE. Tabela zawierająca szczegółowe dane znajduje się w załączniku 11.3.

W świetle przedstawionych dowodów technologią alternatywną dla wskazań zespół MELAS i zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC może być cytrulina. We wskazaniu drgawki pirydoksynozależne, argininę lub dietę ubogą w lizynę można dołączyć do leczenia pirydoksyną zawsze przy rozpoznaniu PDE (z wyjątkiem pacjentów z całkowitą kontrolą drgawek i prawidłowym rozwojem intelektualnym), jednak brak jest jednoznacznych informacji, które pozwalają uznać te dwie metody leczenia za komparatory.



## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących wnioskowanych wskazań oraz wnioskowanej interwencji dokonano wyszukiwania w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 18-19.05.2018 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Element PICOS	Kryteria włączenia
<b>Populacja</b>	Chorzy z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• drgawkami pirydoksynozależnymi,</li> <li>• heteroplazmią w objawach zespołu MELAS,</li> <li>• zespołem MELAS,</li> <li>• zaburzeniami cyklu mocznikowego – deficytem OTC,</li> <li>• zaburzeniami cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I.</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	chlorowodorek (L-)argininy (włączano również badania z (L-)argininą)
<b>Komparator</b>	Dowolny
<b>Punkty końcowe</b>	Dowolne istotne klinicznie
<b>Rodzaj badania</b>	Przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT lub CCT Badania RCT Badania CCT
<b>Inne</b>	Publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim

### 7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli 1 badanie spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy klinicznej dla wskazania zespół MELAS – badanie CCT opisane w 3 publikacjach: *Koga 2005*, *Koga 2006* oraz *Koga 2007*.

W przypadku pozostałych ocenianych wskazań nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Publikacje *Koga 2005*, *Koga 2006* i *Koga 2007* traktowane są, jako jedno badanie, gdyż odnoszą się do jednej populacji pacjentów, a *Koga 2006* stanowi analizę subpopulacji całego badania.

Tabela 8. Charakterystyka odnalezionych badań pierwotnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Koga 2005</b>  Źródło finansowania: brak informacji	- prospektywne - jednośrodkowe - randomizacja: brak informacji - zaślepienie: brak informacji - dwuramienne - typ hipotezy: brak informacji - czas leczenia: 18 mies. (w badaniu Koga 2006 ≥24 miesiące)  <b>Interwencje:</b> L-argininę stosowano w dwóch formach: - w ostrej fazie MELAS, stosowano <u>L-argininę w infuzji lub placebo</u> , (wpływ L-argininy na poprawę	<b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci skierowani do szpitala ze zdiagnozowanym MELAS (zgodnie z badaniami klinicznymi, patologicznymi i genetycznymi)  <b>Kryteria wyłączenia:</b> wrodzone anomalie, cukrzyca, posocznica, niewydolność serca, stan obłożny chorego, hiperalimentacja dożylna  <b>Liczba pacjentów:</b> Grupa MELAS: 24 pacjentów z 34 zdarzeniami ostrej fazy MELAS (12/34 leczono placebo i 22/34 L-argininą w	<b>Punkty:</b> - punkty ciężkości udaru – punktowane (1 – wystąpienie, 0 – brak) wystąpienie objawów przy przyjęciu do szpitala, tj. ból głowy, wymioty, drgawki, niedowład połowiczny, teichopsje, - częstość ataków (częstość przyjęć do szpitala) - monitorowanie kliniczne i biochemiczne co 2 tyg.: aminokwasy, asymetryczna dimetylarginina (ADMA), tlenek azotu (NOx), cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP) - ocena symptomów w ostrym epizodzie udaru po 15 min, 30 min i 24 h po podaniu dożylnym (ból głowy oraz niepełnosprawność kliniczna w skali 0-3; obecność lub brak: nudności, teichopsja, przemijająca ślepota)  <b>W badaniu Koga 2006 i Koga 2007:</b> - zależne od przepływu rozszerzenie naczyń krwionośnych (FMD) przed i 2 h po podaniu infuzji L-argininy, oraz po suplementacji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>stanu w trakcie epizodu podobnego do udaru).</p> <p>- suplementacja stała L-argininą 0,15-0,3 g/kg/dzień (6 osób, ocena wpływu na częstość wystąpień udarów, i ich ciężkość).</p>	<p>interwencji); 6/24 (25%) pacjentów otrzymywało doustną L-argininę</p> <p>Grupa kontrolna: 72 zdrowych pacjentów</p> <p><u>W badaniu Koga 2006:</u> Grupa badana 15 pacjentów Grupa kontrolna: 20 zdrowych pacjentów</p>	<p>- poprawa z zakresie przepływu krwi w mózgu (CBF) po 2 latach doustnej lub dożylniej suplementacji</p> <p><b>Dodatkowe informacje:</b></p> <p>- Skuteczność doustnej suplementacji L-argininy była oceniana u 6 pacjentów – po włączeniu vs przed włączeniem suplementacji.</p> <p>- Epizody podobne do udarów spełniały kryteria: migrenowy ból głowy, wymioty, drgawki i przemiennie ślepotę z obrazem mózgu sugerującym ogniskową nieprawidłowość mózgu.</p>

### 7.2.1. Ocena jakości badań

Analizy Agencji dokonały oceny jakości włączonego do opracowania badania. Badanie CCT Koga 2005 oceniono za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędów systematycznych według Cochrane Collaboration.

Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości badania.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędów wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez Agencję – badanie Koga 2005

Oceniany element	Ryzyko	Komentarz
Metoda randomizacji	wysokie	Brak randomizacji
Ukrycie kodu randomizacji	wysokie	Brak randomizacji
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie	Brak zaślepienia
Zaślepienie oceny efektów	wysokie	Brak zaślepienia
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	-
Selektywne raportowanie	niskie	-
Inne	brak	-

Zródło: <http://handbook.cochrane.org>

Ryzyko błędów systematycznych w badaniu Koga 2005 oceniono na wysokie.

## 7.3. Wyniki

### 7.3.1. Badania pierwotne

#### 7.3.1.1. Analiza skuteczności

Poniżej zamieszczono wyniki skuteczności klinicznej pochodzących z badania Koga 2005 dotyczące stosowania doustnej suplementacji L-argininą.

