



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leków
CARBAGLU (kwas kargluminowy)
we wskazaniu:

leczenie hiperamonemii spowodowanej
pierwotnym niedoborem syntazy
N-acetyloglutaminianowej.

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-28/2015

Data ukończenia: 4 grudnia 2015

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (ORPHAN EUROPE SARL).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem ORPHAN EUROPE SARL o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: ORPHAN EUROPE SARL

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ADRs | działania niepożądane (adverse drug reactions) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| AKL | analiza kliniczna |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| ARG1 | arginaza 1 (arginase 1) |
| ASL | liaza argininobursztynianowa (argininosuccinate lyase) |
| ASS | syntazy argininobursztynianowej (argininosuccinate synthase) |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| bd | brak danych |
| CD | cena detaliczna |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| CHMP | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use) przy Europejskiej Agencji Leków (EMA) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CP | fosforan karbomylu (carbamoyl phosphate) |
| CPMP | Komitet ds. Produktów Leczniczych Chronionych Patentem (ang. Committee for Proprietary Medicinal Products) przy Europejskiej Agencji ds. oceny produktów leczniczych (EMA) |
| CPS | syntaza karbamoilofosforanowa (carbamoyl phosphate synthetase) |
| CPSD | niedobór syntazy karbamoilofosforanowej (carbamoyl phosphate synthetase deficiency) |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |
| CUR | współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DDD | określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose) |
| EAA | niezbędne aminokwasy (essential aminoacids) |
| EIMD | European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| GIN | Guidelines International Network |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) |
| LY | lata życia (life years) |
| MNGHA | Ministry of National Guard Health Affairs |

| | |
|--|---|
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NAG | N-acetyloglutaminian (N-Acetylglutamate) |
| NAGS | syntaza N-acetyloglutaminianowa (N-Acetylglutamate synthase) |
| NAGSD | Niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (N-Acetylglutamate synthase deficiency) |
| NCGA | Kwas kwargluminowy (N-carbamoyl-L-glutamic acid) |
| nd | nie dotyczy |
| NECMP | New England Consortium of Metabolic Programs |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |
| NHMRC | National Health and Medical Research Council |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NORD | The National Organization for Rare Disorders |
| OTC | karbamoilotransferaza ornitynowa (ornithine transcarbamylase) |
| OTCD | niedobór karbamoilotransferaza ornitynowa (ornithine transcarbamylase deficiency) |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLC | placebo |
| PSUR | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report) |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| SD | odchylenie standardowe (standard deviation) |
| SE | błąd standardowy (standard error) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| UCD | choroba cyklu mocznikowego (urea cycle disorder) |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.) |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 5 |
| 1. Informacje o wniosku | 7 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 8 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 8 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 8 |
| 3. Problem decyzyjny | 9 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 9 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 9 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 9 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 9 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 10 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 10 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 11 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 11 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 11 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 13 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 13 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 13 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 18 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 18 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 19 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 20 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 20 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 20 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 21 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 21 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 21 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 29 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 29 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 30 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 30 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 30 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 37 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 37 |
| 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 38 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.3. | Komentarz Agencji | 38 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 40 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 40 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 40 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 40 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 44 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 44 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 45 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 46 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 54 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 55 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 55 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 57 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 57 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 58 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 60 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 60 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 60 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 60 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 63 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 64 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 65 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 66 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 68 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 69 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 71 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 72 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 73 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 75 |
| 11. | Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów | 77 |
| 11.1. | Opinie ekspertów klinicznych | 77 |
| 12. | Kluczowe informacje i wnioski | 78 |
| 13. | Źródła..... | 82 |
| 14. | Załączniki..... | 85 |

1. Informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 07.10.2015 r.
PLR.4600.2475.2.2015.DD

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 5 tabletek, kod EAN: 5909990213900;
 - Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 60 tabletek, kod EAN: 5909990213894;

we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym wnioskiem
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Carbaglu 5 tabletek, kod EAN 5909990213900 – [redacted]
 - Carbaglu 60 tabletek, kod EAN 5909990213894 – [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

ORPHAN EUROPE SARL

Immeuble "Le Wilson", 70 avenue du Général de Gaulle,
92800 Puteaux,
Francja

Wnioskodawca

ORPHAN EUROPE SARL

Immeuble "Le Wilson", 70 avenue du Général de Gaulle,
92800 Puteaux,
Francja

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | <ul style="list-style-type: none"> Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 5 tabletek, kod EAN: 5909990213900; Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 60 tabletek, kod EAN: 5909990213894 |
| Kod ATC | A16AA05 |
| Substancja czynna | Kwas kargluminowy |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej |
| Dawkowanie | W leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej W oparciu o doświadczenia kliniczne leczenie można rozpocząć już od pierwszego dnia życia. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg mc., w razie potrzeby do 250 mg/kg mc. Następnie wielkość dawki powinna być dostosowana indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu. Przy przewlekłym stosowaniu leku może nie być konieczne zwiększenie dawki w celu dostosowania jej do masy ciała, tak długo jak zapewniona jest dostateczna kontrola stężenia amoniaku. Dawki dobowe wynoszą od 10 mg/kg mc. do 100 mg/kg mc. |
| Droga podania | Doustna |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Kwas kargluminowy jest zbliżony pod względem budowy do N-acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego. Wykazano in vitro, że kwas kargluminowy powoduje aktywację syntetazy karbamoilofosforanowej występującej w wątrobie. Pomimo, że syntetaza karbamoilofosforanowa wykazuje mniejsze powinowactwo do kwasu kargluminowego niż do N-acetyloglutaminianu, wykazano in vivo, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i u szczurów znacznie skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem. Te spostrzeżenia można wyjaśnić na podstawie następujących obserwacji: i) błona mitochondrialna jest bardziej przepuszczalna dla kwasu kargluminowego niż dla N-acetyloglutaminianu, ii) kwas kargluminowy jest bardziej odporny na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminoacylazy obecnej w cytosolu |

