



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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Arginine Veyron (syrop, 250 ml) we wskazaniach:

- *deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC),*
- *deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1),*
- *argininobursztynuria,*
- *cytrulinemia typu I,*
- *lizynuryczna nietolerancja białka,*
- *padaczka (drgawki) pirydoksynozależna.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem zlecenia jest opinia w sprawie wydawania zgód na refundację leku Arginine Veyron we wskazaniach: deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1), argininobursztynuria, cytrulinemia typu I, lizynuryczna nietolerancja białka oraz padaczka (drgawki) pirydoksynozależna. Wydane poprzednio Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2022 oraz rekomendacja Prezesa nr 21/2022 były pozytywne. W niniejszym zleceniu Ministerstwa Zdrowia (pismo znak: PLD.45340.1779.2025.1.KB z 8 września 2025 r.) oprócz ocenianych w 2021 r. wskazań uwzględniono dodatkowo deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1) oraz argininobursztynurię.

Deficyt transkarbamylazy ornitynowej (OTCD, ang. ornithine transcarbamylase deficiency, OTC 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.

Natomiast wrodzone, autosomalnie recesywne zaburzenia cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2) prowadzą 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).

Leczenie polega na ograniczeniu podaży białka, suplementacji argininy i stosowaniu związków wiążących amoniak (fenyloalan sodu, benzoesan sodu). W ciężkich przypadkach konieczna jest hemodializa lub przeszczepienie wątroby. Rokowanie zależy od wczesnego rozpoznania, jednak często pozostają trwałe deficyty neurologiczne.

Cytrulinemia typu I znana również jako niedobór syntetazy argininobursztynianu (ASSD, ang. Arginosuccinate synthetase deficiency) 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. Najdłuższe przeżycie nieleczzonego niemowlęcia z klasyczną cytrulinemią typu I wynosi 17 dni.

Padaczka (drgawki) pirydoksynozależna jest rzadką chorobą neurometaboliczną charakteryzującą 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 jest rzadkim zaburzeniem wchłaniania i transportu aminokwasów charakteryzującym się wtórnym zaburzeniem cyklu moczniowego 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.

Produkt leczniczy Arginine Veyron nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie ma zostać sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2025 r. poz. 750, z późn. zm.). Jest on dopuszczony do obrotu na terenie Francji.

Dowody naukowe

Wyniki badań uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej pozostają spójne z wynikami opisanymi w poprzednim Stanowisku Rady Przejrzystości nr 20/2022. Dane z retrospektywnego badania kohortowego Imbard 2023, obejmującego pacjentów m.in. z niedoborem transkarbamoilazy ornityny (OTC) i syntetazy karbamoilofosforanowej 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 UCD: u pacjentów z niedoborem OTC najkorzystniejszą kontrolę epizodów dekompensacji uzyskiwano podczas terapii cytruliną, natomiast u pacjentów z niedoborem CPS1 — podczas suplementacji argininy. 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 arginina.

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 arginina. 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 arginina.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.1779.2025.1.KB) wskazano, iż w 2024 r. wydano łącznie 17 zgód na refundację produktu leczniczego łącznie dla 11 pacjentów (unikalne nr PESEL) we wszystkich analizowanych wskazaniach. Szacunkowa cena netto produktu leczniczego Arginine Veyron wynosi 37,20 PLN za op. 250 ml (syrop).

W związku z powyższym, na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ poglądowo oszacowano średnią liczbę opakowań produktu Arginine Veyron przypadającą na jednego pacjenta rocznie oraz średni roczny koszt stosowania produktu Arginine Veyron u jednego pacjenta dla każdego wskazania. Ze względu na brak refundacji Arginine Veyron w populacji pacjentów z argininobursztynurią roczne średnie zużycie opakowań obliczono uwzględniając średni wiek pacjentów z argininobursztynurią (9,8 lat) oraz maksymalną dawkę argininy 6 g / dobę z badania Molema 2019. Biorąc pod uwagę, że w publikacji Molema 2019 odnoszono się do dawki maksymalnej argininy można uznać, że obliczona na tej podstawie roczna liczba opakowań przypadająca na pacjenta (53 op.) stanowi również wariant maksymalny.

Zgodnie z oszacowaniami analityków, przy uwzględnieniu liczebności populacji na podstawie danych MZ refundacja produktu leczniczego Arginine Veyron w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości ok. 19 tyś. PLN rocznie.

W ramach obliczeń przeanalizowano również wariant zakładający liczebność populacji oszacowaną na podstawie opinii eksperta. Uwzględniając dane zamieszczone w opinii eksperta refundacja produktu leczniczego Arginine Veyron w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości ok. 68 tyś. PLN.

Należy mieć na uwadze, że obliczenia te mają charakter jedynie poglądowy, z uwagi na indywidualny dobór dawkowania i czas trwania terapii produktem Arginine Veyron oraz niepewność dotyczącą liczebności chorych w kolejnych latach przedstawione oszacowania wiążą się z ograniczeniami.

Główne argumenty decyzji:

- *Brak nowych danych zmieniających poprzednie wnioskowanie Rady;*
- *Nowe wskazania poparte dowodami naukowymi;*
- *Nieznaczny wpływ na wydatki 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 2025 r. poz. 1461) 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 2025 r. poz. 907 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: DRe.4211.2.2025 (Aneks do opracowania nr: OT.4211.41.2021) Arginine Veyron we wskazaniach: deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS 1), argininobursztynuria, cytrulinemia typu I, lizynuryczna nietolerancja białka, padaczka (drgawki) pirydoksynozależna”