



Rekomendacja nr 21/2022

z dnia 14 marca 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego: Arginine Veyron (arginine hydrochloride)
we wskazaniach: zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt
transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka
(drgawki pirydoksynozależne), lizynuryczna nietolerancja białka**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: Arginine Veyron (arginine hydrochloride) we wskazaniach: zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki pirydoksynozależne), lizynuryczna nietolerancja białka.

Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji z dnia 22 czerwca 2018 roku nr 62/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu 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.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dwa doniesienia niskiej wiarygodności (opis serii przypadków, opis przypadku) dla wskazań: lizynuryczna nietolerancja białka oraz drgawki pirydoksynozależne. Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych, spełniających kryteria włączenia do oceny zaburzeń cyklu mocznikowego tj. deficytu transkarbamoilazy ornityny (OTC) i cytrulinemii typu I.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (europejskimi i światowymi) omawiana substancja jest wskazywana jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu ww. schorzeń.

Uwzględniono ponadto, że zgodnie otrzymanymi danymi dotyczącymi wielkości refundacji wnioskowanej technologii, lek Arginine Veyron znajduje zastosowanie w niewielkiej grupie



chorych, przez co dalsze finansowanie produktu, w ramach importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego (wg otrzymanych danych, w latach 2020-2021 r. produkt został sprowadzony dla dziewięciu pacjentów, a łączna wartość refundacji wynosiła ok. 45 tys. zł).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Arginine Veyron (arginine hydrochloride), syrop á 3 g/15 ml, opakowanie 250 ml

we wskazaniach:

- zaburzenia cyklu mocznikowego
 - deficyt transkarbamoylasy ornityny (OTC),
 - cytrulinemia typu I,
- padaczka (drgawki pirydoksynozależne),
- lizynuryczna nietolerancja białka,

na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoylasy ornityny OTC

Deficyt OTC, inaczej hiperamonemia typu II, to choroba genetyczna spowodowana przez niedobór transkarbamoylasy ornityny (OTC), tj. enzymu wiążącego karbamoylofosforan 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. Choroba może ujawniać się także w późniejszych okresach życia u heterozygot płci żeńskiej.

Zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I

Cytrulinemia typu I jest hiperamonemią wynikającą 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. Choroba występuje z częstością 1-9/100 000.

Drgawki pirydoksynozależne

Padaczka pirydoksynozależna (ang. Pyridoxine-Dependent Epilepsy, PDE) jest 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 neuroprzekaźników. Choroba charakteryzuje się napadami opornymi na klasyczne leki przeciwpadaczkowe, wrażliwymi na farmakologiczne dawki witaminy B6. Następstwem może być niepełnosprawność umysłowa i opóźniony rozwój dziecka. Padaczka

pirydoksynozależna występuje z częstością 1/20 000 do 1/783 000 urodzeń. Do 2015 r. opisano ponad 200 przypadków tej choroby.

Lizynuryczna nietolerancja białka

Jest to rzadka choroba metaboliczna, dziedziczona autosomalnie recesywnie, spowodowana dysfunkcją transportera aminokwasów γ -LAT-1, białka transportowego aminokwasów dwuzasadowych (lizyny, argininy i ornityny). Charakteryzuje się ona nietolerancją pokarmu bogatego w białko z wtórnym zaburzeniem cyklu mocznikowego. Zgodnie z danymi Orphanet choroba występuje głównie we Włoszech i Finlandii, gdzie rozpowszechnienie wynosi 1/60 000.

Alternatywna technologia medyczna

Według wytycznych w ocenianych wskazaniach stosuje się odpowiednie leczenie dietetyczne oraz suplementację (aminokwasów, witamin i minerałów), w tym suplementy zawierające argininę, cytrulinę lub ornitynę. W postępowaniu terapeutycznym poszczególnych zaburzeń cyklu mocznikowego wymieniane są również benzoesan sodu i fenylomaślanu sodu. Natomiast w przypadku padaczki pirydoksynozależnej (oprócz argininy) wskazuje się na suplementację pirydoksyny.

Inny produkt sprowadzany w ramach importu docelowego w jednym z analizowanych wskazań (tj. w deficycie OTC) to Arginine 2000.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Arginine Veyron nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce. Informacje o ocenianej technologii medycznej przedstawiono na podstawie podsumowania charakterystyki produktu Arginine Veyron zarejestrowanego we Francji (fr. Résumé des Caractéristiques du Produit, RCP).