Tabela 10. Wyniki skuteczności suplementacji L-argininą u pacjentów MELAS w porównaniu do okresu przed jej wprowadzeniem

Punkt końcowy	Po suplementacji L-argininą, średnia ± SD	Przed suplementacją L-argininą, średnia ± SD	p
Częstość epizodów	0,09 ± 0,09	0,78 ± 0,42	<0,05
Punkty ciężkości udaru	0,17 ± 0,18	2,04 ± 0,34	<0,05
Stężenie L-argininy w osoczu, µmol/L (zakres)	92 ± 17 (82 - 120)	84 ± 26 *	-
FMD	113,1 ± 2,4	104,7 ± 1,8	<0,05

\*średnia dla wszystkich 24 pacjentów MELAS; FMD – zależne od przepływu rozszerzenie naczyń krwionośnych (ang. flow-mediated vasodilation)

Częstość epizodów podobnych do udarów w MELAS po leczeniu (średnia ± SD: 0,09 ± 0,09; p<0,05) zmalała w porównaniu do czasu przed suplementacją (0,78 ± 0,42). Ilość punktów ciężkości udaru po leczeniu (0,17 ± 0,18; p<0,05) również była niższa, niż przed suplementacją (2,04 ± 0,34). Po suplementacji L-argininą,



żaden pacjent z MELAS nie miał poważnego ataku podobnego do udaru, w tym hemi-konwulsji czy hemi-niedowład, a tylko ból głowy lub teichopsję. Stężenie L-argininy w osoczu u pacjentów z MELAS po rozpoczęciu suplementacji wyniosło  $92 \pm 17 \mu\text{mol/L}$  (wahało się od 82 do 120  $\mu\text{mol/L}$ ) w porównaniu do średniej dla wszystkich 24 pacjentów z MELAS wynoszącej  $84 \pm 26 \mu\text{mol/L}$ . Zależne od przepływu rozszerzenie naczyń krwionośnych (FMD) uległo poprawie po 2-letnim okresie suplementacji, wyniosło  $113,1 \pm 2,4$  po suplementacji vs  $104,7 \pm 1,8$  przed suplementacją ( $p < 0,05$ ).

### 7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Koga 2005, nie stwierdzono występowania innych działań niepożądanych, poza bólem głowy u 2 pacjentów związanym ze zbyt szybką infuzją L-argininy w leczeniu ostrej fazy epizodu podobnego do udaru.

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa (RCP Arginine Veyron)

Według RCP Arginine Veyron dopuszczonego do obrotu we Francji, istnieje ryzyko biegunki przy stosowaniu wysokiej dawki leku.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Arginine Veyron:

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

Nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

### 7.3.1.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań klinicznych spełniających kryteria włączenia dla wskazań: drgawki pirydoksynozależne, heteroplazmia – objaw zespołu MELAS, cytrulinemia typu I oraz deficyt OTC.

W badaniu Koga 2005 L-argininę stosowano w dwóch formach, w przypadku wystąpienia ostrej fazy MELAS, stosowano L-argininę w infuzji lub placebo, oraz suplementację stałą L-argininą podawano tylko części pacjentów (6 osób) w celu oceny wpływu na częstość wystąpień udarów, i ich ciężkość. Ocenę skuteczność suplementacji L-argininą wykonano porównując wyniki tych samych 6 pacjentów przed rozpoczęciem suplementacji, do wyników po okresie suplementacji. Grupą kontrolną w badaniu była populacja zdrowych pacjentów, do których porównywano pacjentów z MELAS pod względem charakterystyki parametrów biochemicznych (m. in. stężenie we krwi L-argininy, L-cytruliny czy tlenku azotu) oraz parametru FMD.

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

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

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Arginine Veyron (arginine hydrochloride) w przedmiotowym wskazaniu w latach 2016 – 03.2018. Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2016 – 03.2018 sprowadzono łącznie 705 opakowań dawki syrop á 3 g/15 ml (butelka 250 ml) na łączną kwotę 15 450 zł netto.

Tabela 11. Informacje dotyczące refundacji produktu Arginine Veyron w imporcie docelowym we wnioskowanych wskazaniach w latach 2016 – 03.2018

Rok	Wskazanie	Nazwa produktu leczniczego (nazwa substancji czynnej) Postać, dawka, wielkość opakowania	Liczba wniosków – (refundacja) rozpatrzonych pozytywnie	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach (wiek pacjentów)	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]*
2016	drgawki pirydoksynozależne	Arginine Veyron (arginine hydrochloride) syrop á 3 g/15 ml, 250 ml	2	1 (17)	44	7 310
	zespół MELAS		2	2 (18, 13)	38	
	zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC		5	3 (39, 18, 17)	189	
	zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I		2	1 (20)	47	
2017	drgawki pirydoksynozależne		3	2 (17, 4)	57	6 460
	zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC		4	2 (39, 17)	116	
	zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I		5	2 (2, 20)	108	
2018	drgawki pirydoksynozależne		1	1 (4)	10	1 680
	heteroplazmia – objawy zespołu MELAS		-	1 (17)	33	
	zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I		2	2 (2, 20)	63	
					SUMA	15 450

\*Cena jednostkowa Arginine Veyron uwzględniona w powyższym wyliczeniu to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki (dane z ostatnich kilku miesięcy). Do obliczeń przyjęto średnią cenę leku na poziomie 23 zł netto za 1 opakowanie á 250 ml. Podane ceny nie zawierają marży apteki, a oszacowana na potrzeby oceny zbadania zasadności wydawania zgód na refundację przedmiotowego leku kwota zgód na refundację w latach 2016-2018 nie stanowi kwoty, którą rzeczywiście poniósł NFZ w związku z jego finansowaniem.

Jednocześnie w toku czynności procesu analitycznego poproszono Ministerstwo Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących produktu leczniczego Arginine Veyron (tj. danych dotyczących importu docelowego innych leków w ocenianych wskazaniach, wskazanie kraju, z którego importowany jest Arginine Veyron oraz przekazanie Charakterystyki Produktu Leczniczego Arginine Veyron). Do dnia przekazania opracowania nie otrzymano odpowiedzi w przedmiotowej sprawie.

