

Rekomendacja nr 2/2021

z dnia 15 stycznia 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środków
spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:**

**UCD Trio, UCD Anamix Infant,
UCD Anamix Junior, UCD Amino 5,**

we wskazaniach:

deficyt transkarbamyazy ornitynowej,

deficyt syntazy karbamylofosforanu 1,

lizynuryczna nietolerancja białka,

cytrulinemia typu I

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5, we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5, we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I, w trybie określonym w 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w terapii zaburzeń cyklu mocznikowego (OTCD, LPI, CPSD i cytrulinemii typu I) rekomendowane jest stosowanie mieszanek aminokwasowych w celu zapewnienia pacjentom pokrycia pełnego zapotrzebowania na składniki odżywcze oraz zmniejszenia ryzyka katabolizmu spowodowanego niedoborem białka.

Eksperti wskazali na istotność stosowania mieszanek żywieniowych przy diecie niskobiałkowej u pacjentów z deficytem transkarbamyazy ornitynowej, deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 i lizynuryczną nietolerancją białka. Zapobiegają one niedoborom białka i niedożywieniu wśród pacjentów a także zmniejszają ryzyko poważnych powikłań w przebiegu wyżej wymienionych chorób.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej odnotowano korzystny wpływ diety niskobiałkowej uzupełnianej w mieszanki aminokwasów. Badania nie odnosiły się bezpośrednio do ww. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego a do produktów o zbliżonym składzie oraz miały charakter badań obserwacyjnych retrospektywnych, tym samym jakość dowodów jest niska.

Biorąc pod uwagę wyniki skuteczności odnalezione w dowodach naukowych oraz opinie ekspertów, można wskazać na korzyści z zastosowania ocenianych technologii we wnioskowanej populacji pacjentów. Tym samym refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- UCD Trio w postaci puszek z proszkiem,
- UCD Anamix Infant w postaci puszek z proszkiem,
- UCD Anamix Junior w postaci puszek z proszkiem.
- UCD Amino 5 w postaci saszetek z proszkiem,

we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoylasy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I, 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Deficyt transkarbamylazy (transkarbamoylasy) ornitynowej (OTCD) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu transkarbamylazy ornitynowej, katalizującego reakcję przemiany fosforanu karbamoylu 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 karbamylfosforanu 1 (CPS1D) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu syntazy karbamylfosforanu 1, odpowiadającego za przekształcenie amoniaku do fosforanu karbamoylu 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 y+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. Pierwsze symptomy choroby zazwyczaj zauważa się po odstawieniu dziecka od piersi, gdy wprowadzana jest większa ilość białka. 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%.

Cytrulinemia typu I, znana również jako niedobór syntetazy arginobursztynianu (ASSD), jest rzadką chorobą genetyczną spowodowaną niedoborem syntetazy argininobursztynianu, enzymu biorącego udział w wydalaniu nadmiaru azotu z organizmu. Charakteryzuje się podwyższonym stężeniem cytruliny i amoniaku w surowicy.

Odnotowuje się wiele objawów choroby, w tym 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. Najdłuższe przeżycie nieleczzonego niemowlęcia z klasyczną cytrulinemią typu I wynosi 17 dni.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi Haberle 2019 wskazano, że u pacjentów z deficytem OTC, deficytem CPS1 i cytrulinemią typu I zalecane jest rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na białka przyjmowane z pożywieniem jest bardzo niska lub pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. W odnalezionych wytycznych nie przedstawiono konkretnych produktów spośród suplementów diety niskobiałkowej.

Eksperti wskazali na konieczność stosowania diety niskobiałkowej u pacjentów z OTCD, CPS1D i LPI. Dodatkowo jeden z ekspertów wymienił serię UCD Anamix jako stosowane obecnie uzupełnienie tejże diety.

Z uwagi na fakt, że rozszerzenie wnioskowanych wskazań przez MZ o cytrulinemię typu I nastąpiło po wysłaniu pism do ekspertów, odpowiedzi ekspertów dotyczą 3 z 4 wnioskowanych wskazań.