Zgodnie z RCP Arginine Veyron, substancja czynna chlorowodorek argininy, w przypadku wrodzonych zaburzeń cyklu mocznikowego, umożliwia detoksykację i eliminację amoniaku w postaci cytruliny lub kwasu argininobursztynowego.

Wskazania rejestracyjne leku Arginine Veyron obejmują:

- uzupełniające leczenie zaburzeń dyspeptycznych;
- leczenie wspomagające astenii funkcjonalnej;
- wrodzoną hiperamonemię w deficycie cyklu mocznikowego.

Dawkowanie jest uzależnione od wieku i rodzaju schorzenia.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia w odniesieniu do dwóch wskazań uprzednio ocenianych (tj. deficyt OTC, cytrulinemia typu I).

Skuteczność argininy w leczeniu pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka oceniono na podstawie jednego retrospektywnego badania obejmującego 20 pacjentów pediatrycznych z tym schorzeniem. (Simell 1975).

Uwzględniono ponadto jeden opis przypadku pacjentki z drgawkami pirydoksynozależnymi leczonej terapią z zastosowaniem pirydoksyny, diety z ograniczeniem lizyny oraz suplementacji arginina (Minet 2020).

Skuteczność kliniczna

Simell 1975

Wzrost i masa 20 dzieci (wiek 1-8 lat) były prawidłowe w okresie karmienia piersią, po czym uległy spowolnieniu. U pacjentów po teście obciążenia alaniną wprowadzono do diety 0,3 – 0,5 litra mleka, niewielką porcję mięsa i inne produkty proteinowe oraz 1 lub 2 tabletki 0,5 g argininy. Powyższe zmiany doprowadziły do normalizacji wzrostu i stanu fizycznego u 2 pacjentów i przyspieszenia wzrostu u kolejnych 2 pacjentów. U pozostałych pacjentów nie zaobserwowano zmian w tym zakresie. U większości pacjentów utrzymała się awersja do białkowych produktów. W przypadku dwójki dzieci, u których udało się utrzymać zalecenia żywieniowe i suplementację, awersja do produktów białkowych stopniowo zniknęła. U dzieci nie odnotowano nietolerancji na dietę oraz stwierdzono prawidłowy poziom inteligencji.

Minet 2020

Pierwsze napady pojawiły się u pacjentki po ukończeniu 2 mies. życia, natomiast diagnozę drgawek pirydoksynozależnych postawiono w 8. mies. życia. Włączono leczenie z zastosowaniem witamin (B1, B6, B9, B12), L-karnityny i fosforanu pirydoksalu oraz zastosowano dietę ketogeniczną. Poprawa neurologiczna była powolna, z utrzymującą się hipotonią, postępującym pojawianiem się umiejętności motorycznych i lepszym kontaktem wzrokowym, ale bez umiejętności mówienia. W 17. mies. życia włączono dietę eliminacyjną z wykorzystaniem mieszanki bez zawartości lizyny. Po dodaniu suplementacji arginina (150 mg/ kg/ dzień) odnotowano poprawę w zakresie samodzielnego siedzenia, próby mowy (w wieku 18 mies.) oraz próby samodzielnego stania (w 21. mies. życia) W ocenie opiekunów odnotowano dużą poprawę w zakresie rozwoju. Podczas potrójnej terapii wykazano kontrolę drgawek z wyjątkiem jednego epizodu, który wystąpił podczas choroby przebiegającej z gorączką. Podczas wizyty kontrolnej w wieku 4 lat i 8 mies. ocena zdolności poznawczych skalą WPPSI-IV (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*) wykazała niewielkie opóźnienie poznawcze.

Bezpieczeństwo

Informacje na podstawie ChPL Arginine Veyron

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku:

- 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).

Ograniczenia analizy

Nie odnaleziono badań dotyczących wszystkich ocenianych wskaźników, tym samym nie przedstawiono dowodów klinicznych odnoszących się do stosowania argininy w cytrulinemii typu I i deficycie transkarbamoilazy ornityny (OTC).