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

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

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 26.03.2018 r., znak: PLD.46434.1624.2018.AP (data wpływu do AOTMiT 27.03.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Arginine Veyron (*arginine hydrochloride*), syrop á 3 g/15 ml

we wskazaniach:

- drgawki pirydoksynozależne;
- heteroplazmia – objawy zespołu MELAS;
- zespół MELAS;
- zaburzenia cyklu moczniowego – deficyt OTC;
- zaburzenia cyklu moczniowego – cytrulinemia typu I.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku czynności procesu analitycznego poproszono Ministerstwo Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących produktu leczniczego Arginine Veyron (tj. danych dotyczących importu docelowego innych leków w ocenianych wskazaniach, wskazanie kraju, z którego importowany jest Arginine Veyron oraz przekazanie Charakterystyki Produktu Leczniczego Arginine Veyron). Do dnia przekazania opracowania nie otrzymano odpowiedzi na przedmiotowe pismo.

### Problem zdrowotny

#### Drgawki pirydoksynozależne

Padaczka pirydoksynozależna jest również rzadką chorobą neurometaboliczną o podłożu genetycznym. Jej przebieg jest związany z zaburzeniami na szlaku przemian aminokwasu lizyny, które prowadzą do wzrostu stężenia metabolitu inaktywującego witaminę B6. W ten sposób witamina B6 przestaje prawidłowo pełnić swoje funkcje, związane m.in. z metabolizmem aminokwasów i produkcją neuroprzekazników. Choroba charakteryzuje się napadami opornymi na klasyczne leki przeciwpadaczkowe, wrażliwymi na farmakologiczne dawki witaminy B6. Następstwem może być niepełnosprawność umysłowa i opóźniony rozwój dziecka. Leczenie polega na podawaniu witaminy B6 w połączeniu z dietą z ograniczeniem podaży lizyny.

#### Heteroplazmia – objawy zespołu MELAS

Zjawisko jednoczesnego występowania w jednej komórce cząsteczek zmutowanego DNA obok mtDNA bez mutacji zwane jest heteroplazmią. Stopień heteroplazmii (czyli proporcja między ilością DNA zmutowanego i prawidłowego w komórce) decyduje o tym, czy dojdzie do zaburzenia funkcji mitochondriów, a zatem decyduje o fenotypie komórki. Ze względu na to, że prawie wszystkie patogenne mutacje mitochondrialnego DNA są funkcjonalnie recesywne, krytyczny stopień heteroplazmii jest zazwyczaj stosunkowo wysoki (>70–80%). Po przekroczeniu krytycznego stopnia heteroplazmii pojawiają się charakterystyczne objawy towarzyszące chorobom mitochondrialnym takie jak ataki epilepsji, osłabienie mięśni szkieletowych, kardiomiopatia, atrofia nerwu wzrokowego czy zaburzenia funkcji nerek i cukrzyca. Wystąpienie objawów i stopień ich nasilenia zależą od zapotrzebowania energetycznego danej tkanki czy narządu i w pierwszej kolejności występują w tkankach i narządach o dużej intensywności metabolizmu tlenowego takich jak mięśnie i układ nerwowy.

#### Zespół MELAS

Jest rzadkim postępującym zaburzeniem wielonarządowym, charakteryzującym się encefalomiopatią, kwasicą mleczanową i epizodami podobnymi do udaru mózgu. Częstość występowania zespołu MELAS na świecie wynosi 1-9/1 000 000. To jeden z bardziej powszechnych stanów spośród chorób mitochondrialnych, które ujawniają się i występują przede wszystkim u dzieci. MELAS jest powodowany przez mutacje w mitochondrialnym DNA (mtDNA) i dlatego jest przenoszony przez dziedziczenie macierzyńskie (zwane również

dziedziczeniem mitochondrialnym). Objawy MELAS występują często w dzieciństwie po okresie normalnego rozwoju. Wczesne objawy mogą obejmować osłabienie i ból mięśni, nawracające bóle głowy, utratę apetytu, wymioty i drgawki. Obecnie nie istnieją skuteczne metody leczenia chorób mitochondrialnych. Ze względu na towarzyszący chorobom mitochondrialnym deficyt energetyczny podaje się pacjentom metabolity i kofaktory takie jak CoQ10, idebenon, L-karnityna i witaminy.

#### Zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC

Deficyt OTC, inaczej hiperamonemia typu II, to choroba genetyczna spowodowana przez niedobór transkarbamylazy ornityny (OTC), tj. enzymu wiążącego karbamylfosforan z ornityną. Deficyt tego białka powoduje zablokowanie cyklu mocznikowego na etapie produkcji cytruliny (i w następstwie także argininy). W klasycznej postaci pierwsze objawy choroby pojawiają się dość gwałtownie w pierwszych godzinach lub dniach życia u uprzednio zdrowego noworodka, zwykle po pierwszym posiłku zawierającym białko. Występują wymioty, obniżenie napięcia mięśniowego i temperatury ciała, drgawki śpiączka, zaburzenia oddychania. Po zastąpieniu pokarmu mlecznego dożylnymi wlewkami glukozy i elektrolitów można stwierdzić przejściową poprawę. Powrót do prawidłowego żywienia powoduje ponowne pogorszenie choroby i zgon (objawy przypominają posocznicę lub uraz okołoporodowy). Choroba może ujawniać się także w późniejszych okresach życia u heterozygot płci żeńskiej.

Terapia ma na celu jak najszybszą eliminację amoniaku z organizmu, co warunkuje zminimalizowanie ryzyka uszkodzeń OUN i zgonu. Najefektywniejsza metoda to hemodializa. Inne to uruchomienie alternatywnych dróg metabolicznych przez dożylnie podanie benzoesu sodu i fenylomaślanu czy fenylooctanu sodu oraz dożylnego preparatu argininy.

#### Zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I

Cytrulinemia typu I jest hiperamonemią wynikająca z deficytu syntazy kwasu argininobursztynowego, w której dochodzi do gromadzenia się cytruliny. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się hiperamonemię i podwyższone stężenie cytruliny w osoczu oraz umiarkowane wydalanie kwasu orotowego z moczem. Obraz kliniczny jest niejednorodny, od ciężkiej postaci noworodkowej (źle rokującej), do bezobjawowego. Pacjenci z łagodną postacią choroby zwykle dobrze odpowiadają na leczenie, choć nierzadko stwierdza się lekkie lub umiarkowane upośledzenie umysłowe.

