



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 3/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Citrulline
we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy)
ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1),
lizynuryczna nietolerancja białka

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L -Citrulline, proszek, saszetka á 1000 mg we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka.

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.

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.

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. Nie udało się odnaleźć dokładniejszych danych dotyczących przeżywalności pacjentów chorujących na LPI.

Wszyscy pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego doświadczają objawów hiperamonemii. Poszczególne choroby można do pewnego stopnia rozróżnić na podstawie analizy aminokwasów we krwi i w moczu, ale do pełnej diagnostyki różnicującej wykorzystuje się badania genetyczne.

W leczeniu powyższych chorób stosuje się suplementację aminokwasami L-cytruliny lub L-argininy, obok diety niskobiałkowej, farmakoterapii, a niekiedy również hemodializ. W najcięższych przypadkach stosuje się również przeszczepienie wątroby.

Dowody naukowe

Do analizy włączono 3 badania dotyczące skuteczności L-cytruliny w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego: prospektywne, jednośrodkowe Rajantie 1980 dotyczące pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka, oraz 2 wielośrodkowe badania retrospektywne: Tanaka 2017 oraz Molema 2019 dotyczące pacjentów m.in. z deficytem transkarbamyazy ornitynowej oraz z deficytem syntazy karbamylofosforanu.

Wyniki badania Rajantie 1980 wskazują, że L-cytrulina stosowana u pacjentów z LPI, w porównaniu do okresu stosowania L-argininy, wykazała pozytywny wpływ na ogólne samopoczucie i wydolność fizyczną, zmniejszenie awersji do białka, uzyskanie normy wiekowej dla wzrostu, poprawę stanu włosów. Suplementacja L-cytruliną w porównaniu do wyników po stosowaniu L-argininy

poprawiła wyniki dotyczące stężenia aminokwasów w osoczu: lizyny, waliny i 1/2-cystyny. Wydalanie argininy, ornityny, cytruliny, lizyny i 1/2-cystyny w moczu istotnie statystycznie wzrosło w porównaniu z poprzednimi podwyższonymi poziomami podczas terapii arginina. Zmniejszyła się istotnie acyduria orotowa. Zaobserwowano istotny wzrost stężenia hemoglobiny we krwi, albuminy w osoczu oraz C3 (trzecia frakcja dopełniacza). U części pacjentów ustąpiły zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie.

W badaniu Tanaka 2017 zastosowanie L-cytruliny u pacjentów z OTC-D oraz CPS1-D spowodowało istotny statystycznie wzrost stężenia cytruliny i argininy w osoczu oraz miało pozytywny wpływ na masę ciała pacjentów, stężenie amoniaku i dzienne spożycie białka, a także zmniejszenie dawki L-argininy.

W badaniu Molema 2019 pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (OTC-D, CPS1-D, zespół HHH), którzy otrzymywali suplementację L-cytruliną, mieli istotnie wyższe stężenie L-argininy w osoczu niż osoby, którym przepisano tylko L-argininę oraz niż osoby bez suplementacji. Wskazuje to na przewagę L-cytruliny nad L-argininą w zakresie podwyższania stężenia L-argininy w osoczu, co wynika z wyższej biodostępności L-cytruliny.

Odnaleziono kilka wytycznych klinicznych, które odnoszą się do możliwości zastosowania L-cytruliny w zaburzeniach cyklu mocznikowego. W rekomendacjach BIMDG 2012 oraz Haberle 2012/2019 wskazano, że cytrulina może być zastosowana w OCTD i CPSD zamiast argininy. W rekomendacjach BIMDG z 2012 r. i z 2017 r. wskazano również, że cytrulina jest używana w przypadku lizynurycznej nietolerancji białka (LPI).

Eksperci kliniczni również wskazują na zasadność stosowania i refundacji cytruliny w przedmiotowych wskazaniach. Ograniczeniem jest wyższa cena i brak postaci dożylniej.

Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-cytruliny w omawianych wskazaniach. Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla cytruliny, które najczęściej związane były z pogorszeniem wyników badań diagnostycznych (30), z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (25) oraz z zaburzeniami skórnymi i tkanki podskórnej (22). Z informacji zawartych w ulotce produktu Vitaflo Citrulline 200 i Vitaflo Citrulline 1000 wynika, że może on być stosowany po ukończeniu 1 roku życia. Produkt L-Citrulline (L-cytrulina) nie został zarejestrowany jako lek przez EMA na terenie Unii Europejskiej, ale jest dostępny w niektórych krajach jako środek dietetyczny specjalnego przeznaczenia medycznego (w Polsce nie jest dostępny w sprzedaży). Na terenie Stanów Zjednoczonych w lipcu 2020 r. Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) przeniosła L-cytrulinę z listy substancji aktywnych dopuszczonych do produkcji leków, dla których nie ma dowodów

naukowych (kategoria 3.) na listę substancji aktywnych dopuszczonych do produkcji leków będących w trakcie oceny (kategoria 1.).

Problem ekonomiczny

Preparaty L-cytruliny są znacznie droższe niż preparaty L-argininy, dlatego ich cena może stanowić barierę dostępu dla pojedynczego pacjenta. Zgodnie z informacjami z MZ w 2019 r. L-Citrulline sfinansowano w ramach importu docelowego dla 7 pacjentów z deficytem transkarbamyłazy ornitynowej, dla 1 pacjenta z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 oraz dla 2 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka.

Na podstawie powyższych danych oraz szacunku ekspertów klinicznych refundacja w omawianych wskazaniach może dotyczyć kilkunastu osób w Polsce, co nie powinno stanowić poważnego obciążenia dla płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi suplementacja preparatami L-cytruliny niesie korzyści w rozpatrywanych wskazaniach obejmujących wrodzone zaburzenia cyklu moczniowego, zmniejszając częstość objawów i ryzyko ciężkich powikłań. 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.4311.19.2020 „L -Citrulline we wskazaniu: deficyt transkarbamyłazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka”, data ukończenia: 31 grudnia 2020 r.