



Rekomendacja nr 89/2025

z dnia 10 lipca 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Arginine 2000 AA Supplement we wskazaniach: deficyt transkarbamyłazy ornitynowej (deficyt OTC), lizynuryczna nietolerancja białka, zespół niedoboru kreatyny

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Arginine 2000 AA Supplement we wskazaniach: deficyt transkarbamyłazy ornitynowej (deficyt OTC), lizynuryczna nietolerancja białka, zespół niedoboru kreatyny.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest środek spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śssp) Arginine 2000 AA Supplement we wskazaniach: deficyt transkarbamyłazy ornitynowej (deficyt OTC) lizynuryczna nietolerancja białka, zespół niedoboru kreatyny. Oceniany śssp nie był dotychczas oceniany, natomiast inne preparaty argininy były wcześniej oceniane przez Agencję w ramach importu docelowego. W 2022 r. wydano pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Arginine Veyron, obejmującego dwa z aktualnie wnioskowanych wskazań tj. deficyt transkarbamyłazy ornitynowej (deficyt OTC) oraz, lizynuryczna nietolerancja białka.

Odnalezione dokumenty wytycznych klinicznych, w których opisano postępowanie lecznicze, zalecają stosowanie argininy w leczeniu deficytu transkarbamyłazy ornitynowej (deficyt OTC) lizynurycznej nietolerancja białka oraz zespołu niedoboru kreatyny.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych zidentyfikowano 2 badania retrospektywne oraz przegląd systematyczny z opisem serii przypadków, które wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania argininy w ocenianych wskazaniach.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu Arginine 2000 AA Supplement.

Szacunkowe roczne obciążenie z tytułu wydawania zgód na refundację produktów Arginine 2000 AA Supplement sprowadzanego z zagranicy w trybie importu docelowego wyniosłoby od 242 950 zł w wariantcie minimalnym, do 1 943 600 zł w wariantcie maksymalnym.

Mając na uwadze powyższe oraz uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Arginine 2000AA Supplement, proszek, saszetki 4 g; we wskazaniu: deficyt transkarbamyłazy ornitynowej (deficyt OTC); lizynuryczna nietolerancja białka; zespół niedoboru kreatyny, 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.).

Problem zdrowotny

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.

Lizynuryczna nietolerancja białka

Jest to rzadka choroba metaboliczna, dziedziczona autosomalnie recesywnie, spowodowana dysfunkcją transportera aminokwasów y+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.

Zespół niedoboru kreatyny

Do grupy schorzeń wynikających z zaburzeń biosyntezy i transportu kreatyny zaliczane są 3 jednostki chorobowe: deficyt metylotransferazy guanidynooctanu (GAMT), deficyt amidotransferazy arginina – glicyna (AGAT) oraz deficyt transportera kreatyny (CRTR). Wymienione zaburzenia metaboliczne prowadzą do niedoboru kreatyny w mózgu.

Częstość występowania zaburzeń syntezy kreatyny nie jest znana. Rozpowszechnienie niepełnosprawności intelektualnej w populacji ogólnej szacuje się na około 1%. CRTR może być drugą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności intelektualnej związanej z chromosomem X. Rozpowszechnienie CRTR ocenia się na 0,4–1,4% wśród mężczyzn z niepełnosprawnością intelektualną oraz na około 2,1% wśród mężczyzn z niepełnosprawnością intelektualną sprzężoną z chromosomem X.

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 (m.in. deficycie OTC) wymieniane są również benzoesan sodu i fenylomaślanu sodu. Natomiast w przypadku padaczki pirydoksynozależnej (oprócz argininy) wskazuje się na suplementację pirydoksyny.

W przypadku chorób GAMT i AGAT stosuje się suplementację kreatyny. U pacjentów z CRTR również proponuje się suplementację kreatyną oraz aminokwasami: glicyną i argininą.

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Arginine 2000 AA Supplement nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce. Informacje o ocenianej technologii medycznej przedstawiono na podstawie ulotki Arginine 2000 AA Supplement zarejestrowanej w Stanach Zjednoczonych.