Źródło: ChPL Carbaglu

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|---|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 28.01.2003 r., Europejska Agencja Leków |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Produkt leczniczy Cabarglu jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej; hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową; hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową; hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową. |
| Status leku sierocego | Nie* |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu. |

*Lek pierwotnie miał status leku sierocego w leczeniu niedoboru NAGS, przyznany 18 października 2000. Status został wycofany z rejestru leków sierocych w styczniu 2013 roku pod koniec 10-letniego okresu wyłączności rynkowej.

Źródło: ChPL Carbaglu

Informacje pochodzące z dokumentacji rejestracyjnej Europejskiej Agencji Leków dla produktów Carbaglu:

Mając na uwadze, że deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu jest chorobą rzadką z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi i ma potencjalnie wyniszczające konsekwencje, CPMP uznał, że pomimo ograniczonych dowodów przedstawionych w części przedklinicznej i klinicznej wniosku o dopuszczenie leku do obrotu we wskazaniu deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu, lek Carbaglu oferuje akceptowalny stosunek korzyści do ryzyka dla leczenia hiperamonemii wynikającej z deficytu NAGS. Mając na uwadze, że wyczerpujące dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie mogły zostać przedstawione zgodnie z normalnymi wymaganiami ze względu na rzadkość występowania choroby, CPMP zarekomendował wydanie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu po szczególnymi warunkami dla tego wskazania. Z tych względów, Wnioskodawca zobowiązał się do dostarczenia dodatkowych danych z zakresu jakości, danych przedklinicznych i klinicznych. Zobowiązał się ponadto do przeprowadzenia post-marketingowego programu monitorowania wszystkich pacjentów z deficytem NAGS leczonych Carbaglu w celu zebrania dodatkowych danych dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów.

Na podstawie pozytywnej opinii CPMP, decyzją Komisji Europejskiej z dnia 24.01.2003 r. lek Carbaglu został zarejestrowany do stosowania we wskazaniu leczenie deficytu syntazy N-acetyloglutaminianu.

Wspomniane wcześniej dodatkowe dane, dostarczane zgodnie ze zobowiązaniem po decyzji Komisji Europejskiej o warunkowym dopuszczeniu leku do obrotu, stanowiły podstawę dokonywanej co roku przez CPMP w okresie 2004-2006 rewizji oceny profilu korzyści do ryzyka leku Carbaglu. Wobec spełnienia zobowiązań określonych w aneksie II CHPL, zgodnie z decyzją Komisji wydaną z dnia 26.06.2006 r. przestały istnieć podstawy dla warunkowości pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Carbaglu.

Na podstawie dokonanej w maju 2008 roku rewizji dostępnych danych CHMP uznał, że jakość, bezpieczeństwo oraz skuteczność leku Carbaglu pozostaje odpowiednio i wystarczająco wykazana i na tej podstawie uznała, że profil korzyści do ryzyka leku pozostaje korzystny. Komitet uznał ponadto, że odnowienie decyzji o dopuszczeniu do obrotu może zostać przyznane bez ograniczeń czasowych tej decyzji.

Dnia 14.04.2011 r. CHMP rozpatrzył pozytywnie wniosek podmiotu odpowiedzialnego o dokonanie w CHPL zmiany typu II w zakresie modyfikacji i rozszerzenia dotychczasowego wskazania. Na podstawie pozytywnej opinii CHMP, decyzją Komisji Europejskiej obowiązującą od 27.05.2011 r. produkt leczniczy Cabarglu jest wskazany w leczeniu:

- hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej;
- hiperamonemii spowodowanej kwasizą izowalerianową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasizą metylomalonową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasizą propionową.

Źródło: EMEA 2011

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Zastosowanie kwasu kargluminowego (Carbaglu) w **leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej** nie było dotąd przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|--|---|
| Proponowana cena zbytu netto | Carbaglu 5 tabl – ██████████ Carbaglu 60 tabl – ██████████ |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Carbaglu 5 tabl – lek dostępny w aptece na receptę Carbaglu 60 tabl – lek dostępny w aptece na receptę |
| Poziom odpłatności | Carbaglu 5 tabl – ryczałt Carbaglu 60 tabl – ryczałt |
| Grupa limitowa | Nowa grupa limitowa |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | Brak |

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

| | |
|--|--|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | Nie dotyczy |

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy przedłożone przez wnioskodawcę są zgodne z zakresem wskazań objętych wnioskami dla produktów leczniczych Carbaglu złożonymi do MZ.

Wnioskowany tryb finansowania produktu Carbaglu to refundacja otwarta, tj. leki będą dostępne w aptece na receptę. Podkreślić należy, że wnioskowane wskazanie jest jednym z czterech, w których stosowanie kwasu kargluminowego jest zarejestrowane. Pozostałe wskazania również obejmują hiperamonemię, jednakże o innym podłożu niż w przedmiotowym wskazaniu (tj. hiperamonemia spowodowana kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową oraz kwasicą propionową).