Terapia ma na celu jak najszybszą eliminację amoniaku z organizmu, co warunkuje zminimalizowanie ryzyka uszkodzeń OUN i zgonu. Najefektywniejsza metoda to hemodializa. Inne to uruchomienie alternatywnych dróg metabolicznych przez dożylnie podanie benzoesu sodu i fenylomaślanu oraz dożylnego preparatu argininy.

#### **Alternatywne technologie medyczne**

W świetle przedstawionych dowodów technologią alternatywną dla wskazań zespół MELAS i zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC może być cytrulina. We wskazaniu drgawki pirydoksynozależne, argininę lub dietę ubogą w lizynę można dołączyć do leczenia pirydoksyną zawsze przy rozpoznaniu PDE (z wyjątkiem pacjentów z całkowitą kontrolą drgawek i prawidłowym rozwojem intelektualnym), jednak brak jest jednoznacznych informacji, które pozwalają uznać te dwie metody leczenia za komparatory.

#### **Rekomendacje kliniczne**

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych. Wśród nich 3 dotyczą PDE: nt. stosowania diety ograniczającej spożycie lizyny (Pyridoxine-Dependent Epilepsy Concostrum, PDEC 2013), oraz leczenia PDE – Karnebeek 2015 i Stockler 2011. Dwie wytyczne organizacji Mitochondrial Medicine Society dotyczą leczenia zespołu MELAS: wytyczne MMS 2015 oraz ich uzupełnienie MMS 2017. Dla leczenia grupy zaburzeń cyklu mocznikowego odnaleziono 3 wytyczne: konsensus z konferencji UCD (UCDC 2001), wytyczne europejskie Haberle 2012, i wytyczne postępowania w przypadku dorosłych z zaburzeniami cyklu mocznikowego (BIMDG 2012).

Dla podmiotowych zaburzeń cyklu mocznikowego, odnaleziono protokoły leczenia przygotowane przez organizację brytyjską British Inherited Management Pathway Group oraz amerykańską New England Consortium of Metabolic Programs. Dla cytrulinemii typu I są to BIMDG 2017A oraz NEC1, a dla deficytu OTC: BIMDG 2017B oraz NEC2.

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących heteroplazmii z zespołem MELAS.

Wytyczne dotyczące zespołu MELAS MMS 2015 zalecają użycie dożylnego chlorowodoru argininy w przypadku wystąpienia udaru mitochondrialnego i zalecają rozważenie codziennej suplementacji argininą w celu zapobiegania udarom w zespole MELAS. Wytyczne MMS 2017 stanowią uzupełnienie wytycznych MMS 2015 i nie zmieniają zaleceń na temat stosowania argininy w zespole MELAS.

Wytyczne dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego Haberle 2012 zalecają użycie L-argininy (cytrulinemia typu I) bądź L-argininy lub L-cytruliny (deficyt OTC) dożylnie w leczeniu ostrej hiperamonemii, jak i formie ustnej w leczeniu długoterminowym. Wytyczne UCDC 2001 zalecają użycie dożylnie chlorowodoru L-argininy w cytrulinemii typu I oraz deficycie OTC, wytyczne nie opisują leczenia doustnego L-argininą. Protokół postępowania z zaburzeniami cyklu mocznikowego u dorosłych (BIMDG 2012) dopuszcza leczenie ustne lub dożylnie w zależności od stanu pacjenta, wśród leków zaleca L-argininę w cytrulinemii typu I, bądź cytrulinę lub L-argininę w deficycie OTC.

Protokoły leczenia ostrego stanu w cytrulinemii typu I opisuje leczenie ustne lub dożylnie w zależności od stanu pacjenta, wśród leków zaleca L-argininę (BIMDG 2017A). Protokół NEC1 zaleca podanie chlorowodoru argininy dożylnie w przypadku postępującej hiperamonemii natomiast, jeśli poziom amoniaku powróci do normy, można wprowadzać leki doustne.

Protokoły leczenia ostrego stanu w deficycie OTC opisuje leczenie ustne lub dożylnie w zależności od stanu pacjenta, wśród leków zaleca L-argininę (BIMDG 2017B). Protokół NEC2 również zaleca podanie argininy dożylnie, a w przypadku, gdy stan jest stabilny i dziecko toleruje pokarmy można zastąpić formy dożylnie formami doustnymi (argininę można zastąpić cytruliną).

Wytyczne leczenia drgawek pirydoksynozależnych i stosowania diety ograniczającej nie wymieniają argininy (PDEC 2013, Stockler 2013), natomiast w artykule Karnebeek 2015 w postępowaniu dietetycznym suplementacja argininą wymieniana jest razem z dietą ograniczającą spożycie lizyny.

### **Rekomendacje refundacyjne**

W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli pozytywne rekomendacje finansowe HAS 2005, HAS 2006, HAS 2010 i HAS 2016 dotyczące stosowania preparatu Arginine Veyron (L(+)) argininy chlorowodorek, roztwór do picia: butelka 250 ml, 20 ampulek 5 ml) we wskazaniach: uzupełniające leczenie zaburzeń dyspeptycznych, leczenie wspomagające astenii funkcjonalnej, wrodzona hiperamonemia w deficycie cyklu mocznikowego.

Francuska agencja HAS wydała 4 pozytywne rekomendacje dotyczące jednego ze wskazań rejestracyjnych (tj. wrodzona hiperamonemia w deficycie cyklu mocznikowego) leku Arginine Veyron. Rekomendowany poziom odpłatności wynosi 65%.

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

Do analizy skuteczności włączono jedno badanie spełniające kryteria PICO, tj. Koga 2005 (ryzyko błędu systematycznego oceniono na wysokie).