Zgodnie z ulotką Arginine 2000 AA Supplement substancją czynną jest arginina. Produkt stosowany jest w leczeniu wrodzonych wad metabolicznych, takich jak zaburzenia cyklu mocznikowego. Dawkowanie jest uzależnione od wieku, masy ciała, stanu zdrowia i rodzaju schorzenia.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono we wskazaniu:

- deficyt transkarbamylazy ornitynowej (deficyt OTC) – retrospektywne badanie kohortowe: Imbard 2023;
- zespół niedoboru kreatyny – przegląd systematyczny z opisem serii przypadków Dunbar 2014.

Nie odnaleziono żadnych dowodów dla wskazania lizynuryczna nietolerancja białka, w związku z tym przedstawiono dowody z badania retrospektywnego Simell 1975.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Deficyt OTC

Imbard 2023

Podczas leczenia cytruliną średnie stężenie argininy w osoczu wzrosło istotnie statystycznie (IS) od początku do końca okresu leczenia (z 67,6 $\mu\text{mol/l}$ do 84,9 $\mu\text{mol/l}$, $P = 0,05$), podczas gdy wzrosty nie były IS w przypadku argininy ($P = 0,76$) lub argininy + cytruliny ($P = 0,60$). Średnie stężenia cytruliny w osoczu pozostawały niskie we wszystkich okresach leczenia. Średnie (SD) stężenia wynosiły 23,2 (12,3) $\mu\text{mol/l}$ w okresach leczenia argininą, 22,3 (17,0) $\mu\text{mol/l}$ w okresach leczenia argininą + cytruliną i 16,5 (8,1) $\mu\text{mol/l}$ w okresach leczenia cytruliną.

Stwierdzono zmniejszenie stężenia glutaminy w osoczu podczas okresów leczenia monoterapią argininą (zmniejszyło się ze średniej [SD] 1053,7 [690,0] do 700,5 [126,3] $\mu\text{mol} / \text{L}$) i monoterapią cytruliną (średnia [SD] 870,2 [273,4] do 719,2 [213,8] $\mu\text{mol} / \text{L}$). Nie zaobserwowano znaczącej zmiany u pacjentów leczonych argininą + cytruliną (ze średniej [SD] 870,2 [435,5] do 917,0 [299,1] $\mu\text{mol/l}$).

Podczas obserwacji u dwóch pacjentów (2,5%) wystąpiły łącznie trzy działania niepożądane związane z argininą lub cytruliną, jeden podczas przyjmowania argininy, a drugi podczas przyjmowania cytruliny. Pacjent otrzymujący argininę miał nudności. U pacjenta otrzymującego cytrulinę wystąpiły bóle brzucha i nudności, co doprowadziło do przerwania leczenia.

Zespół niedoboru kreatyny

Dunbar 2014

Stosowane schematy leczenia były różne u wszystkich 28 pacjentów włączonych do analizy: 2 pacjentów otrzymywało suplementację monohydratem kreatyny; 7 pacjentów otrzymywało L-argininę; 2 pacjentów otrzymywało monohydrat kreatyny i L-argininę; a 17 pacjentów otrzymywało kombinację monohydratu kreatyny, L-argininy i glicyny.

łącznie 10 pacjentów (36%) wykazało kliniczną odpowiedź na leczenie, którą zdefiniowano jako poprawa w następujących dziedzinach: poprawa zdolności intelektualnych ($n=7$), poprawa zachowania ($n=3$), spadek ilości drgawek ($n=4$), duża poprawa funkcji motorycznych ($n=7$).

Lizynuryczna nietolerancja białka

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 zaniknęła. U dzieci nie odnotowano nietolerancji na dietę oraz stwierdzono prawidłowy poziom inteligencji.

Ograniczenia

Odnalezione wyniki badań 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

Zgodnie z informacją ze zlecenia, cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Arginine 2000 AA Supplement wynosi 971,80 zł za 1 opakowanie zbiorcze 30 saszetek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową.

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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.).

Nie dotyczy.

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

Wg danych Ministerstwa Zdrowia z 2024 r. w ramach importu docelowego sprowadzono łącznie 195 opakowań Arginine 2000 AA Supplement, dla 7 indywidualnych pacjentów:

- we wskazaniu deficyt OTC – 9 wniosków dla 6 pacjentów, sprowadzono 180 opakowań za kwotę 174 924 PLN;
- we wskazaniu lizynuryczna nietolerancja białka – 1 wniosek dla 1 pacjenta, sprowadzono 15 opakowań za kwotę 14 577 PLN.