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 stosowany również wśród pacjentów, u których przyczyną hiperamonemii nie jest niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej. Może to skutkować znacznym przekroczeniem wydatków płatnika publicznego oszacowanych w AWB wnioskodawcy. W związku z powyższym pod rozważenie należy poddać warunki finansowania wnioskowanej technologii.

Mając na względzie 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. Według informacji podanych przez NFZ, poziom szczegółowości kodowania w ramach systemu NFZ ogranicza się natomiast do czwartego poziomu (w tym przypadku E72.2), co ogranicza możliwość kontroli prawidłowej preskrypcji przez płatnika.

Mając na uwadze wymienione aspekty zasadnym wydaje się być zawarcie porozumienia o podziale ryzyka między wnioskodawcą a płatnikiem publicznym (opis propozycji – patrz Rozdz. 6.4).

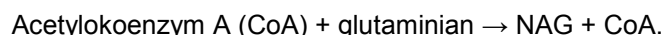
3.2. Problem zdrowotny

Definicja

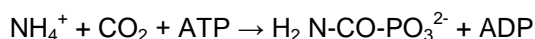
Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu $>50 \mu\text{mol/l}$ ($>100 \mu\text{mol/l}$ u noworodków). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły. Choroba objawia się hipotonią, napadami padaczkowymi, wymiotami i zmianami neurologicznymi (włączając w to stupor). Może, poprzez inhibicję sekrecji insuliny, mieć również efekt diabetogeny.

Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów uczestniczących w cyklu kwasu mocznikowego, tj. liazy argininobursztynianowej (ASL), syntazy argininobursztynianowej (ASS), syntazy karbamoilofosforanowej (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), arginazy 1 (ARG1) i syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS).

Pacjenci cierpiący na niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej posiadają defekt w genie regulującym wytwarzanie NAGS, co skutkuje mniejszą ilością lub aktywnością tego enzymu w organizmie. Syntaza N-acetyloglutaminianowa (NAGS) katalizuje reakcję, w wyniku której powstaje N-acetyloglutaminian (NAG):



Biochemiczny efekt niedoboru NAGS to niezdolność do utworzenia prawidłowej formy NAG, co skutkuje brakiem aktywacji syntazy karbamoilofosforanowej odpowiedzialnej za katalizę reakcji rozpoczynającej cykl kwasu mocznikowego:



Kliniczne objawy niedoboru NAGS pojawiają się w momencie gdy amoniak nie może zostać przekształcony w fosforan karbonylu (CP) i dochodzi do przerwania cyklu mocznikowego. To prowadzi do akumulacji alaniny i glutaminy, a ostatecznie amoniaku (hiperamonemia).

Źródło: Ah Mew 2015, Caldovic 2007, EIMD 2014, Roth 2014

Klasyfikacja

Wczesna postać choroby cyklu mocznikowego (noworodki)

Większość noworodków rodzi się z normalną wagą urodzeniową i są początkowo zdrowe, ale po krótkim czasie ich stan się pogarsza. Wczesne objawy to letarg, drażliwość, problemy z karmieniem, wymioty, hiperwentylacja, chrząkanie w trakcie oddychania, drgawki.

Późna postać choroby cyklu mocznikowego:

Dotychczas odnotowano wiele różnych obrazów klinicznych u pacjentów z częściową resztkową aktywnością uszkodzonego enzymu cyklu mocznikowego. Wszystkie odmiany spotykane są rzadziej niż klasyczna hiperamonemia u noworodków. Najczęstsze objawy to przerywana ataksja, upośledzenie umysłowe, brak prawidłowego rozwoju, zaburzenia chodu, zaburzenia zachowania, padaczka, nawracający zespół Reye'a, unikanie spożywania białka, epizodyczne bóle głowy i cykliczne wymioty.

Klasyfikacja ICD-10 w przypadku hiperamonemii:

E00-E90: Zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemiany metabolicznej;

- E72 Inne zaburzenia przemiany aminokwasów;
 - E72.2 Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego;
 - E72.24 Hiperamonemia.

Źródło: Chawla 2014, MNGHA 2014, www.icd10.pl

Epidemiologia

Częstość występowania zaburzeń cyklu mocznikowego szacuje się na 1:35 000.

Źródło: EIMD 2014, Batshaw 2014

Szacowana częstość urodzeń z defektem cyklu mocznikowego, w zależności od enzymu uczestniczącego w cyklu:

- NAGS: bardzo rzadko
- CPS: 1:56000
- OTC: 1:15000
- ASS: 1:60000
- ASL: 1:70000
- ARG1: brak danych

Źródło: MNGHA 2014

Występowanie niedoboru NAGS w Unii Europejskiej szacuje się na 0,00125 / 10 000 osób.

Źródło: EMA 2011

Rokowanie

Pacjenci z całkowitym niedoborem enzymu cyklu kwasu mocznikowego pomimo wczesnego i intensywnego leczenia często w pierwszych dniach życia zapadają w śpiączkę hiperamonemiczną, która w 50% przypadków jest śmiertelna. U większości przeżywających noworodków dochodzi do poważnego opóźnienia w rozwoju i wysokiego ryzyka nawracających kryzysów hiperamonemicznych. Późna postać choroby może wystąpić u pacjentów w każdym wieku po okresie noworodkowym. Ryzyko przedwczesnej śmierci może wynosić 45%, w zależności od bazowego defektu.

