



**Rekomendacja nr 186/2025
z dnia 28 listopada 2025 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego
Arginine Veyron we wskazaniach: deficyt karbamoilotransferazy
ornitynowej (OTC), deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1),
argininobursztynuria, cytrulinemia typu I, lizynuryczna nietolerancja białka,
padaczka (drgawki) pirydoksynozależna**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Arginine Veyron (arginina), syrop, we wskazaniach: deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1), argininobursztynuria, cytrulinemia typu I, lizynuryczna nietolerancja białka, padaczka (drgawki) pirydoksynozależna.

Uzasadnienie

Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji z dnia 14 marca 2022 r. nr 21/2022 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Arginine Veyron we wskazaniach: zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki) pirydoksynozależne, lizynuryczna nietolerancja białka.

W przypadku wskazań: argininobursztynuria oraz deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS1) przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa bez zastosowania ograniczeń czasowych dla wyszukiwania dowodów.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi omawiana substancja jest wskazywana jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu ww. schorzeń.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano badanie kohortowe Imbard 2023 uwzględniające deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC) i deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS1) oraz przekrojowe badanie obserwacyjne Molema 2019 uwzględniające deficyt OTC, CPS1, argininobursztynurię i cytrulinemię typu I. Dla wskazania padaczka pirydoksynozależna (PDE) odnaleziono przegląd systematyczny Jafari 2025 (obejmujący badania kohortowe, serie przypadków, opisy przypadków oraz jedno badanie kliniczno-kontrolne) oraz kohortowe badanie przekrojowe Strijker 2021. Nie zidentyfikowano nowych dowodów naukowych, w stosunku do poprzednich ocen Agencji, dotyczących lizynurycznej nietolerancji białka.

Odnalezione dowody wskazują na korzyści ze stosowania argininy w ocenianej populacji pacjentów.

Zgodnie z 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. Zgodnie z przeprowadzoną analizą wpływu na budżet, finansowanie ocenianej technologii w ramach importu docelowego w wariantcie maksymalnym będzie skutkowało obciążeniem płatnika publicznego w wysokości ok. 68 tys. PLN rocznie (ok. 37 pacjentów).

Uwzględniając wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, otrzymaną opinię ekspercką oraz pozytywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, finansowanie produktu leczniczego Arginine Veyron we wnioskowanych wskazaniach uznaje się za zasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Arginine Veyron we wskazaniach: deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1), argininobursztynuria, cytrulinemia typu I, lizynuryczna nietolerancja białka, padaczka (drgawki) pirydoksynozależna 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. 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC)

Deficyt transkarbamylazy ornitynowej (OTCD, ang. ornithine transcarbamylase deficiency, OTV deficiency) jest wrodzoną wadą metaboliczną, której dziedziczenie jest sprzężone z chromosomem X. Jest to jedyne zaburzenie cyklu mocznikowego sprzężone z płcią. OTCD wynika z mutacji w genie OTC (Xp21.1). Transkarbamylaza ornitynowa jest enzymem odpowiedzialnym za katalizowanie reakcji przemiany fosforanu karbamoilu i ornityny w cytrulinę i fosforan. Mutacje, które całkowicie znoszą aktywność OTC, prowadzą do ciężkiej postaci noworodkowej, natomiast mutacje prowadzące do zmniejszenia aktywności enzymu skutkują fenotypami o późnym początku. Biochemiczne objawy OTCD obejmują podwyższone stężenie amoniaku w osoczu, podwyższony poziom glutaminy w osoczu, niski poziom lub brak cytruliny w osoczu oraz podwyższony poziom kwasu orotowego w moczu, co odróżnia OTCD od innych proksymalnych zaburzeń cyklu mocznikowego. OTCD jest najczęstszym zaburzeniem cyklu mocznikowego, a szacunkowa częstość występowania wynosi od 1:56 500 do 1:113 000 żywych urodzeń.