Częstość epizodów podobnych do udarów w MELAS po leczeniu (średnia  $\pm$  SD:  $0,09 \pm 0,09$ ;  $p < 0,05$ ) zmalała w porównaniu do czasu przed suplementacją ( $0,78 \pm 0,42$ ). Ilość punktów ciężkości udaru po leczeniu ( $0,17 \pm 0,18$ ;  $p < 0,05$ ) również była niższa, niż przed suplementacją ( $2,04 \pm 0,34$ ). Po suplementacji L-argininą, żaden pacjent z MELAS nie miał poważnego ataku podobnego do udaru, w tym hemi-konwulsji czy hemi-niedowładu, a tylko ból głowy lub teichopsję. Stężenie L-argininy w osoczu u pacjentów z MELAS po rozpoczęciu suplementacji wyniosło  $92 \pm 17 \mu\text{mol/L}$  (wahało się od 82 do 120  $\mu\text{mol/L}$ ) w porównaniu do średniej dla wszystkich 24 pacjentów z MELAS wynoszącej  $84 \pm 26 \mu\text{mol/L}$ . Zależne od przepływu rozszerzenie naczyń krwionośnych (FMD) uległo poprawie po 2-letnim okresie suplementacji, wyniosło  $113,1 \pm 2,4$  po suplementacji vs  $104,7 \pm 1,8$  przed suplementacją ( $p < 0,05$ ).

W badaniu Koga 2005, nie stwierdzono występowania innych działań niepożądanych, poza bólem głowy u 2 pacjentów związanym ze zbyt szybką infuzją L-argininy w leczeniu ostrej fazy epizodu podobnego do udaru.

### **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa (RCP Arginine Veyron)**

Według RCP Arginine Veyron dopuszczonego do obrotu we Francji, istnieje ryzyko biegunki przy stosowaniu wysokiej dawki leku.

Nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

### **Opinie ekspertów**

W opinii konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej arginina ma zastosowanie we wszystkich przedmiotowych wskazaniach.



## 10. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

<b>BIMDG 2017A</b>	<a href="http://www.bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-child.asp">http://www.bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-child.asp</a> [data dostępu: 16.05.2018]
<b>BIMDG 2017B</b>	<a href="http://www.bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-child.asp">http://www.bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-child.asp</a> [data dostępu: 16.05.2018]
<b>BIMDG 2012</b>	<a href="http://www.bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-adult.asp">http://www.bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-adult.asp</a> [data dostępu: 16.05.2018]
<b>Haberle 2012</b>	Häberle et al.: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis 2012; 7:32.
<b>HAS 2005</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031959.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031959.pdf</a> [data dostępu: 29.05.2018]
<b>HAS 2006</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_459670/fr/arginine-veyron?xtmc=&amp;xtr=4">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_459670/fr/arginine-veyron?xtmc=&amp;xtr=4</a> [data dostępu: 29.05.2018]
<b>HAS 2010</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1001261/fr/arginine-veyron?xtmc=&amp;xtr=3">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1001261/fr/arginine-veyron?xtmc=&amp;xtr=3</a> [data dostępu: 29.05.2018]
<b>HAS 2016</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2656313/fr/arginine-veyron?xtmc=&amp;xtr=2">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2656313/fr/arginine-veyron?xtmc=&amp;xtr=2</a> [data dostępu: 29.05.2018]
<b>Karnebeek 2015</b>	Karnebeek CD, et al. Current Management od Pyridoxine-Dependent Epilepsy. Curr Treat Options Neurol 2015, 17:7.
<b>MMS 2015</b>	Parikh S, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genet Med 2015; 17(9):689-701.
<b>MMS 2017</b>	Parikh S, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genet Med 2017; 19(12).
<b>NEC1</b>	<a href="http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/urea-cycle-disorders/argininosuccinic-acid-synthetase-deficiency-citrullinemia-as/">http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/urea-cycle-disorders/argininosuccinic-acid-synthetase-deficiency-citrullinemia-as/</a> [data dostępu: 21.05.2018]
<b>NEC2</b>	<a href="http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/urea-cycle-disorders/ornithine-transcarbamylase-deficiency-otc/">http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/urea-cycle-disorders/ornithine-transcarbamylase-deficiency-otc/</a> [data dostępu: 21.05.2018]
<b>PDEC 2014</b>	Karnebeek CD, et al. Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations. JIMD Rep 2014; 15:1-11.
<b>Stockler 2011</b>	Stockler S, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency Clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Mol Genet Metab 2011; 104(1-2):48-60.
<b>UCDC 2001</b>	Urea Cycle Disorders Conference group. Consensus statement from a Conference for the Management of Patients With Urea Cycle Disorders. J Pediatr 2001; 138:S1-5.

### Badania

<b>Koga 2005</b>	Koga Y, et al. L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. Neurology 2005; 64:710-2.
<b>Koga 2006</b>	Koga Y, et al. endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. Neurology 2006; 66:1766-9.
<b>Koga 2007</b>	Koga Y, et al. MELAS and L-arginine therapy. Mitochondrion 2007; 7:133-9.

### Pozostałe publikacje

<b>AOTMiT OT.4311.18.2018</b>	Opracowanie nr: OT.4311.18.2018, „L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.” 26.04.2018
<b>AOTMiT OT.431.3.2017</b>	Opracowanie nr: OT.431.3.2017, „GA1 Anamix Infant, proszek do sporządzania roztworu doustnego, puszka á 400 g we wskazaniach: Acyduria glutarowa I – GA I Drgawki pirydoksynozależne Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację” 22.02.2017
<b>Kawalec 2013</b>	Sykut-Cegielska J. Rozdział 8: Wrodzone wady metabolizmu. W: Kawalec W. i in., red., Pediatria tom 1, Warszawa: PZWL, 2015:245-86.
<b>Kubicka 2008</b>	Pronicka E. Rozdział 8: Choroby metaboliczne. W: Kubicka K. i in., red., Pediatria tom 1, Warszawa: PZWL, 2008:175-213.
<b>RCP Arginine Veyron</b>	Podsumowanie Charakterystyki Produktu Arginine Veyron, <a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68869347">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68869347</a> [data dostępu: 18.05.2018]
<b>Wesół- Kucharska 2016</b>	Wesół-Kucharska D, et al. Drgawki pirydoksynozależne – aktualna diagnostyka i leczenie. Child Neurology 2016, 51:33-39.
<b>Wojewoda 2011</b>	Wojewoda, M, et al. Choroby spowodowane mutacjami w mitochondrialnym DNA. Postępy Biochemii, 2011;57(2):222-9.
<b>GeneReviews 2016</b>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1458/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1458/</a>
<b>Orphanet</b>	<a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&amp;Expert=247525">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&amp;Expert=247525</a>