Wyniki badań Batshaw 2014 (14 ośrodków badawczych w USA, Kanadzie i Europie) wykazały, że wśród 614 pacjentów ze zdiagnozowanym zaburzeniem cyklu mocznikowego śmiertelność w przypadku noworodków wynosiła 24%, a u pozostałych osób – 11%.

Prognozy dotyczące rokowań dla pacjentów z NAGSD nie zostały dotąd jednoznacznie określone ze względu na bardzo niskie rozpowszechnienie choroby. Niemniej jednak we wszystkich innych rodzajach zaburzeń cyklu mocznikowego celem terapii jest utrzymanie kontroli przemian metabolicznych ze znormalizowanym poziomem amoniaku oraz glutaminy w osoczu.

Źródło: AWMF 2012, Batshaw 2014, EMA

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według opinii Konsultanta Krajowego w dz. pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, defekty cyklu mocznikowego występują z częstością ok. 1:30000-1:50000, a deficyt NAGS jest najrzadszym z nich. Zgodnie z wiedzą eksperta nie ma oszacowań epidemiologicznych dla Polski, w kraju brak jest pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 28.10.2015 Agencja przeprowadziła wyszukiwanie rekomendacji klinicznych we wnioskowanym wskazaniu. Przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- UpToDate,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (EIMD),
- MedScape,
- UK National Metabolic Biochemistry Network,
- Ministry of National Guard Health Affairs (MNGHA),
- New England Consortium of Metabolic Programs (NECMP),
- The National Organization for Rare Disorders (NORD),
- Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN),
- British Inherited Metabolic Disease Group.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| MedScape, 2014 (USA) | <p>Postępowanie w przypadku NAGSD</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wysokiego poziomu amoniaku we krwi konieczne jest natychmiastowe zaprzestanie spożywania białka i rozpoczęcie suplementacji w celu uzupełnienia podaży kalorycznej. <p>W większości przypadków ostrej hiperamonemii, pacjent nie otrzymuje nic dojelitowo do momentu</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| | <p>odzyskania właściwej kontroli nad hiepramonemią;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie ostrej hiperamonemii powinno nastąpić jak najszybciej; • Redukcję poziomu amoniaku we krwi można osiągnąć poprzez dożylnie podanie benzoesu sodu oraz fenyllooctanu; • W ramach postępowania alternatywnego, hemodializa jest zazwyczaj skuteczna w obniżaniu amoniaku, w szczególności przy wczesnym wdrożeniu; • Transfuzja wymienna jest nieskuteczna i ogólnie nie jest zalecana; • Dożylnie podanie płynów z dodatkiem glukozy i ewentualnie chlorowodoru argininy może być wskazane; • Istotne jest utrzymanie najwyższej możliwej podaży energii; • Od momentu diagnozy szczegółowa terapia NAGSD zależy od ograniczenia podaży białka i udziału argininy w zwiększaniu dostępności ornityny oraz podawania kwasu kargluminowego (którego dostępność jest ograniczona). Nie jest jasne czy stosowanie w tych warunkach fenylomaślanu sodu jest korzystne. |
| <p>EIMD, 2014 (Europa)</p> | <p><u>Diagnostyka NAGSD:</u> Obecnie nie można udzielić rekomendacji w zakresie badań przesiewowych w kierunku NAGS, CPS1 i OTC. Metodą z wyboru jest analiza genetyczna. Analiza enzymatyczna UCD może być wykonana, ale nie jest metodą pierwszego wyboru jeśli dostępna jest analiza genetyczna..</p> <p><u>Postępowanie w przypadku ostrej hiperamonemii</u> Wczesna diagnoza jest kluczowa dla korzystnych wyników leczenia. Rozpoczęcie detoksykacji amoniaku i pomiary w celu odwrócenia katabolizmu nie mogą być opóźnione, chyba że podjęto decyzję o wdrożeniu opieki paliatywnej. Czas trwania śpiączki i maksymalne poziomy amoniaku są najważniejszymi czynnikami prognostycznymi dla dekomensacji hiperamonemicznej. W celu lepszego poznania wszystkich czynników sprawczych wymagane są kolejne badania. U noworodków i dzieci z objawową hiperamonemią, dializy powinny być wdrożone jeśli nie odnotowano odpowiedzi w ciągu 4 godzin od objęcia pacjenta opieką medyczną. Metodą z wyboru w przypadku detoksykacji amoniaku jest hemodiafiltracja. Kluczowe jest inicjowanie i utrzymanie anabolizmu. Najlepszą terapią jest podawanie wysokiej dawki glukozy z lipidów (o ile wykluczono zaburzenia w utlenianiu kwasów tłuszczowych). Podawania białka powinno być rozpoczęte, gdy poziom amoniaku spadnie < 100 μmol/l. Okres diety wolnej od białka nie powinien przekraczać 24-48 godzin.</p> <p><u>Leczenie długoterminowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ograniczenie podaży białka • suplementacja EAA • nadzór specjalisty z dietetyki metabolicznej • stosowanie wymiataczy azotu (wymagane kontrolowane badania nad profilem bezpieczeństwa benzoesu sodu i fenylomaślanu sodu). • monitorowanie poziomu argininy w osoczu (większość pacjentów będzie potrzebowała suplementacji l-argininą) • kwask kargluminowy jest lekiem pierwszej linii w terapii NAGSD i może być także stosowany jako lek ratunkowy u noworodków z ostrą hiperamonemią o nieznanej etiologii. • przeszczep wątroby to jedyna skuteczna interwencja, która umożliwi pacjentowi stosowanie normalnej diety i uchroni przed terapią alternatywną. |
| <p>BIMDG 2008 (Wielka Brytania) Aktualizacja: czerwiec 2014</p> | <p><u>Postępowanie w przypadku dzieci z NAGSD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podejmując decyzje związane z leczeniem należy w pierwszej kolejności oprzeć się na stanie klinicznym; • Określić stopień encefalopatii. • Dokonać wyboru między leczeniem doustnym i dożylnym (dość dobry stan i brak wymiotów - leczenie doustne). Jeśli u pacjenta jest stosowany regularnie kwask kargluminowy – należy podwoić dawkę. Jeśli regularnie nie podawano kwasu kargluminowego – pacjent powinien otrzymać pojedynczą dawkę kwasu kargluminowego (200 mg/kg doustnie), a następnie kontynuować leczenie stosując podwójną zwykłą dawkę. • Podobnie, u pacjentów otrzymujących benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu, należy podwoić dawkę otrzymywanych leków. • Jeśli dziecko jest encefalopatyczne (GCS<10), wymiotuje lub stężenie amoniaku w surowicy jest większe niż 150 μmol/l, należy bezzwłocznie rozpocząć dożylnie podawanie benzoesu sodu, fenylomaślanu sodu lub argininy, jak również kwasu kargluminowego. <p><u>W przypadku dorosłych z NAGSD:</u> Zaleca się stosowanie l-argininy (100 mg/kg/dzień), benzoesu sodu (250 mg/kg/dzień), fenylomaślanu sodu (250 mg/kg/dzień). Niektórzy pacjenci mogą być leczeni kwaskem kargluminowym podawanym dojelitowo, w razie konieczności przez powolną ciągłą infuzję przez sondę nosowo-żołądkową (brak preparatu dożylnego).</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| <p>NECMP, 2013 (Wielka Brytania)</p> | <p><u>Diagnostyka NAGSD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wysoki poziom glutaminy i alaniny oraz brak/normalny poziom kwasu orotowego; Brak lub bardzo niski poziom (< 5 µmol/l) cytruliny w 48-72 godzinie życia jest wskazaniem na NAGSD, OTCD lub CPSD. <p><u>Postępowanie w przypadku hiperamonemii u noworodków i dzieci</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przerwać spożywanie białka (nie dłużej niż przez 36-48 godzin); Rozpocząć dożylnie podawanie płynów z dekstrozą (10-20% IV) i lipidami; Rozpocząć podawania zmiataczy amoniaku; <ul style="list-style-type: none"> IV Ammonul (benzoosan sodu, fenyllooctan sodu); IV arginina; Cytrulina (CPS1 I OC); Kwas kargluminowy (Carbaglu) – potencjalny efekt terapeutyczny w NAGSD; Przygotować się na możliwość przeprowadzenia dializy poprzez kontakt z właściwymi specjalistami. |
| <p>NMBN, 2013 (Wielka Brytania)</p> | <p><u>Diagnostyka NAGS:</u> Normalny/obniżony poziom kwasu orotowego w moczu, obniżony poziom cytruliny i argininy w osoczu. W celu potwierdzenia diagnozy stosuje się badania enzymatyczne i/lub analizy DNA</p> |
| <p>Haberle, 2012 Haberle 2011 (Europa)</p> | <p><u>Diagnostyka NAGSD:</u> Hiperamonemia z niskim poziomem cytruliny i argininy w osoczu oraz niski poziom kwasu orotowego w moczu silnie sugerują niedobór CPS1D lub NAGS. W ramach diagnostyki NAGS można zastosować testy prenatalne w celu identyfikacji alleli związanych z mutacją/chorobą. Korzyści płynące z badań przesiewowych w przypadku noworodków z chorobami cyklu mocznikowego są niewielkie ze względu na złe rokowania. Przeważnie nie wykonuje się skriningu w kierunku niedoborów NAGSF, CPS1D i OTCD z uwagi na niestabilność glutaminy i niską swoistość oraz czułość detekcji obniżonego poziomu cytruliny w moczu. Skrining w kierunku NAGSD, CPS1D i OTCD nie może być obecnie rekomendowany. Testy genetyczne są metodą pierwszego wyboru w celu potwierdzenia diagnozy. Analiza enzymatyczna może być zastosowana jeśli analiza genetyczna nie wykaże określonej UCD lub jest niedostępna. Analiza genetyczna jest metodą z wyboru w celu ostatecznej diagnozy UCD.</p> <p><u>Postępowanie w przypadku pierwotnej hiperamonemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> utrzymać co najmniej 110% dziennego zapotrzebowania na energię, doustnie lub dożylnie; podawać l-argininę w celu przywrócenia funkcji cyklu mocznikowego. w przypadku wykluczenia hiperargininemii, l-arginina-HCl (początkowo dożylnie) jest substancją najczęściej stosowaną (cytrulina może być również stosowana w mitochondrialnych UCD); zastosować wymiatacze azotu bez powtarzania dawek nasycających. w Europie są dostępne tylko dwie substancje: fenylomaślan sodu i benzoosan sodu. w razie ostrej interwencji, benzoosan sodu z/bez fenyllooctanu sodu może być podawany dożylnie; rozważyć zastosowanie kwasu kargluminowego (kwas kargluminowy) jest lekiem pierwszej linii w terapii NAGSD i może być także stosowany jako lek ratujący u noworodków z ostrą hiperamonemią o nieznanej etiologii); w trybie pilnym wdrożyć żywienie dojelitowe w oparciu o dietę niskobiałkową; rozważyć suplementację składników odżywczych (EAA, witaminy, minerały, pierwiastki śladowe). <p><u>Postępowanie w przypadku ostrej hiperamonemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odstąpić od podawania protein; rozpocząć podawanie 10% glukozy IV; rozpocząć podawanie leków pierwszej linii terapii: <ul style="list-style-type: none"> niezdiagnozowany pacjent (w zależności od poziomu amoniaku w surowicy): <ul style="list-style-type: none"> l-argininy IV i wymiataczy azotu; kwasu kargluminowego, karnityny, witaminy B12, biotyny; pacjent z nieznanym UCD (w zależności od poziomu amoniaku w surowicy): <ul style="list-style-type: none"> podtrzymywać leczenie farmakologiczne z zastosowaniem l-argininy (oraz kontynuować lub dodać l-cytrulinę dla NAGSD, CPS1D lub OTCD) i benzoosan sodu z/bez fenylomaślanu sodu/fenyllooctanu sodu; zwiększyć dawkę lub podać dożylnie. przy poziomie amoniaku 500-1000 µmol/l: niezwłocznie rozpocząć hemo(dia)filtrację; przy poziomie amoniaku >1000 µmol/l wskazana jest dalsza terapia aktywna lub leczenie paliatywne. |
| <p>NORD, 2012 (USA)</p> | <p><u>Diagnostyka NAGSD:</u> Podniesiony poziom amoniaku w surowicy (>260 µg/dl – noworodek; 175 µg/dl - pozostali) powiązany z prawidłową lukią anioniową i normalnym poziomem glukozy to silne wskazują na defekt cyklu mocznikowego. ilościowa analiza aminokwasów w osoczu może być pomocna we wstępnej diagnozie – podniesiony lub podwyższony poziom argininy, cytruliny i argininobursztynianu dostarczą wskazówek na temat konkretnego punktu w cyklu mocznikowym, którego dotyczy defekt. Obecność kwasu orotowego w moczu może być parametrem różnicującym w diagnozie defekty w NAGS, CPS1 lub OTC.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <p><u>Postępowanie w przypadku zaburzeń cyklu mocznikowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w nagłych przypadkach należy bezzwłocznie wdrożyć leczenie farmakologiczne przy użyciu wymiataczy amoniaku i argininy stosując je razem z fenyllooctanem sodu i benzoosanem sodu, w czasie gdy wdrażana jest dializoterapia oraz diagnostyka - stosowana jest kombinacja dwóch leków aby przekształcić azot w formę możliwą do wydalania; • w przypadku pacjentów, u których zdiagnozowano niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej, syntetazy karbamoilofosforanowej lub transkARBamylazy ornityny zalecane jest podawanie cytruliny; • zastosowanie kwasu kargluminowego u pacjentów z niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej jest bardzo skuteczne. |
| AWMF, 2012 (Niemcy) | <p><u>Diagnostyka NAGSD:</u></p> <p>Istnieje potrzeba wczesnych, szybkich i bezpiecznych testów prenatalnych, ponieważ większość chorób cyklu mocznikowego kwalifikuje się jako stan ciężki a diagnostyka płodu umożliwi przerwanie ciąży w wielu krajach. W NAGSD, który jest chorobą uleczalną, testy prenatalne mogą być wskazane ze względów psychologicznych lub w celu przygotowania leczenia około- i poporodowego. Rekomendowaną metodą jest molekularna analiza genetyczna.</p> <p>Nie istnieje rutynowy skrining w kierunku NAGSD, CPS1D i OTCD. Same określenie niskiego poziomu cytruliny ma niską swoistość i prawdopodobnie niską czułość, przynajmniej w przypadku późnej postaci OTCD.</p> <p>Niedobory NAGS i CPS1 nie mogą być rozróżnione na podstawie objawów klinicznych i standardowych procedur laboratoryjnych. Profil aminokwasów w osoczu są porównywalne (wykazują podwyższony poziom glutaminy i często obniżony w przypadku cytruliny i argininy). Stężenie kwasu orotowego w moczu nie jest podwyższone. W ramach diagnostyki różnicującej NAGSD i CPS1D sugeruje się przeprowadzenie testu NCGA, ale nawet wynik negatywny nie wyklucza NAGSD, a wynik pozytywny obserwowano także u pacjentów z CPS1D. Analiza enzymatyczna NAGS wymaga tkanki wątrobowej i w dużej mierze zależy od optymalnych warunków przed analizą. W przypadku podejrzenia NAGSD, rekomendowana jest analiza genetyczna w celu potwierdzenia diagnozy.</p> <p><u>Leczenie</u></p> <p>Ostra objawowa hiperamonemia wymaga natychmiastowego leczenia. Każdy szpital pediatryczny powinien mieć dostęp do leków pierwszej linii. Wszystkim pacjentom z kryzysem hiperamonemicznym należy zapewnić opiekę medyczną w specjalistycznym ośrodku, do którego powinni być przeniesieni niezwłocznie po (1) przerwaniu przyjmowania protein, (2) rozpoczęciu podaży glukozy IV, (3) rozpoczęciu podaży pierwszoliniowych leków, (4) pobraniu osocza i moczu do celów diagnostycznych bez opóźnienia wdrożenia terapii (diagnozowanie i terapia pierwszego rzutu muszą być prowadzone w tym samym czasie).</p> <p>Pacjent niezdiagnozowany, poziom amoniaku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powyżej górnej granicy normy: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaprzestać podawania protein; ○ podać glukozę IV w odpowiedniej dawce, żeby zapobiec katabolizmowi (10 mg/kg/min u noworodków) ± insulinę; ○ monitorować poziom amoniaku we krwi co 3 h; • 100-250 µmol/l: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozpocząć farmakoterapię IV l-argininą i benzoosanem sodu; ○ rozpocząć leczenie kwasem kargluminowym, karnityną, witaminą B12, biotyną; • 250-500 µmol/l: <ul style="list-style-type: none"> ○ postępowanie identyczne jak przy 100-250 µmol/l; ○ wdrożyć hemo(dia)filtrację jeśli istotna encefalopatia lub wczesne wysokie stężenie amoniaku we krwi lub bardzo wczesny początek choroby (dzień 1 lub 2); ○ rozpocząć hemo(dia)filtrację jeśli amoniak nie spadnie znacząco w ciągu 3-6 h; • 500-1000 µmol/l: <ul style="list-style-type: none"> ○ postępowanie identyczne jak przy 250-500 µmol/l; ○ natychmiast wdrożyć hemo(dia)filtrację; • powyżej 1000 µmol/l <ul style="list-style-type: none"> ○ ocenić, czy kontynuować wybraną terapię, czy wdrożyć leczenie paliatywne. <p>Pacjent z nieokreśloną UCD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powyżej górnej granicy normy: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaprzestać podawania protein; ○ podać glukozę IV w odpowiedniej dawce, żeby zapobiec katabolizmowi (10 mg/kg/min u noworodków) ± insulinę; ○ monitorować poziom amoniaku we krwi co 3 h; • 100-250 µmol/l: <ul style="list-style-type: none"> ○ kontynuować farmakoterapię l-argininą (plus kontynuować lub dodać l-cytrulinę w mitochondrialnych UCD) i benzoosan sodu ± PBA sodu/fenyllooctan, zwiększyć dawkę lub podać IV; ○ rozważyć NG, węglowodany i emulsje lipidowe, chyba że dziecko wymiotuje (umożliwia wyższy pobór energii). |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 250-500 µmol/l: <ul style="list-style-type: none"> ○ postępowanie identyczne jak przy 100-250 µmol/l (wszystkie leki IV); ○ wdrożyć hemo(dia)filtrację jeśli istotna encefalopatia lub wczesne wysokie stężenie amoniaku we krwi lub bardzo wczesny początek choroby (dzień 1 lub 2). ○ rozpocząć hemo(dia)filtrację jeśli amoniak nie spadnie znacząco w ciągu 3-6 h; • 500-1000 µmol/l: <ul style="list-style-type: none"> ○ postępowanie identyczne jak przy 250-500 µmol/l; ○ niezwłocznie wdrożyć hemo(dia)filtrację; • powyżej 1000 µmol/l <ul style="list-style-type: none"> ○ ocenić, czy kontynuować aktywną terapię, czy wdrożyć leczenie paliatywne. <p>Kwas kargluminowy jest lekiem pierwszej linii w terapii NAGSD i może być również stosowany jako lek ratunkowy u noworodków z ostrą hiperamonemią o nieznannej etiologii.</p> |
| <p>RDCRN, (USA) Brak daty publikacji wytycznych</p> | <p><u>Diagnostyka NAGSD:</u> Wyniki testów laboratoryjnych wskazujące na podniesiony poziom amoniaku w osoczu (≥ 260 µg/dl u noworodków i ≥ 175 µg/dl u starszych dzieci i dorosłych), prawidłową lukę anionową i prawidłowy poziom glukozy silnie sugerują zaburzenia cyklu mocznikowego. Podwyższony/obniżony poziom argininy, cytruliny i argininobursztynianu wskazują na pozycję defektu w cyklu mocznikowym (NAGS: obniżony poziom cytruliny i kwasu orotowego). Należy wziąć pod uwagę różnice w profilu aminokwasów między dziećmi i dorosłymi. Diagnostyka enzymatyczna dla CPS1D, OTC i NAGSD jest przeprowadzana z wykorzystaniem biopsji wątroby świeżo zamrożonej w ciekłym azocie. Klinicznie testowane analizy DNA obecnie w USA dostępne są tylko dla OTC, wkrótce powinny pojawić się dla innych związków cyklu mocznikowego (autorzy nie podają daty publikacji wytycznych)</p> <p><u>Postępowanie w przypadku NAGSD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zapewnienie odpowiedniego zespołu terapeutycznego i organizacji leczenia; • płyny, dekstroza, lipidy do ustabilizowania katabolizmu, nawadnianie; • antybiotyki, identyfikacja możliwych zakażeń, • niezwłoczny kontakt i transport do instytucji zdolnych do przeprowadzenia leczenia; • zaprzestanie spożywania białka; • wkłucie centralne; • zapewnienie wspomaganie fizjologicznego (sprężarki, środki buforujące); • roztwory podawane dożylnie: Ammonul, Arginina HCl (10%), dekstroza; • wykazano wysoką skuteczność terapeutyczną kwasu kargluminowego. |