Z danych MZ wynika, że u pacjentów z analizowanymi wskazaniami refundowano również inne produkty zawierające w swoim składzie egzogenne aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, witaminy i minerały.

Podsumowując, biorąc pod uwagę powyższe, za komparator przyjęto stosowanie diety niskobiałkowej wspomaganej innymi refundowanymi produktami zbliżonymi składem do ocenianych technologii.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Analizowane preparaty UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior i UCD Amino 5 należą do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Produkty UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior są mieszankami aminokwasów egzogennych, węglowodanów, tłuszczów, witamin i minerałów, a produkt UCD Amino 5 zawiera jedynie aminokwasy egzogenne.

Analizowane produkty są przeznaczone dla pacjentów w różnym wieku z zaburzeniami cyklu mocznikowego:

- UCD Trio - od 1. roku życia
- UCD Anamix Infant - niemowlęta od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz dzieci w wieku do 3 lat jako uzupełnienie diety
- UCD Anamix Junior - dzieci w wieku 1-10 lat
- UCD Amino 5 - od 3. roku życia

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.

Produkty UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 nie są wprowadzone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mieszanek aminokwasowych u pacjentów z deficytem transkarbamylazy ornitynowej, deficytem syntazy karbamylfosforanu 1, lizynuryczną nietolerancją białka i cytrulinemią typu I.

W związku z tym do analizy klinicznej włączono badania o niższym stopniu wiarygodności:

- Molema 2019 - badanie retrospektywne obserwacyjne (N=361 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym 128 kobiet z OTCD, 86 mężczyzn z OTCD, 18 pacjentów z CPS1D, 66 pacjentów z ASSD), interwencja: różne schematy postępowania obejmujące dietę z ograniczeniem podaży białka, mieszankę aminokwasów, L-arginina, fenylomaslan sodu, L-walina, L-izoleucyna, L-cytrulina.
- Adam 2013 - retrospektywne, wielośrodkowe badanie przekrojowe na podstawie europejskiego rejestru chorób metabolicznych, (N=464 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym 108 z cytrulinemią typu I, 214 z OTCD, 29 z CPS1D), interwencja: przepisana ilość białka naturalnego, suplementacja aminokwasami egzogennymi (EAA) oraz aminokwasami rozgałęzionymi (BCAA), karmienie dojelitowe, doustna suplementacja kaloryczna. Okres obserwacji: 2 lata.

Skuteczność

Molema 2019

W badaniu Molema 2019 przedstawiono analizę długoterminowych zaleceń dietetycznych oraz zaleceń dotyczących suplementacji aminokwasów u pacjentów z kwasicami organicznymi oraz zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym deficytem OTC, CPS1 i ASS, na podstawie danych z międzynarodowego rejestru E-IMD (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases). Spośród 1 132 pacjentów - 361 miało zaburzenia cyklu mocznikowego (w tym 128 kobiet z OTCD, 86 mężczyzn z OTCD, 18 pacjentów z CPS1D i 66 pacjentów z ASSD).

Porównano stosowane leczenie i suplementację z obowiązującymi wytycznymi oraz oceniono stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów stosujących różne terapie. Badanie dostarczyło m.in. wiedzy w zakresie praktyki klinicznej w poszczególnych krajach oraz w poszczególnych jednostkach chorobowych.

Wśród pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego stosowano 21 różnych mieszanek aminokwasów dostarczanych przez 5 różnych firm. U jednego pacjenta stosowano produkt UCD Anamix Infant. Oprócz mieszanek aminokwasów pacjenci przyjmowali suplementy zawierające aminokwasy rozgałęzione.

