



Rekomendacja nr 113/2024

z dnia 31 października 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktów Citrulline 200, Citrulline 1000, L-Citrulline
we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt
syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów Citrulline 200, Citrulline 1000, L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt L-Citrulline był przedmiotem oceny Agencji i uzyskał pozytywną rekomendację wydaną w 2021 r. dla wskazań: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.

W analizie klinicznej, będącej aktualizacją poprzedniego opracowania (raport OT.4311.19.2020), uwzględniono sześć nowych publikacji, w tym trzy badania retrospektywne oceniające wpływ suplementacji cytruliną na wyniki zdrowotne pacjentów z deficytem transkarbamyazy ornitynowej i deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 oraz trzy opisy przypadków pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka. Wskazano na znaczenie suplementacji cytruliną w leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (Imbard 2023). Nie potwierdzono natomiast korzyści ze stosowania cytruliny u pacjentów po przeszczepieniu wątroby (Posset 2023, Aldrian 2024). Z kolei opisy przypadków pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka sugerują, że suplementacja m.in. cytruliną prowadziła do poprawy w zakresie objawów choroby (Wang 2024, Akyol 2022, Olgac 2020).

Uwzględniono również, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi rekomendowane jest zastosowanie L-cytruliny w zaburzeniach cyklu mocznikowego. W rekomendacjach wskazano, że L-cytrulina może być zastosowana zamiast argininy w deficycie transkarbamyazy ornitynowej i deficycie syntazy karbamylofosforanu 1 oraz jest używana w przypadku lizynurycznej nietolerancji białka.

Biorąc pod uwagę otrzymane od Ministra Zdrowia dane dotyczące importu omawianych technologii szacuje się, że wielkość populacji docelowej będzie kształtowała się na poziomie

kilkunastu pacjentów rocznie. W związku z powyższym, szacowany łączny wpływ na budżet związany z finansowaniem produktów zawierających cytrulinę w ocenianych wskazaniach wyniesie ok. 283 tys. zł.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów Citrulline 200, Citrulline 1000, L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.

Problem zdrowotny

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

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

Deficyt syntazy 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. Nie obserwuje się kwasu orotowego w moczu, co odróżnia CPS1D od większości zaburzeń cyklu mocznikowego.

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

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

Objawy kliniczne i ich nasilenie są zróżnicowane. Wśród objawów pojawiają się m.in.: nudności i/lub wymioty po posiłku bogatym w białko, epizody skrajnego zmęczenia (letarg) lub śpiączki, opóźnienie wzrostu skutkujące niskim wzrostem, osłabienie mięśni, spadek odporności, deformacje kości, zmiany w płucach i nerkach.

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

Alternatywna technologia medyczna

W ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach, w 2023 roku, sprowadzono także inne produkty lecznicze i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Arginine, Arginine 2000, Veyron, FruitiVits, UCD Amino 5, UCD Anamix Junior, UCD Anamix Infant, Isoleucine, Milupa Basic-P, EAA Vitaf lo, EAA Supplement 50, L-Lysine, SOS 25.

Opis wnioskowanego świadczenia

Citrulline 200, Citrulline 1000 i L-Citrulline należą do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i są wskazane do stosowania pod nadzorem lekarza:

- do leczenia dietetycznego wrodzonych wad błędów metabolizmu aminokwasów (Citrulline 200, Citrulline 1000),
- jako suplement w dietetycznym leczeniu schorzeń wymagających dodatkowej L-cytruliny, np. niedoboru transkarbamyazy ornitynowej, niedoboru deficytu syntazy karbamylofosforanu 1 (L-Citrulline).

Produkty nadają się do stosowania od urodzenia.

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

Wnioskowane wskazania są zgodne z przeznaczeniem produktów.

Produkt L-Citrulline był przedmiotem oceny Agencji w 2021 roku i uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (3/2021).

