



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 2/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków
spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD
Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środków
spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:*

- *UCD Trio, proszek, puszka á 400 g,*
- *UCD Anamix Infant, proszek, puszka á 400 g,*
- *UCD Anamix Junior, proszek, puszka á 400 g,*
- *UCD Amino 5, proszek, saszetki,*

*we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej,
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka,
cytrulinemia typu I.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej (ang. ornithine transcarbamylase deficiency, OTC deficiency, OTCD) to wrodzona wada metaboliczna odpowiadająca za niemal połowę dziedzicznych zaburzeń cyklu mocznikowego. Konsekwencją choroby jest hiperamonemia, powodująca m.in. uszkodzenie mózgu. U heterozygotycznych kobiet i mężczyzn z częściowym deficytem OTC objawy mogą pojawić się dopiero w dorosłym życiu, podczas gdy u hemizygotycznych chłopców ostra hiperamonemia pojawia się zwykle już w pierwszym tygodniu życia. Nielezione niemowlęta z ciężką postacią niedoboru OTC mogą zapaść w śpiączkę i mogą potencjalnie rozwinąć wady neurologiczne, takie jak niepełnosprawność intelektualna, opóźnienia rozwojowe i porażenie mózgowie, a nieleczona śpiączka hiperamonemiczna może powodować komplikacje zagrażające życiu. Ryzyko zgonu pacjentów z różnymi zaburzeniami cyklu mocznikowego, u których wystąpiły objawy w wieku noworodkowym wynosi 24%, a w wieku późniejszym 11%. Szacunkowa częstość występowania OTCD to w zależności od źródła 1/14 tys. urodzeń – 1/66 tys.-72 tys. urodzeń.



Aktualne postępowanie lecznicze zaburzeń cyklu mocznikowego składa się z trzech kluczowych elementów: interwencji farmakologicznej – stosowane są tzw. wymiatacze azotu, suplementacji odżywczej aminokwasami L-cytruliny lub L-argininy oraz diety niskobiałkowej, która balansuje ograniczenie azotu i zapotrzebowanie organizmu na składniki odżywcze.

Deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu syntazy karbamylofosforanu 1, odpowiadającego za przekształcenie amoniaku do fosforanu karbamoilu w pierwszym etapie cyklu mocznikowego. Objawy kliniczne i ich nasilenie są zróżnicowane, obejmują między innymi: słabe odżywienie, wymioty, postępujący brak energii, drażliwość, apatię, powikłania oddechowe i drgawki. Częstość występowania CPS1D to od 1/800 tys. urodzeń (w Japonii) do 1 na 150-200 tys. urodzeń (według portalu rarediseases.org). Ryzyko zgonu u pacjentów chorujących na CPS1D wynosi 42% i jest najwyższe spośród chorób związanych z zaburzeniami cyklu mocznikowego.

Terapia polega na zmniejszaniu stężenia amoniaku w osoczu, zapobieganiu tworzeniu się nadmiaru amoniaku i zmniejszaniu ilości azotu w diecie przy jednoczesnym dostarczaniu wystarczającej ilości do wzrostu. Zmniejszenie stężenia amoniaku w osoczu odbywa się za pomocą dializy i dostępnych jest kilka różnych metod, w tym stosowanie tzw. wymiataczy azotu (fenylooctan sodu, benzoesan sodu, fenylomaślan). Ograniczenia dietetyczne u osób z CPS1D mają na celu ograniczenie spożycia białka. Dzieci z CPS1D stosują dietę niskobiałkową, wysokokaloryczną, uzupełnioną w niezbędne aminokwasy.

Lizynuryczna nietolerancja białka (LPI) jest rzadką chorobą metaboliczną spowodowaną dysfunkcją wynikającą z nieprawidłowości funkcjonalnych transportera aminokwasów γ -LAT-1, białka transportowego aminokwasów dwuzasadowych (lizyny, argininy i ornityny). Charakteryzuje się nietolerancją pokarmu bogatego w białko z wtórnym zaburzeniem cyklu mocznikowego. Objawy kliniczne i ich nasilenie są zróżnicowane: nudności i/lub wymioty po posiłku bogatym w białko, epizody skrajnego zmęczenia (letarg) lub śpiączki, opóźnienie wzrostu skutkujące niskim wzrostem, osłabienie mięśni, spadek odporności, deformacje kości, zmiany w płucach i nerkach. Noguchi 2019 podaje, że dotychczas zareportowano około 200 pacjentów chorujących na lizynuryczną nietolerancję białka. Pacjenci pochodzą głównie z Finlandii (zapadalność 1/ 50 tys.), jak również z Włoch i Japonii (ok. 40-45 przypadków). Raportowano również pojedyncze przypadki na całym świecie.

W leczeniu przewlekłym kluczowe jest przestrzeganie diety ograniczającej podaż białka i zapewniającej właściwą kaloryczność. Podaż białka można zwiększyć poprzez przyjmowanie cytruliny. Często istnieje konieczność suplementacji witaminy D, wapnia, cynku i żelaza. Ponadto stosuje się leki zapobiegające gromadzeniu się azotu i amoniaku we krwi.