Argininobursztynuria (ASL) oraz deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1)

Wrodzone, autosomalnie recesywne zaburzenia cyklu mocznikowego, prowadzące do upośledzenia detoksykacji amoniaku i hiperamonemii. Argininobursztynuria wynika z niedoboru liazy argininobursztynianowej (ASL), a niedobór CPS1 – z braku syntetazy karbamoilofosforanowej I, katalizującej pierwszy etap cyklu mocznikowego.

Częstość występowania AS szacuje się na 1:70 000–1:218 000, a CPS1 na 1:526 000–1:1 300 000 żywych urodzeń. Obie choroby mogą ujawniać się w okresie noworodkowym ciężką hiperamonemią z drgawkami i śpiączką lub w późniejszym wieku łagodniejszymi objawami (wymioty, opóźnienie rozwoju, zaburzenia poznawcze, hepatomegalia). Rokowanie zależy od wczesnego rozpoznania, jednak często pozostają trwałe deficyty neurologiczne.

Cytrulinemia typu I

Cytrulinemia typu I znana również jako niedobór syntetazy argininobursztynianu jest rzadką chorobą genetyczną spowodowaną niedoborem syntetazy argininobursztynianu. Obraz kliniczny cytrulinemii typu I jest niejednorodny, od ciężkiej postaci noworodkowej (źle rokującej), do bezobjawowego. Objawy kliniczne choroby obejmują m. in.: 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. Dzieci zdiagnozowane i u których zastosowano odpowiednie leczenie przeżywają przez czas nieokreślony, zwykle ze znacznym deficytem neurologicznym. Wszystkie dzieci ze szczytowym stężeniem amoniaku w osoczu większym niż 480 $\mu\text{mol/L}$ lub początkowym stężeniu amoniaku w osoczu większym niż 300 $\mu\text{mol/L}$ mają upośledzenie funkcji poznawczych.

Padaczka (drgawki) pirydoksynozależna

Rzadka choroba neurometaboliczna charakteryzująca się nawracającymi, opornymi na leczenie napadami padaczkowymi w okresie prenatalnym, noworodkowym i postnatalnym, opornymi na leki przeciwpadaczkowe (AED), ale reagującymi na farmakologiczne dawki pirydoksyny (witaminy B6).

Rokowanie jest zmienne i zależy m.in. od genotypu, współistniejących nieprawidłowości w rozwoju mózgu i reakcji na leczenie pirydoksyną. Opóźnienie w diagnozie i rozpoczęciu leczenia zazwyczaj wiąże się z gorszym rokowaniem, co wiąże się z poważniejszymi zaburzeniami neurorozwojowymi.

Lizynuryczna nietolerancja białka

Rzadkie zaburzenie wchłaniania i transportu aminokwasów charakteryzujące się wtórnym zaburzeniem cyklu mocznikowego z zahamowaniem przyrostu masy ciała, hepatosplenomegalią i szerokim spektrum objawów klinicznych, w tym hematologicznych (zespół aktywacji makrofagowej lub limfohistiocytoza hemofagocytarna, HLH), immunologicznych, trawiennych, nerkowych, płucnych i/lub kostnych.

Rokowanie jest zróżnicowane w zależności od wczesnego rozpoznania choroby, hiperamonemii i powikłań płucnych. Zajęcie płuc stanowi główną przyczynę niekorzystnego przebiegu klinicznego i zgonu. Długoterminowe wyniki leczenia są związane również z nieprzewidywalnym ryzykiem wystąpienia objawów autoimmunologicznych i/lub dysimmunologicznych, niezależnie od postępowania metabolicznego.

Alternatywna technologia medyczna

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

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 oraz wrodzoną hiperamonemię w deficycie cyklu mocznikowego. Dawkowanie jest uzależnione od wieku i rodzaju schorzenia.

Oceniane wskazania wykraczają poza zapisy rejestracyjne w zakresie leczenia padaczki pirydoksynozależnej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Dane z retrospektywnego badania kohortowego Imbard 2023, obejmującego pacjentów m.in. z OTC i CPS1, wskazują, że najczęściej stosowaną początkową terapią była doustna arginina. W dłuższej perspektywie dominowało jednak stosowanie cytruliny, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej, co wiązało się z dłuższym utrzymaniem leczenia. Analiza wykazała odmienne profile skuteczności zależne od rodzaju zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorder, UCD): u pacjentów z niedoborem OTC najkorzystniejszą kontrolę epizodów dekompensacji uzyskiwano podczas terapii cytruliną, natomiast u pacjentów z niedoborem CPS1 — podczas suplementacji argininą. W całej populacji UCD najlepszy profil metaboliczny, oceniany na podstawie stężeń amoniaku, obserwowano podczas stosowania cytruliny w monoterapii; z kolei arginina w monoterapii charakteryzowała się najgorszymi rezultatami. Jednocześnie tylko cytrulina prowadziła do istotnego zwiększenia stężenia argininy w osoczu. Działania niepożądane, głównie nudności i ból brzucha, były rzadkie i skutkowały przerwaniem terapii jedynie u pojedynczych pacjentów. Autorzy badania podkreślili kluczową rolę cytruliny w leczeniu UCD oraz jej potencjalnie większą skuteczność metaboliczną w porównaniu z argininą.

W przekrojowym badaniu obserwacyjnym Molema 2019, wykorzystującym dane z rejestru E-IMD i obejmującym pacjentów z różnymi postaciami UCD, w tym m.in. z argininobursztynurią (ASS), cytrulinemią typu I (ASL), OTC i CPS1, wykazano powszechność suplementacji arginina i/lub cytruliną zarówno u pacjentów objawowych, jak i bezobjawowych. W deficytach CPS1 i OTC częściej stosowano cytrulinę w monoterapii niż argininę. Autorzy zwrócili uwagę, że pacjenci z niedoborem OTC lub CPS1 otrzymujący cytrulinę mieli wyższe stężenia argininy w osoczu niż pacjenci bez suplementacji lub przyjmujący wyłącznie argininę.

Przegląd systematyczny Jafari 2025 oceniał skuteczność pirydoksyny stosowanej w monoterapii oraz w terapii dwuskładnikowej (pirydoksyna + arginina lub dieta ubogolizynowa) i trójskładnikowej (pirydoksyna + arginina + dieta ubogolizynowa) u pacjentów z padaczką zależną od pirydoksyny (PDE). Terapia dwuskładnikowa z restrykcją lizyny lub arginina prowadziła do obniżenia poziomów kwasu pipekolowego (PA) i semialdehydu α -aminoadypinowego (AASA) oraz poprawy kontroli napadów i funkcji rozwojowych, zwłaszcza przy wdrożeniu leczenia ≤ 6 miesiąca życia. Terapia trójskładnikowa dodatkowo poprawiała parametry metaboliczne, kontrolę napadów i rozwój neurokognitywny, wykazując dobrą tolerancję i brak ciężkich działań niepożądanych.

W badaniu kohortowym przekrojowym Strijker 2021, obejmującym 24 pacjentów z PDE, wszyscy uczestnicy otrzymywali pirydoksynę, a ponad połowa stosowała równocześnie terapię obniżającą poziom lizyny (LRT), obejmującą suplementację arginina i/lub dietę niskolizynową. Zastosowanie pirydoksyny wraz z LRT prowadziło do obniżenia metabolitów lizyny i poprawy kontroli drgawek u wielu pacjentów. Wśród uczestników obserwowano szeroki zakres wyników neurologicznych i poznawczych — od prawidłowego rozwoju po obecność zaburzeń o zróżnicowanym nasileniu. Porównanie monoterapii pirydoksyną z terapią skojarzoną nie wykazało jednoznacznych różnic w zakresie funkcjonowania neurologicznego i poznawczego. Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane, a rezygnacja z LRT lub suplementacji arginina wynikała głównie z problemów praktycznych, takich jak trudności dietetyczne, smak preparatów czy brak refundacji.

Bezpieczeństwo

W RCP Arginine Veyron wskazano, iż podczas terapii arginina mogą wystąpić nadwrażliwość, biegunka i ból brzucha (częstość występowania zdarzeń niepożądanych: nieokreślona).

Ograniczenia

Ograniczona dostępność dowodów naukowych - dostępne wyniki pierwotne pochodzą wyłącznie z badań obserwacyjnych, analiz retrospektywnych lub niewielkich serii przypadków.

W badaniach pacjenci otrzymywali dodatkowe interwencje, np. preparaty wiążące azot, takie jak benzoesan sodu (Imbard 2023, Molema 2019) czy modyfikacje dietetyczne (Jafari 2025, Strijker 2021), co uniemożliwia precyzyjne przypisanie efektów leczenia wyłącznie argininie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy

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. 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

Nie dotyczy

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

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia, w 2024 roku w ramach importu docelowego sprowadzono 337 opakowań produktu leczniczego Arginine Veyron, a łączna kwota, na jaką wydano zgody na refundację wynosiła ok. 12,5 tys. PLN. Wnioski o refundację dotyczyły wszystkich analizowanych wskazań z wyjątkiem argininobursztynurii. Cena netto produktu leczniczego Arginine Veyron wynosi 37,20 PLN za op. 250 ml (szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową).

W ramach obliczeń przeanalizowano wariant zakładający liczebność populacji oszacowaną na podstawie opinii eksperta (łącznie ok. 37 pacjentów). Zgodnie z opinią eksperta pacjenci z lizynuryczną nietolerancją białka nie będą stosować suplementacji argininą. Uwzględniając dane zamieszczone w opinii eksperta refundacja produktu leczniczego Arginine Veyron w ocenianych wskazaniach może wiązać się z wydatkami płatnika publicznego na poziomie ok. 68 tys. PLN w rocznym horyzoncie czasowym.

Ograniczenia

Oszacowania są obarczone niepewnością dotyczącą rzeczywistej liczby pacjentów, liczby opakowań, m.in. ze względu na fakt, że dawkowanie preparatu zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta i jest ustalane indywidualnie przez lekarza, a także ceny, która może ulec zmianie. W oszacowaniach uwzględniono tylko koszty argininy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 dokumentów wytycznych. Postępowanie terapeutyczne niezależnie od genetycznej przyczyny zaburzenia cyklu mocznikowego (tj. OTC, CPS1, cytrulinemia typu 1, ASL, lizynuryczna nietolerancja białka) jest zbliżone. Stosuje się wyciastki amoniaku, czyli np.: benzoesan sodu i fenylomaslan sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego (L-argininę lub L-cytrulinę). Wybór poszczególnych substancji powinien być dobrany indywidualnie do pacjenta i powinien być zależny od etiologii zaburzenia cyklu mocznikowego, stężenia amoniaku czy występujących objawów.

W przypadku padaczki pirydoksynozależnej odnaleziono zalecenia francuskie z 2022 r., zgodnie z którymi należy stosować preparaty aminokwasowe pozbawione lizyny. Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają terapię potrójną składającą się z suplementacji pirydoksyny, argininy i stosowania diety z ograniczeniem lizyny.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.09.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1779.2025.1.KB), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Arginine Veyron, arginina, syrop, we wskazaniach: deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1), argininobursztynuria, cytrulinemia typu I, lizynuryczna nietolerancja białka, padaczka (drgawki) pirydoksynozależna, 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 2025 r. poz. 907 z późn. zm., po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 172/2025 z dnia 24 listopada 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Arginine Veyron w wielu wskazaniach.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Opracowanie nr DRe.4211.2.2025: Arginine Veyron we wskazaniach: deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1), argininobursztynuria, cytrulinemia typu I, lizynuryczna nietolerancja białka, padaczka (drgawki) pirydoksynozależna. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 20 listopada 2025 r.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 172/2025 z dnia 24 listopada 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Arginine Veyron w wielu wskazaniach.