Wskazano, że w Polsce odnotowano wyższy niż w większości państw włączonych do rejestru odsetek przepisywanego białka naturalnego u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (mediana wyniosła 147% całkowitego zalecanego dziennego spożycia białka (RDA), podczas gdy mediana dla wszystkich badanych krajów wyniosła 106% zalecanego dziennego spożycia), a także najniższy, w porównaniu z pozostałymi krajami, odsetek przepisanej białka syntetycznego (mediana stanowiła 14% całkowitego przepisanej białka, a mediana dla wszystkich krajów wyniosła 32% całkowitego przepisanej białka). Zdaniem autorów badania, u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego preskrypcja białka ogółem była wysoka (preskrypcja białka naturalnego oscylowała wokół RDA, a białka całkowitego niekiedy przekraczała RDA), jednakże warto podkreślić, że ilość białka przepisanej nie musi być równa ilości białka spożytego.

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazały, że u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, zastosowanie mieszanek aminokwasów nie miało wpływu na stężenia rozgałęzionych aminokwasów w osoczu (L-walina, L-izoleucyna, L-leucyna, L-arginina). Pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (podgrupa z CPS1D, mężczyźni z OTCD oraz pacjenci z zespołem HHH [zespół hiperornitynemia-hiperamoniemia-homocytrulinuria]) z występującymi objawami choroby, którzy przyjmowali mieszanki aminokwasów mieli przepisany przez lekarza niższy zalecany poziom spożycia naturalnego białka niż pacjenci niestosujący mieszanek. Ponadto w powyższej grupie z objawami choroby przepisany przez lekarza poziom naturalnego białka był poniżej zalecanego dziennego spożycia białka (RDA). Zdaniem autorów badania, dzięki suplementacji przy pomocy mieszanek aminokwasów, całkowita ilość białka przepisanej pacjentom była zgodna z wytycznymi. W konsekwencji, pacjenci uzyskali wyniki stężenia L-izoleucyny i L-waliny oraz stosunek aminokwasów (L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina) w osoczu podobne jak pacjenci, którzy nie otrzymywali mieszanek aminokwasów. Autorzy badania na tej podstawie sugerują, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym okresie choroby.

Adam 2013

W badaniu Adam 2013 opisano praktykę kliniczną dotyczącą suplementacji aminokwasów u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym cytrulinemią typu I, OTCD i CPS1D, na podstawie danych z rejestru E-IMD. Celem badania było opisanie i porównanie postępowania dietetycznego w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach.

Badanie to nie dostarczyło danych dotyczących skuteczności mieszanek aminokwasowych w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego, jednakże potwierdziło, że suplementacja aminokwasami egzogennymi (EAA) w przebiegu cytrulinemii typu I, OTCD i CPS1D jest powszechnie stosowaną praktyką w krajach europejskich.

Wskazano, że głównym czynnikiem determinującym preskrypcję suplementacji aminokwasami egzogennymi w badanych ośrodkach był ilościowy niedobór aminokwasów w osoczu (76% ośrodków), niskie całkowite spożycie białka (66%) lub słaba kontrola/dekompensacja metaboliczna (54%). Ilość przepisywanych suplementów różniła się znacznie pomiędzy ośrodkami i wynosiła od 10% do 90% całkowitego spożycia białka. Nie odnaleziono związku pomiędzy ilością przepisanego białka w postaci syntetycznych EAA a wiekiem pacjenta ani rozpoznaną u niego chorobą, jednak istniała tendencja zmniejszania odsetka EAA w całkowitej podaży białka wraz z wiekiem.

Warto podkreślić, że wszystkie suplementy EAA zawierają niższe stężenie azotu niż naturalne białka. Na podstawie źródeł literaturowych sugeruje się, żeby mieszanki EAA zawierały mniejsze ilości aminokwasów prekursorowych neuroprzekazników (tryptofanu, fenyloalaniny i tyrozyny), co może mieć znaczenie w przebiegu leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego. Autorzy badania sugerują również, aby u pacjentów leczonych wymiataczami azotu (fenyloalanin sodu) stosować suplementację produktami zawierającymi duże ilości aminokwasów rozgałęzionych (BCAA).

Bezpieczeństwo

Powyższe badania odnoszą się jedynie do skuteczności interwencji. Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanych produktów.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanych produktów.

W informacji o produktach zamieszczono adnotacje, że mogą być one podawane tylko dojelitowo, wyłącznie pod kontrolą lekarza oraz nie mogą stanowić wyłącznego źródła pożywienia.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 w ocenianych wskazaniach. Włączone do analizy badania dotyczą oceny skuteczności kompleksowego postępowania dietetycznego lub mieszanek aminokwasów

stosowanych w skojarzeniu z innymi terapiami tj. suplementy pojedynczych aminokwasów, wymiatacze azotu.

- Nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania wnioskowanej żywności medycznej w postaci proszku w leczeniu lizynurycznej nietolerancji białka.
- Nie odnaleziono badań, w których populację stanowiliby wyłącznie pacjenci z deficytem transkarbamyazy ornitynowej (OTCD), deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D) lub cytrulinemią typu I. W badaniu Molema 2019 wyniki przedstawiono osobno dla kobiet chorujących na OTCD oraz zbiorczo dla mężczyzn chorujących na OTCD, pacjentów z CPS1D i pacjentów z zespołem HHH, niebędącym przedmiotem oceny.
- Włączone badania są retrospektywnymi badaniami obserwacyjnymi. Wśród punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia wymienia się jedynie stężenie aminokwasów w osoczu. W badaniu Adam 2013 nie oceniano punktów końcowych dotyczących wyników zdrowotnych pacjentów, a jedynie porównano postępowanie dietetyczne w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach europejskich.
- Badania dotyczą chorób rzadkich, dlatego liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka.
- Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej żywności medycznej w postaci proszku u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.
- Ze względu na brak badań randomizowanych do analizy włączono badania o niższym stopniu wiarygodności.
- Jakość wszystkich badań oceniono za pomocą skali NICE na 6 punktów z 8 możliwych.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

W ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono koszty wnioskowanych produktów oraz innych produktów leczniczych refundowanych w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach.

Z danych przekazanych przez MZ wynika, iż UCD Anamix Infant zrefundowano w ramach importu docelowego 4 pacjentom z deficytem transkarbamyazy ornitynowej i 1 osobie z cytrulinemią typu I, UCD Anamix Junior zrefundowano 3 pacjentom z deficytem transkarbamyazy ornitynowej i 2 osobom z cytrulinemią typu I, UCD Amino 5 zrefundowano 2 pacjentom z deficytem transkarbamyazy ornitynowej, a UCD Trio 1 osobie z cytrulinemią typu I. Produkt UCD Amino 5 zrefundowano również we wskazaniu lizynuryczna nietolerancja białka, ale nie podano konkretnej wartości.

Dane otrzymane z Ministerstwa Zdrowia nie pozwalają na weryfikację czy 1 pacjent otrzymywał zgodę na import więcej niż jednego rodzaju produktu, w związku z powyższym

założono, iż jeden pacjent otrzymywał zgodę na import docelowy tylko jednego rodzaju produktu.

Dla pacjentów z deficytem transkarbamyazy ornitynowej w ramach importów docelowych zrefundowano: UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5, L-Citrulline, Arginine 2000, Milupa Basic p, Essential Amino Acid Mix, EAA, Isoleucine 50, Leucine.

Dla pacjentów z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 w ramach importów docelowych zrefundowano: L-Citrulline, Dialamine, Fruitivits, S.O.S. 25, Milupa Basic p.

Dla pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka w ramach importów docelowych zrefundowano: UCD Amino 5, L-Citrulline, Milupa Basic p, EAA, L-lysine.

Dla pacjentów z cytrulinemią typu I w ramach importów docelowych zrefundowano: UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Trio, Milupa Basic p.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ koszt opakowania wynosi:

- UCD Trio - 158,72 PLN netto
- UCD Anamix Infant - 632,50 PLN netto
- UCD Anamix Junior - 565,00 PLN netto
- UCD Amino 5 – 455,90 PLN netto
- Milupa Basic p – 186,89 PLN netto
- Essential Amino Acid Mix – 635,76 PLN netto
- EAA – 1 688,00 PLN netto
- Isoleucine 50 – 325,93 PLN netto
- Leucine – 725,81 PLN netto
- Dialamine – 440,95 PLN netto
- Fruitivits – 475,20 PLN netto
- S.O.S. 25 – 182,22 PLN netto
- L-lysine – 535,00 PLN netto

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

Na podstawie informacji otrzymanych z MZ i od ekspertów przyjęto, że liczba pacjentów, u których będą stosowane wnioskowane produkty po objęciu ich refundacją wyniesie:

- pacjenci z deficytem transkarbamyazy ornitynowej - 9 osób
- pacjenci z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 - 2 osoby
- pacjenci z lizynuryczną nietolerancją białka – 2 osoby
- pacjenci z cytrulinemią typu I – 4 osoby.

Do oszacowania liczby pacjentów wykorzystano maksymalny wariant spośród otrzymanych danych.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla analizowanych produktów.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 dokumentów:

- stanowisko grupy ekspertów PCRRT 2020 (Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy),
- wytyczne europejskich ekspertów Haberle 2012 i Haberle 2019,
- brytyjskie zalecenia BIMDG (British Inherited Metabolic Disease Group) z 2017 r. (3 publikacje) oraz z 2018 r.

Spośród odnalezionych rekomendacji w zaleceniach Haberle 2012 i 2019 odniesiono się do leczenia deficytu transkarbamylazy ornitynowej (OTCD), deficytu syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS1D) i cytrulinemii typu I. W zaleceniach BIMDG 2017 i 2018 odniesiono się do leczenia deficytu transkarbamylazy ornitynowej (OTCD) oraz deficytu syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS1D). W wytycznych PCRRT 2020 odniesiono się ogółem do leczenia hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Wytyczne BIMDG 2017B odnoszą się bezpośrednio do leczenia lizynurycznej nietolerancji białka (LPI), a wytyczne BIMDG 2017A do leczenia cytrulinemii typu I.

Zgodnie z opisanymi rekomendacjami leczenie poszczególnych zaburzeń cyklu mocznikowego (OTCD, LPI, CPSD i cytrulinemii typu I) przebiega podobnie. Terapia ma na celu zmniejszenie produkcji amoniaku poprzez spożywanie przez pacjentów diety niskobiałkowej oraz przyjmowanie leków sprzyjających usuwaniu amoniaku z organizmu. W tym celu stosuje się wymiatacze amoniaku (benzoesan sodu, fenylomaślan sodu) oraz półprodukty cyklu mocznikowego (L-arginina, L-cytrulina). Rekomendowane jest również rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, aby pokryć zapotrzebowanie organizmu na składniki odżywcze oraz umożliwić prawidłowy rozwój i funkcjonowanie. W ciężkim przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego (cytrulinemii typu I, OTCD i CPS1D) zalecane jest rozważenie transplantacji wątroby.

W żadnych z odnalezionych wytycznych nie zawarto rekomendacji, co do konkretnych produktów spośród suplementów diety niskobiałkowej. Autorzy wytycznych Haberle 2019 w ramach leczenia zalecają rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, szczególnie aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska lub gdy pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.10.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1004.2020.2.AD) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie wydawania zgody na refundację: środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego: UCD Trio w postaci puszki z proszkiem, UCD Anamix Infant w postaci puszki z proszkiem, UCD Anamix Junior w postaci puszki z proszkiem oraz UCD Amino 5 w postaci saszetek z proszkiem, we wskazaniu: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoyazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.), na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 2/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 oraz raportu nr OT.4311.20.2020 „UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5, we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu II”, data ukończenia: 31.12.2020 r.