Cytrulinemia typu I, znana również jako niedobór syntetazy arginobursztynianu (ang. arginosuccinate synthetase deficiency), jest rzadką chorobą genetyczną spowodowaną niedoborem syntetazy argininobursztynianu, enzymu biorącego udział w wydalaniu nadmiaru azotu z organizmu. Jest autosomalnym recesywnie dziedzicznym zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego i detoksykacji amoniaku charakteryzującym się podwyższonym stężeniem cytruliny i amoniaku w surowicy. Obraz kliniczny cytrulinemii typu I jest niejednorodny, od ciężkiej postaci noworodkowej (źle rokującej), do bezobjawowego. Objawy i ich nasilenie zależą od ciężkości przebiegu i obejmują: noworodkową encefalopatię hiperamonemiczną z letargiem, napady padaczkowe i śpiączkę; zaburzenia czynności wątroby we wszystkich grupach wiekowych; epizody hiperamonemii i objawy neuropsychiatryczne u dzieci lub dorosłych. Choroba występuje z częstością 1-9/100 000.

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. Należy pamiętać o ograniczeniu białka w diecie przy zachowaniu wysokiej liczby kalorii w postaci stężonej glukozy i lipidów oraz suplementacji niezbędnych aminokwasów.

Rokowanie w ciężkich przypadkach cytrulinemii typu I jest niekorzystne, w pozostałych przypadkach zależne od wdrożonego leczenia. U większości pacjentów rozwija się upośledzenie funkcji poznawczych.

We wszystkich hiperamonemiach, w najcięższych przypadkach stosuje się przeszczepienie wątroby, co jednak nie usuwa wszystkich zaburzeń metabolicznych i jest obarczone wysoką śmiertelnością.

Środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 są zarejestrowane do postępowania dietetycznego wyłącznie u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego i innymi zaburzeniami, w przypadku których wskazane jest stosowanie aminokwasów. Powyższe preparaty przeznaczone są dla różnych grup wiekowych. Stanowią mieszankę aminokwasów egzogennych (uzupełnioną aminokwasami rozgałęzionymi i tryptofanem), węglowodanów, lipidów, witamin, minerałów i pierwiastków śladowych

Dowody naukowe

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania: Molema 2019 i Adam 2013. Oba były badaniami retrospektywnymi, obserwacyjnymi. Oceniana interwencja nie była jednorodna, pacjenci stosowali różne mieszanki aminokwasów opracowanych dla pacjentów z zaburzeniami cyklu

mocznikowego. Żadne z badań nie odnosiło się do zastosowania mieszanek aminokwasów w leczeniu lizynurycznej nietolerancji białka.

Zdaniem autorów badania Molema 2019, dzięki suplementacji mieszanek aminokwasowych, całkowita ilość białka przepisywana pacjentom była zgodna z wytycznymi. Autorzy badania na tej podstawie sugerują, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym okresie choroby.

Badanie Adam 2013 nie zbierało danych dotyczących wyników zdrowotnych pacjentów, a jego celem było jedynie opisanie i porównanie postępowania dietetycznego w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach. Wykazało ono, że suplementacja egzogennych aminokwasów w przebiegu cytrulinemii, OTCD i CPS1D jest powszechnie stosowana praktyką w krajach europejskich.

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (Haberle 2012/2019 - europejskie), (PCRRT 2020 – międzynarodowe), suplementacja egzogennych aminokwasów jest kluczowa gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne spożycie egzogennych aminokwasów z naturalnej żywności i suplementów. Jeśli egzogenne aminokwasy są konieczne, rozsądnym podejściem jest zapewnienie od 20% od 30% całkowitego spożycia białka.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ oraz na podstawie szacunku ekspertów klinicznych refundacja w omawianych wskazaniach może dotyczyć kilkunastu osób w Polsce. Z uwagi na fakt, że dzienna dawka produktów UCD nie została ustalona, a postępowanie dietetyczne, w każdym z ocenianych wskazań jest indywidualne, jak również dawkowanie poszczególnych produktów UCD jest różne, nie jest możliwe wskazanie prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Uwzględniając jednak małą populację docelową, refundacja w ramach importu docelowego nie powinna stanowić poważnego obciążenia dla płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

Zgodnie z bardzo ograniczonymi dowodami naukowymi oraz wytycznymi klinicznymi oraz stanowiskiem ekspertów stosowanie w postępowaniu dietetycznym u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami cyklu mocznikowego mieszanek aminokwasów egzogennych jest kluczowe, gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne spożycie egzogennych aminokwasów z naturalnej żywności i może przynosić korzyść w stabilnym okresie choroby.

Prognozowana populacja obejmuje kilkanaście osób, co nie powinno stanowić nadmiernego obciążenia dla płatnika publicznego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4311.20.2020 „UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoyazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I”, data ukończenia: 31 grudnia 2020 r.