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed przeglądów z metaanalizą (data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Wynik
#35	Search (#29) AND #15 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Humans; English	0
#30	Search (#29) AND #15	254
#29	Search (((((((#17) OR #19) OR #21) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28	5020
#28	Search (((pyridoxine dependent epilepsy[Title/Abstract]) OR pyridoxine dependent seizure*[Title/Abstract]) OR antiquitin deficiency[Title/Abstract]) OR vitamin b6 dependent seizure*[Title/Abstract]) OR vitamin b6 responsive epilepsy[Title/Abstract]	243
#27	Search ((((((Argininosuccin* Synth* Deficiency[Title/Abstract]) OR Argininosuccin* Acid Synth* Deficiency[Title/Abstract]) OR ASS Deficiency[Title/Abstract]) OR Classic Citrullinemia[Title/Abstract]) OR CTLN1[Title/Abstract]) OR citrullinemia type I[Title/Abstract]) OR citrullinemia type 1[Title/Abstract]	85
#26	Search (((OCT deficiency[Title/Abstract]) OR OTC deficiency[Title/Abstract]) OR Ornithine carbamoyltransferase deficiency[Title/Abstract]) OR ornithine transcarbamylase deficiency[Title/Abstract]	796
#25	Search ((Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke[Title/Abstract]) OR Mitochondrial Myopathy Encephalopathy Lactic Acidosis Stroke[Title/Abstract]) OR MELAS[Title/Abstract]	1786
#24	Search heteroplasmy	1491
#23	Search "Pyridoxine-dependent epilepsy" [Supplementary Concept]	74
#21	Search "Citrullinemia"[Mesh]	256
#19	Search "Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease"[Mesh]	871
#17	Search "MELAS Syndrome"[Mesh]	1176
#15	Search (#13) OR #14	109395
#14	Search ((arginine hydrochloride[Title/Abstract]) OR arginine veyron[Title/Abstract]) OR arginine[Title/Abstract]	90326
#13	Search "Arginine"[Mesh]	54486

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Ovid) przeglądów z metaanalizą (data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Wynik
1	(arginine hydrochloride or arginine veyron or arginine).ab,kw,ti.	89923
2	exp arginine/	64120
3	1 or 2	116348
4	exp MELAS syndrome/	2421
5	exp heteroplasmy/	1655
6	exp ornithine transcarbamylase deficiency/	592
7	exp citrullinemia/	701
8	(Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke or Mitochondrial Myopathy Encephalopathy Lactic Acidosis Stroke or MELAS).ab,kw,ti.	2345
9	heteroplasmy.ab,kw,ti.	1909
10	(OCT deficiency or OTC deficiency or Ornithine carbamoyltransferase deficiency or ornithine transcarbamylase deficiency).ab,kw,ti.	970
11	(Argininosuccin* Synth* Deficiency or Argininosuccin* Acid Synth* Deficiency or ASS Deficiency or Classic Citrullinemia or CTLN1 or citrullinemia type I or citrullinemia type 1).ab,kw,ti.	166
12	(pyridoxine dependent epilepsy or pyridoxine dependent seizure* or antiquitin deficiency or vitamin b6 dependent seizure* or vitamin b6 responsive epilepsy).af.	371
13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	7505

14	3 and 13	665
15	limit 14 to (human and english language and (meta analysis or "systematic review"))	2

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library przeglądów z metaanalizą oraz badań pierwotnych (data ostatniego wyszukiwania: 08.05.2018 r.)**

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Arginine] explode all trees	1354
#2	arginine hydrochloride:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	55
#3	arginine veyron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	MeSH descriptor: [MELAS Syndrome] explode all trees	7
#5	MeSH descriptor: [Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease] explode all trees	3
#6	MeSH descriptor: [Citrullinemia] explode all trees	2
#7	pyridoxine dependent epilepsy or pyridoxine dependent seizure* or antiquitin deficiency or vitamin b6 dependent seizure* or vitamin b6 responsive epilepsy (Word variations have been searched)	28
#8	heteroplasmy (Word variations have been searched)	5
#9	Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke or Mitochondrial Myopathy Encephalopathy Lactic Acidosis Stroke or MELAS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#10	OCT deficiency or OTC deficiency or Ornithine carbamoyltransferase deficiency or ornithine transcarbamylase deficiency:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56
#11	Argininosuccin* Synth* Deficiency or Argininosuccin* Acid Synth* Deficiency or ASS Deficiency or Classic Citrullinemia or CTLN1 or citrullinemia type I or citrullinemia type 1:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#12	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	118
#13	arginine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3456
#14	#1 or #2 or #3 or #13	3513
#15	#12 and #14 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews	0
#16	#12 and #14 in Trials	8

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed badań pierwotnych (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2018 r.)**

Nr	Kwerenda	Wynik
#26	Search (#13) AND #3 Filters: Clinical Study; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase IV; Clinical Trial, Phase III; Comparative Study; Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Humans; English	20
#14	Search (#13) AND #3	254
#13	Search (((((((#4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12	5020
#12	Search (((pyridoxine dependent epilepsy[Title/Abstract]) OR pyridoxine dependent seizure*[Title/Abstract]) OR antiquitin deficiency[Title/Abstract]) OR vitamin b6 dependent seizure*[Title/Abstract]) OR vitamin b6 responsive epilepsy[Title/Abstract]	243
#11	Search (((((((Argininosuccin* Synth* Deficiency[Title/Abstract]) OR Argininosuccin* Acid Synth* Deficiency[Title/Abstract]) OR ASS Deficiency[Title/Abstract]) OR Classic Citrullinemia[Title/Abstract]) OR CTLN1[Title/Abstract]) OR citrullinemia type I[Title/Abstract]) OR citrullinemia type 1[Title/Abstract]	85
#10	Search (((OCT deficiency[Title/Abstract]) OR OTC deficiency[Title/Abstract]) OR Ornithine carbamoyltransferase deficiency[Title/Abstract]) OR ornithine transcarbamylase deficiency[Title/Abstract]	796
#9	Search ((Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke[Title/Abstract]) OR Mitochondrial Myopathy Encephalopathy Lactic Acidosis Stroke[Title/Abstract]) OR MELAS[Title/Abstract]	1786
#8	Search heteroplasmy	1491
#7	Search "Pyridoxine-dependent epilepsy" [Supplementary Concept]	74
#6	Search "Citrullinemia"[Mesh]	256
#5	Search "Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease"[Mesh]	871
#4	Search "MELAS Syndrome"[Mesh]	1176



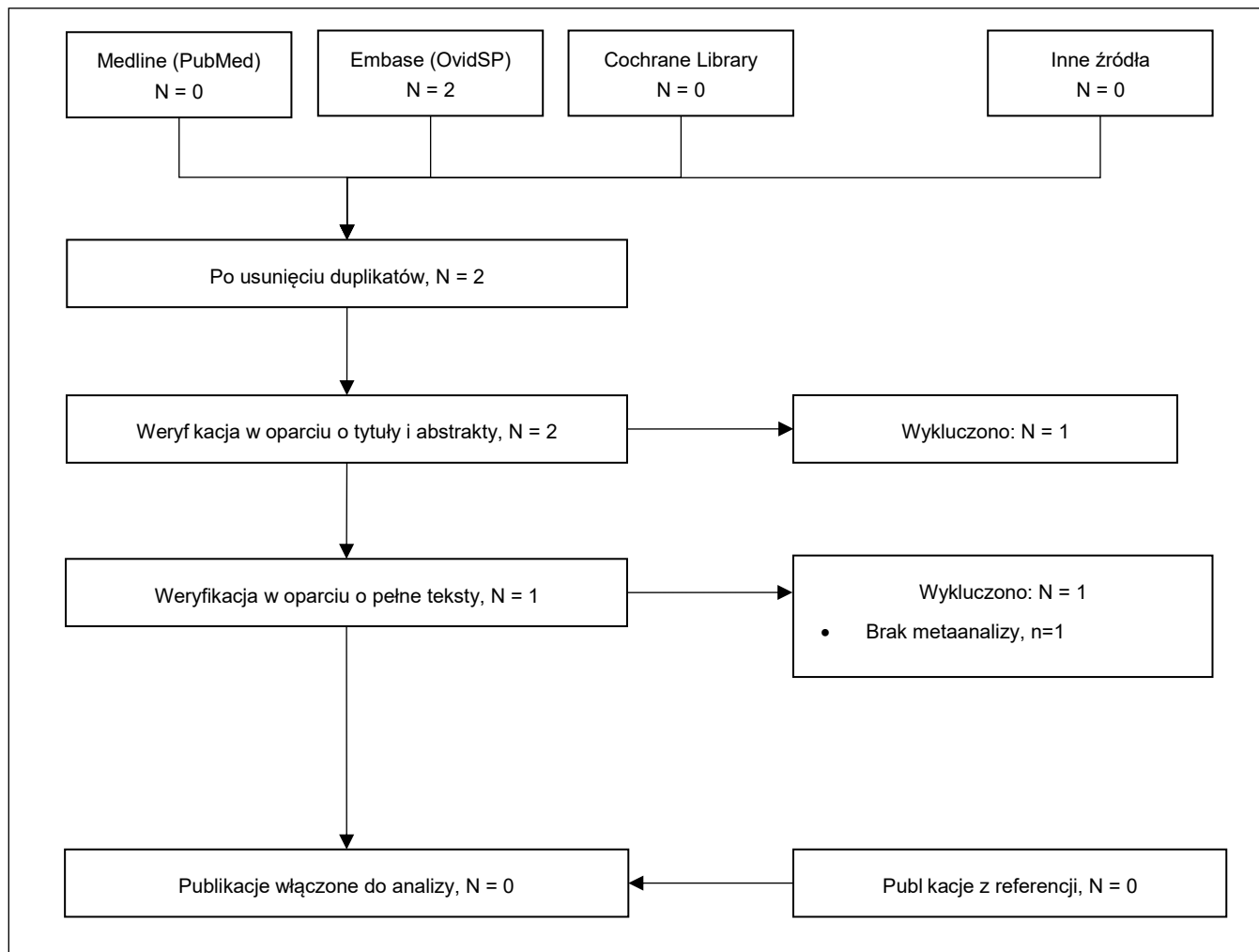
Nr	Kwerenda	Wynik
#3	Search (#1) OR #2	109395
#2	Search ((arginine hydrochloride[Title/Abstract]) OR arginine veyron[Title/Abstract]) OR arginine[Title/Abstract]	90326
#1	Search "Arginine"[Mesh]	54486