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 analizie klinicznej, będącej aktualizacją poprzedniego opracowania (raport OT.4311.19.2020), uwzględniono sześć nowych publikacji, w tym trzy badania retrospektywne oceniające wpływ suplementacji cytruliną na wyniki zdrowotne pacjentów z deficytem transkarbamyazy ornitynowej i deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 (Imbard 2023, Posset 2023, Aldrian 2024) oraz trzy opisy przypadków pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka (Wang 2024, Akyol 2022, Olgac 2020).

Poprzednią ocenę produktu L-Citrulline przeprowadzono w oparciu o trzy badania retrospektywne (szczegóły w rekomendacji nr 3/2021).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Imbard 2023

Autorzy badania wskazali na znaczenie suplementacji cytruliną, w monoterapii lub w połączeniu z arginina, w leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.

Aldrian 2024, Posset 2023

U pacjentów z deficytem transkarbamyazy ornitynowej lub deficytem syntazy karbamylofosforanu 1, którzy przeszli przeszczepienie wątroby substytucja cytruliny w porównaniu z jej brakiem nie powodowała znacznej różnicy w mierzonych stężeniach cytruliny w osoczu i nie wpływała na przebieg kliniczny choroby (Aldrian 2024).

U pacjentów z ciężkimi fenotypami zaburzeń cyklu mocznikowego, którzy przeszli przeszczepienie wątroby uzyskane wyniki nie wskazywały na korzyści z suplementowania L- cytruliny/argininy w porównaniu do braku suplementacji (Posset 2023).

Wang 2024, Olgac 2020, Akyol 2022

Opisy przypadków pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka wskazują, że suplementacja m.in. cytruliną prowadziła do poprawy w zakresie objawów.

Ulotka L-Citrulline, Citrulline 200/ Citrulline 1000

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

Ograniczenia analizy

Brak jest dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej technologii. Do oceny włączono badania retrospektywne i opisy przypadków.

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 190 380 PLN/QALY.

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, szacowane ceny poszczególnych produktów za 1 opakowanie wynoszą:

- Citrulline 200, saszetki 4 g, 30 saszetek – 432,11 zł,
- Citrulline 1000, saszetki 4 g, 30 saszetek – 420,99 zł,
- L-Citrulline proszek, puszkę 100 g – 1 092,56 zł.

Szacowany średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta (w zależności od wskazania) wynosi ok.:

- 43,2 tys. zł. – deficyt syntazy karbamylofosforanu 1,
- 18,3 tys. zł. – deficyt transkarbamyłazy ornitynowej,

- 15,2 tys. zł. – lizynuryczna nietolerancją białka.

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. 2024 r., poz. 930 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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2023 r. w ramach importu docelowego zrefundowano 598 opakowań śsspz Citrulline 200, Citrulline 1000, L-Citrulline, w tym:

- 294 opakowania śsspz Citrulline 1000 (po 30 saşetek kaźde) dla 3 pacjentów z deficytem syntazy karbamylfosforanu 1,
- 259 opakowań śsspz Citrulline 1000 (po 30 saşetek kaźde) dla 8 pacjentów i 18 opakowań Citrulline 200 (po 30 saşetek kaźde) dla 2 pacjentów z deficytem transkarbamylazy ornitynowej,
- 27 opakowań L-Citrulline dla 2 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka.

Szacowany roczny koszt leczenia całej populacji chorych (N=15) ponoszony przez płatnika wyniesie ok. 283 tys. zł.

Należy wziąć pod uwagę niepewność danych związanych z rzeczywistym dawkowaniem i kosztami sprowadzanych produktów zawierających cytrulinę oraz liczebnością chorych w kolejnych latach.

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

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

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

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.395.2024.2.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów Citrulline 200, Citrulline 1000, L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 109/2024 z dnia 14 października 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Citrulline 200, Citrulline 1000 oraz L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.15.2024 Citrulline 200, Citrulline 1000 oraz L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2024 z dnia 14 października 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Citrulline 200, Citrulline 1000 oraz L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka