



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 152/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku  
w sprawie oceny leku Carbaglu (kwas kargluminowy), kod EAN  
5909990213900, we wskazaniu: leczenie hiperamonemii  
spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy  
N - acetyloglutaminianowej

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 5 tabletek, kod EAN: 5909990213900, we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.*

*Jednocześnie Rada uważa za zasadne rozważenie finansowania przedmiotowej terapii w ramach programu lekowego, pod warunkiem wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na zobowiązaniu wnioskodawcy do zwrotu kosztów refundacji powyżej ustalonego poziomu i/lub do zwrotu kosztów refundacji wnioskowanych leków dla pacjentów z hiperamonemią o etiologii innej niż określona wnioskiem, którzy rozpoczęli leczenie NCGA przed postawieniem jednoznacznej diagnozy, a także uwzględnienia kosztów diagnostyki.*

### Uzasadnienie

*Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGSD) jest chorobą rzadką, występującą w Europie z częstością 0,00125 / 10 000 osób, z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi i ma potencjalnie wyniszczające konsekwencje. Celem terapii jest utrzymanie kontroli przemian metabolicznych ze znormalizowanym poziomem amoniaku oraz glutaminy w osoczu.*

*Brak jest badań klinicznych z grupą kontrolną potwierdzających skuteczność Carbaglu, w tym badań oceniających wpływ stosowania kwasu kargluminowego na przeżycie oraz jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu do opieki standardowej, jednak mając na względzie rzadkość występowania choroby nie można ich oczekiwać.*



Decyzję o rejestracji leku oparto o dane z opisów przypadków – z których wynika pozytywny efekt kwasu kargluminowego w zmniejszaniu i normalizacji poziomu amoniaku w surowicy, możliwość zaprzestania stosowania diety ograniczającej spożycie białka, poprawę wzrostu i stabilny rozwój neurologiczny/psychomotoryczny.

Chociaż lek zarejestrowano kilkanaście lat temu, dostępnych jest tylko 21 prac uwzględniających 22 opisy przypadków i 1 praca - retrospektywna seria przypadków- zawierająca opisy 23 pacjentów, dotyczące zastosowania kwasu kargluminowego w pierwotnym niedoborze NAGSD.

Nieliczne dostępne dowody naukowe wskazują, że w stanach zagrażających życiu, kiedy bezzwłoczne wprowadzenie terapii jest niezbędne, kwas kargluminowy gwałtownie obniża poziom amoniaku w osoczu do nietoksycznego poziomu. Preparat Carbaglu stanowi pierwszą linię terapii w leczeniu początkowej ostrej fazy choroby oraz następujących później stanach dekompensacji z hiperamonemią, zwykle jako element ogólnego postępowania ukierunkowanego na szybkie i skuteczne unormowanie poziomu amoniaku we krwi.

Wytyczne amerykańskie i europejskie rekomendują stosowanie kwasu kargluminowego w leczeniu NAGSD. Publikacje EIMD 2014, Heberle 2012 i AWMF 201 wskazują, że kwas kargluminowy jest lekiem pierwszej linii w terapii NAGSD i może być także stosowany jako lek ratunkowy u noworodków z ostrą hiperamonemią o nieznannej etiologii. Rekomendacje zwracają uwagę na wykazaną dotychczas skuteczność terapeutyczną kwasu kargluminowego w leczeniu NAGSD i proponują rozważenie włączenia wnioskowanej technologii do praktyki klinicznej. Zgodnie z wytycznymi lek podawany jest dojelitowo, a w razie konieczności przez powolną ciągłą infuzję, z wykorzystaniem sondy nosowo-żołądkowej. W przypadku rozpoznania ostrej hiperamonemii bardzo istotne jest niezwłoczne rozpoczęcie terapii, jeszcze przed postawieniem szczegółowej diagnozy.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych. Wszystkie były pozytywne, w tym jedna z ograniczeniami, dotyczącymi stosowania leku jedynie przez ekspertów/specjalistów.

W Polsce nie ma refundowanych produktów leczniczych we wnioskowanym rozpoznaniu. Brak jest również innych produktów leczniczych zarejestrowanych w leczeniu pierwotnej hiperamonemii spowodowanej niedoborem NAGSD. Obecnie brak jest w naszym kraju pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Brak jest zatem danych dotyczącej praktyki klinicznej w Polsce.

*Stosowanie kwasu kargluminowego w miejsce opieki standardowej jest skuteczniejsze ale droższe, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej. Technologię uznaje się za nieefektywną kosztowo. Populacja docelowa dla kwasu kargluminowego określona we wniosku obejmuje wąską i ściśle zdefiniowaną grupę pacjentów. Z powodu niespecyficznego obrazu klinicznego oraz trudności diagnostycznych w potwierdzeniu etiologii występującej hiperamonemii istnieje ryzyko, że do czasu postawienia jednoznacznej diagnozy w rzeczywistej praktyce klinicznej kwas kargluminowy może być podawany również pacjentom, u których przyczyną hiperamonemii nie jest niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej. Hiperamonemia jest stanem nagłym, występującym najczęściej u noworodków. W związku z tym, że w swoim przebiegu może powodować nieodwracalne zmiany w rozwijającym się mózgu, wytyczne praktyki kliniczne sugerują podanie kwasu kargluminowego natychmiast po wystąpieniu objawów i wstępnej diagnostyce w kierunku hiperamonemii, natomiast dalsza diagnostyka przeprowadzana ma być już w trakcie leczenia.*

*W świetle przedstawionych rekomendacji diagnostycznych istotna jest również ocena możliwości i uwarunkowań opieki medycznej w Polsce. Brak jest danych na temat realnego czasu, jaki w praktyce potrzebny jest na przeprowadzenie odpowiednich testów diagnostycznych (testy genetyczne, uznane za najbardziej wiarygodną metodą na potwierdzenie etiologii choroby lub - w razie niemożności ich przeprowadzenia - testy enzymatyczne – trudne technicznie i wymagające znieczulenia ogólnego). Niepewne jest czy pacjent będzie w tym czasie leczony w ramach hospitalizacji, czy skorzysta z leku w ramach refundacji otwartej.*

*W związku z tym konieczne byłoby wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, jako narzędzia redukującego niepewność związaną z potencjalną refundacją produktów Carbaglu.*

*Otwarta pozostaje kwestia w zakresie wymaganej dawki początkowej i podtrzymującej. Nie wiadomo czy w przypadku zdiagnozowania chorego będzie to noworodek, czy pacjent z późną postacią choroby z zachowaną częściową resztkową aktywnością uszkodzonego enzymu cyklu mocznikowego.*

*Nie wiadomo również czy wraz z zastosowaniem kwasu kargluminowego konieczne będzie jednoczesne wdrożenie terapii wspomagającej lub przestrzeganie diety o ograniczonej podaży białka, chociaż wydaje się, że kwas kargluminowy może być jedynym postępowaniem w przypadku NAGSD.*

*Szczególnie niepewne wydają się dwa parametry, tj. odsetek pacjentów, którzy umierają w ciągu 1 r.ż. oraz oczekiwana długość życia pozostałych pacjentów leczonych w ramach opieki standardowej*

*Ze względu na wnioskowany otwarty charakter refundacji, kontrola zasadnej preskrypcji preparatów Carbaglu może być utrudniona. Trudności te mogą być również spowodowane brakiem możliwości kodowania tejże jednostki chorobowej w ramach klasyfikacji ICD-10. Najbardziej szczegółowy kod ICD-10 to E72.24 – Hiperamonemia, która mieści w sobie zaburzenia metabolizmu amoniaku o różnej etiologii. Poziom szczegółowości kodowania w ramach systemu NFZ ogranicza się natomiast do czwartego poziomu (w tym przypadku E72.2), co utrudnia możliwość kontroli prawidłowej preskrypcji przez płatnika.*

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr AOTMiT-OT-4350-28/2015 „Wniosek o objęcie refundacją leków CARBAGLU (kwas kargluminowy) we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej”. Data ukończenia: 4 grudnia 2015 r.