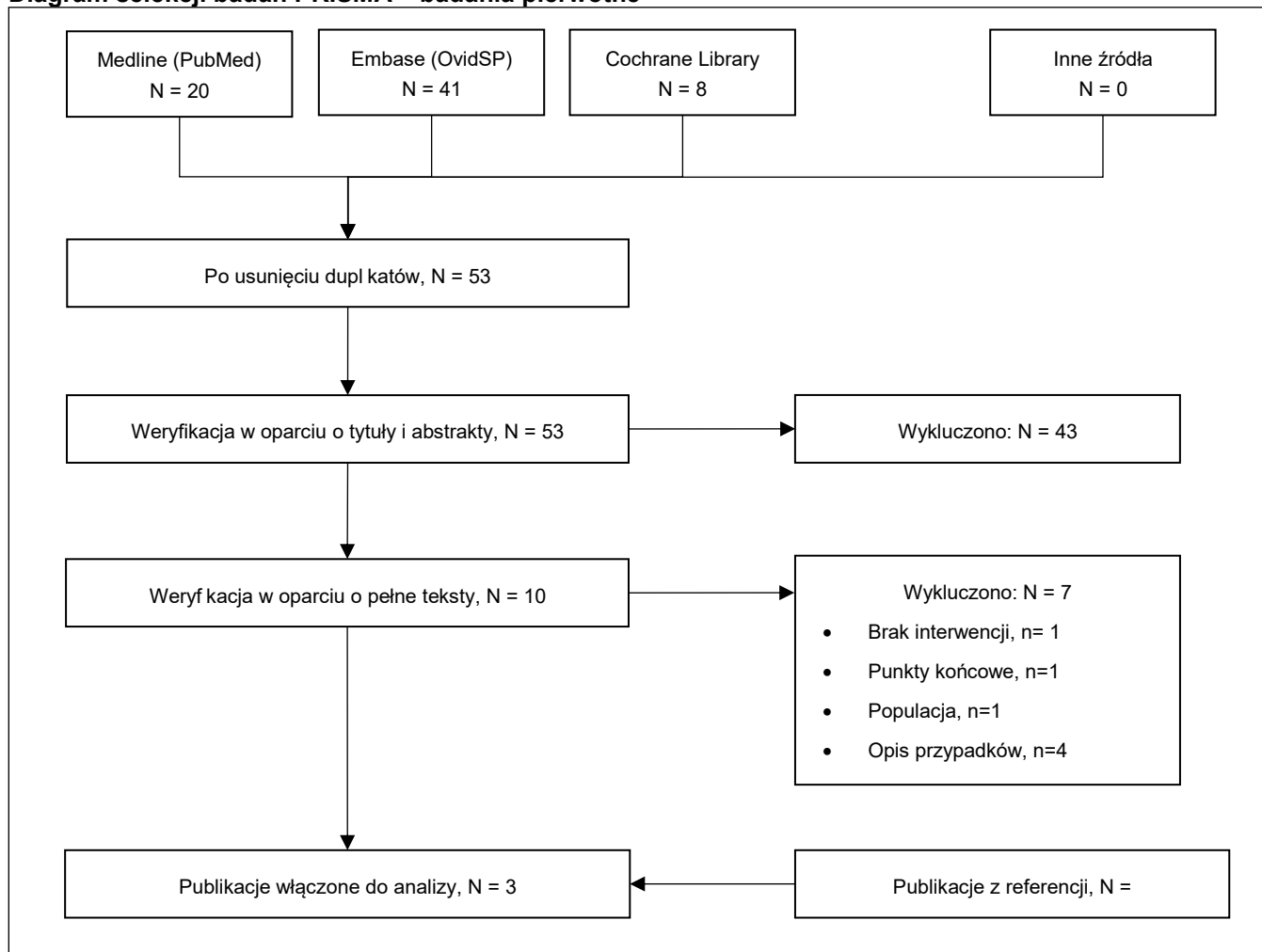
**Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Ovid) badań pierwotnych (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2018 r.)**

Nr	Kwerenda	Wynik
1	(arginine hydrochloride or arginine veyron or arginine).ab,kw,ti.	90030
2	exp arginine/	64218
3	1 or 2	116485
4	exp MELAS syndrome/	2425
5	exp heteroplasmy/	1660
6	exp ornithine transcarbamylase deficiency/	599
7	exp citrullinemia/	704
8	(Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke or Mitochondrial Myopathy Encephalopathy Lactic Acidosis Stroke or MELAS).ab,kw,ti.	2347
9	heteroplasmy.ab,kw,ti.	1914
10	(OCT deficiency or OTC deficiency or Ornithine carbamoyltransferase deficiency or ornithine transcarbamylase deficiency).ab,kw,ti.	975
11	(Argininosuccin* Synth* Deficiency or Argininosuccin* Acid Synth* Deficiency or ASS Deficiency or Classic Citrullinemia or CTLN1 or citrullinemia type I or citrullinemia type 1).ab,kw,ti.	167
12	(pyridoxine dependent epilepsy or pyridoxine dependent seizure* or antiquitin deficiency or vitamin b6 dependent seizure* or vitamin b6 responsive epilepsy).af.	372
13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	7524
14	3 and 13	667
15	limit 14 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial))	41

## 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

### Diagram selekcji badań PRISMA – badania wtórne



**Diagram selekcji badań PRISMA – badania pierwotne****11.3. Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ocenianych wskazań wymienione w obowiązującym Obwieszczeniu MZ**

Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
<b>Diazepamum</b>									
Reled, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	181.1, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)	16,09	16,89	20,32	12,45	Padaczka	drgawki inne niż określone w ChPL	ryczałt	11,07
Reled, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml		18,58	19,51	24,90	24,90			ryczałt	3,20

#### 11.4. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
<b>Badania wtórne</b>		
1	Alfadhel M, et al. Drug treatment of inborn errors of metabolism: a systematic review. Arch Dis Child 2013;98:454-461	Brak metaanalizy
<b>Badania pierwotne</b>		
1	Arakawa K, et al. Abnormal Myocardial Energy-Production State in Mitochondrial Cardiomyopathy and Acute Response to L-Arginine Infusion. C-11 Acetate Kinetics Revealed by Positron Emission Tomography. Circ J 2010; 74:2702-11.	Niewłaściwa populacja
2	El-Hattab, et al. Restoration of impaired nitric oxide production in MELAS syndrome with citrulline and arginine supplementation. Mol Genet Metab 2012; 105(4):607-14.	Punkty końcowe nieistotne klinicznie.
3	Gilbert-Dussardier B, et al. A novel arginine (245) to glutamine change in exon 8 of the ornithine carbamoyl transferase gene in two unrelated children presenting with late onset deficiency and showing the same enzymatic pattern. Hum Mol Genet 1994; 3(5):831-2.	Studium 2 przypadków
4	Hackett A, et al. n of 1 trial for an ornithine transcarbamylase deficiency carrier. Mol Gen Metab 2008; 94:157-61.	Studium przypadku
5	Nagasaka H, et al. Effects of arginine treatment on nutrition, growth and urea cycle function in seven Japanese boys with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. Eur J Pediatr 2006; 165:618-24.	Seria przypadków
6	Naini A, et al. Hypocitrullinemia in patients with MELAS: an insight into the "MELAS paradox". J Neurol Sci 2005; 229-230:187-93.	Brak interwencji
7	Siddiq I, et al. Clinical and radiologic reversal of stroke-like episodes in MELAS with high-dose L-arginine. Neurology 2015; 85:197-8.	Studium przypadku