Z kolei odnalezione doniesienia dla pozostałych wskaźników obejmują dowody niższego poziomu wiarygodności tj. jedynie serię przypadków i opis przypadku.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Jak wynika z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia cena 1 opakowania produktu leczniczego Arginine Veyron wynosi 60,00 PLN netto. W latach 2020-2021 sprowadzono łącznie 747 opakowań produktu dla 9 pacjentów.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wydatki NFZ w latach 2020-2021 związane z refundacją leku Arginine Veyron wyniosły odpowiednio:

- we wskazaniu deficyt OTC: 27 360 zł;
- we wskazaniu cytrulinemia typu I: 4 320 zł;
- we wskazaniu padaczka (drgawki pirydoksynozależne): 6 720 zł;
- we wskazaniu lizynuryczna nietolerancja białka: 6 420 zł.

łącznie wydatki te wyniosły 44 820 zł (747 opakowań).

We wskazaniu deficyt OTC w ww. okresie sprowadzono również 210 opakowań produktu Arginine 2000 za łącznie 155 232 zł (cena opakowania jednostkowego 739,20 zł).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 wytycznych postępowania medycznego, w tym 4 dotyczące zaburzeń cyklu mocznikowego: Raina 2020, aktualizację wytycznych Haberle 2012 z 2019 r., BIMDG 2018, AWMF 2018, 1 dokument odnoszący się odrębnie do lizynurycznej nietolerancji białka – BIMDG 2017B i 1 dotyczący drgawek pirydoksynozależnych – Coughlin 2020.

Uwzględniono ponadto dwa dokumenty brytyjskiego NHS: jeden dotyczący leczenia nagłych przypadków pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu (NHS 2019a) oraz drugi dotyczący postępowania dietetycznego u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (NHS 2019b).

Zgodnie z rekomendacjami: Raina 2020, Haberle 2012/2019, BIMDG 2018, AWMF 2018 postępowanie terapeutyczne w poszczególnych zaburzeniach cyklu mocznikowego (deficycie OTC i cytrulinemii typu I) i powodowanej przez nie hiperamonemii polega na stosowaniu: benzoesu sodu i fenyloalanu sodu oraz produktów cyklu mocznikowego (L-argininy lub L-cytruliny). Podawanie argininy i/lub cytruliny ma na celu maksymalizację wydalania amoniaku w cyklu mocznikowym.

W wytycznych odnoszących się do lizynurycznej nietolerancji białka – BIMDG 2017B wskazano na zastosowanie cytruliny. Natomiast w wytycznych AWMF 2018 podkreślono, że nie ma badań porównujących skuteczność cytruliny i argininy, w związku z czym wybór aminokwasu zależy od dostępności i kosztów.

W przypadku padaczki pirydoksynozależnej wytyczne Coughlin 2020 zalecają suplementację pirydoksyny, ograniczenie spożycia lizyny, a także suplementację argininy.

W dokumencie NHS 2019a wskazano, że u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu niewiadomego pochodzenia lub u noworodków i dzieci z OTC, należy stosować argininę w infuzji w dawce 150 mg/kg/dzień. W zaleceniach NHS 2019b wskazano, że zaburzenia cyklu mocznikowego wymagają odpowiedniego leczenia dietetycznego (dostosowanie ilości białka w diecie) oraz suplementacji (aminokwasów, witamin i minerałów), wskazano też, że suplementy zawierające argininę, cytrulinę lub ornitynę są często przepisywane pacjentom w zależności od rodzaju zaburzenia cyklu mocznikowego w celu zmniejszenia gromadzenia się toksycznych produktów metabolizmu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2403.2021.1.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Arginine Veyron (arginine hydrochloride) we wskazaniach: zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki pirydoksynozależne), lizynuryczna nietolerancja białka, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 20/2022 z dnia 7 marca 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Arginine Veyron (arginine hydrochloride) we wskazaniach: zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki pirydoksynozależne), lizynuryczna nietolerancja białka.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2022 z dnia 7 marca 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Arginine Veyron (arginine hydrochloride) we wskazaniach: zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki pirydoksynozależne), lizynuryczna nietolerancja białka.
2. Raport nr OT.4211.41.2021 dotyczący produktu leczniczego: Arginine Veyron (arginine hydrochloride) we wskazaniach: zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki pirydoksynozależne), lizynuryczna nietolerancja białka.