Zgodnie z informacjami załączanymi do poprzednich raportów, w 2021 r. sprowadzono 563 opakowania preparatów argininy dla 4 pacjentów, a w latach 2016-2017 sprowadzono 305 opakowań preparatów argininy dla 9 pacjentów. Powyższe dane wskazują na dużą zmienność liczby sprowadzanych produktów.

W ramach oszacowań przyjęto następujące założenia:

- liczba pacjentów 10 lub 20;
- liczba sprowadzanych opakowań rocznie: 25, 50 lub 100.

Przyjmując powyższe założenia, koszty refundacji mogą wynieść:

- w wariantcie dla 10 pacjentów:
 - 25 opakowań – 242 950 zł,
 - 50 opakowań – 485 900 zł,
 - 100 opakowań – 971 800 zł,
- w wariantcie dla 20 pacjentów:
 - 25 opakowań – 485 900 zł,
 - 50 opakowań – 971 800 zł,
 - 100 opakowań – 1 943 600 zł.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania obarczone są dużą niepewnością dotyczącą rzeczywistej liczby opakowań sprowadzanych w ramach importu docelowego oraz liczby chorych, u których będzie stosowana arginina.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono nowych rekomendacji dla wskazań: deficyt OTC oraz lizynuryczna nietolerancja białka. Przedstawione poniżej informacje są

zgodne z europejskimi rekomendacjami przedsatwionymi w ramach poprzednich ocen tj. Haberle 2012/2019 oraz brytyjskimi BIMDG 2017B.

Zgodnie z rekomendacjami Haberle 2012/2019 postępowanie terapeutyczne w poszczególnych zaburzeniach cyklu mocznikowego (m.in. deficycie OTC) i powodowanej przez nie hiperamonemii jest podobne. Stosuje się wymiatacze amoniaku czyli np.: benzoesan sodu i fenylomaślan sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego (L- argininę lub L-cytrulinę). Podawanie argininy i/lub cytruliny ma na celu maksymalizację wydalania amoniaku w cyklu mocznikowym.

W przypadku wytycznych odnoszących się jedynie do lizynurycznej nietolerancji białka – BIMDG 2017B wskazano na zastosowanie cytruliny. Należy jednak zauważyć, iż cytrulina jest prekursorem argininy i jest przekształcana w argininę z wykorzystaniem jednej cząsteczki azotu.

Nie odnaleziono także żadnych wytycznych dotyczących rekomendowanych sposobów leczenia pacjentów z zespołem niedoboru kreatyny. Informacje dotyczące terapii tej jednostki chorobowej ze strony www.rarediseases.org, których nie można jednak uznać za wytyczne kliniczne. Zgodnie z danymi przedstawionymi na ww. stornie www, w przypadku chorób GAMT i AGAT stosuje się suplementację kreatyny. U pacjentów z CRTR również proponuje się suplementację kreatyną oraz aminokwasami: glicyną i argininą, stanowiącymi substrat do produkcji kreatyny, efekty leczenia jednak nie są satysfakcjonujące. W chwili obecnej leczenie pacjentów z CRTR jest ograniczone do leczenia objawowego.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.04.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: znak PLD.45341.201.2025.2.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Arginine 2000 AA Supplement we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej (deficyt OTC) lizynuryczna nietolerancja białka zespół niedoboru kreatyny. na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 196/2025 z dnia 7 lipca 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych rginine 2000 AA Supplement we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej (deficyt OTC) lizynuryczna nietolerancja białka zespół niedoboru kreatyny.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2025 z dnia 7 lipca 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych rginine 2000 AA Supplement we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej (deficyt OTC) lizynuryczna nietolerancja białka zespół niedoboru kreatyny.
2. Raport nr: OT.4211.9.2025 Arginine 2000 AA Supplement we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej (deficyt OTC) lizynuryczna nietolerancja białka zespół niedoboru kreatyny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: Data ukończenia: 3 czerwca 2025 r.