Przedstawione w powyższej tabeli wytyczne amerykańskie i europejskie rekomendują stosowanie kwasu kargluminowego w leczeniu NAGSD. Publikacje EIMD 2014, Heberle 2012 i AWMF 2012 jasno 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. Hiperamonemia z niskim poziomem cytruliny i argininy w osoczu oraz niski poziom kwasu orotowego w moczu sugerują niedobór CPS1D lub NAGS. W celu potwierdzenia diagnozy stosuje się badania enzymatyczne i/lub analizy DNA. W przypadku rozpoznania ostrej hiperamonemii bardzo istotne jest niezwłoczne rozpoczęcie terapii, jeszcze przed postawieniem szczegółowej diagnozy.

Uwaga Agencji

Stosowanie kwasu kargluminowego we wnioskowanych wskazaniach, tj. leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, stwarza konieczność przeprowadzenia diagnozy różnicującej w kierunku NAGSD. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, skrining w kierunku NAGS, CPS1 lub OTC obecnie nie jest zalecany (Heberle 2012, EIMD 2014). W rekomendacjach zwrócono uwagę na niestabilność glutaminy i niską swoistość oraz czułość detekcji obniżonego poziomu cytruliny w moczu (Heberle 2012, AWMF 2012). Według AWMF 2012 niedobory NAGS i CPS1 nie mogą być rozróżnione na podstawie objawów klinicznych i standardowych procedur laboratoryjnych: „W ramach diagnostyki różnicującej NAGSD i CPS1D sugeruje się przeprowadzenie testu NCGA, ale nawet wynik negatywny nie wyklucza NAGSD, a wynik pozytywny obserwowano także u pacjentów z CPS1D. Analiza enzymatyczna NAGS wymaga tkanki wątrobowej i w dużej mierze zależy od optymalnych warunków przed analizą, dlatego w przypadku podejrzenia NAGSD w celu potwierdzenia diagnozy bardziej zalecana jest analiza genetyczna”. Wytyczne wskazują, że metodą z wyboru do ostatecznej diagnozy NAGSD jest analiza genetyczna, a gdy ta jest niedostępna rekomenduje się analizę enzymatyczną [EIMD 2014, Heberle 2011, AWMF 2012]. Należy również zaznaczyć, że w stanie ostrej hiperamonemii decyzje o leczeniu podejmuje się błyskawicznie, często przed postawieniem szczegółowej diagnozy. Biorąc pod uwagę, że do ostatecznej

diagnozy pacjentów w kierunku NAGSD wymagana jest analiza genetyczna, której dostępność może być ograniczona, to istnieje ryzyko, że terapia kwasem kargluminowym nie zostanie wdrożona u pacjenta z NAGSD ze względu na brak pełnej diagnozy lub zostanie wdrożona u pacjenta z innym, identycznym w objawach klinicznych i biochemicznych, defektem cyklu mocznikowego (zastosowanie we wskazaniu szerszym niż wnioskowane). W świetle przedstawionych rekomendacji diagnostycznych istotna jest również ocena możliwości i uwarunkowań opieki medycznej w Polsce.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert | Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej |
|---|---|
| Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | „Nie dotyczy, bo aktualnie brak w kraju pacjentów z tym wskazaniem” |
| Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją | „Hemodiafiltracja lub hemodializa, benzoesan sodu, arginina, cytrulina, fenylomaślan, sodu, fenylooctan sodu, dieta hiperkaloryczna z ograniczeniem białka naturalnego” |
| Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | „Nie dotyczy, bo aktualnie brak w kraju pacjentów z tym wskazaniem” |
| Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | „Nie dotyczy, bo aktualnie brak w kraju pacjentów z tym wskazaniem” |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28.10.2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2015.66), obecnie nie ma refundowanych produktów leczniczych we wnioskowanym rozpoznaniu. Brak jest również innych produktów leczniczych zarejestrowanych w leczeniu pierwotnej hiperamonemii spowodowanej niedoborem NAGS.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|---|--|---|
| <p><u>Opieka standardowa:</u></p> <p>1. Wymiatacze azotu/wolnych rodników:</p> <ul style="list-style-type: none"> • l-arginina (preparat Medargin – dostępny w Polsce); • benzoesan sodu (powszechnie stosowany konserwant chemiczny, brak preparatu leczniczego dostępnego na polskim rynku); • L-cytrulina (brak preparatu leczniczego dostępnego na polskim rynku, dostępne są wieloskładnikowe suplementy diety, których jednym ze składników jest L-cytrulina); • biotyna (preparaty Zdrovit Biotyna i Biotebal - dostępne w Polsce); • fenylomaślan sodu (preparat Ammonaps –dostępny w Polsce); • fenylooctan sodu (preparaty Ammonul i Ucephan - nie zarejestrowane w Europie). <p>2. Dieta eliminacyjna (ograniczenie spożywania białek i suplementacja):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparaty spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (dostępne w Polsce): EAA Supplement, Milupa ucd-1, Milupa ucd-2, Cyclinex-1. | <p>W uzasadnieniu wyboru komparatora Wnioskodawca powołuje się na aktualne wytyczne oceny technologii medycznych opublikowane przez AOTM oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.</p> <p>Zgodnie z powyższymi dokumentami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komparatorem dla ocenianej interwencji musi być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię; • Wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim; • Zaleca się przeprowadzenie analiz z udziałem innych komparatorów, którymi mogą być technologie: najczęściej stosowana, najtańsza, najskuteczniejsza, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. • Jeśli nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, konieczne jest przeprowadzenie szeregu analiz, w tym klinicznej zawierającej opis technologii opcjonalnych, czyli procedur medycznych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, które dostępne są na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. | <p>Przedstawione przez Wnioskodawcę dane na temat komparatora są zgodne ze stanem faktycznym. Zdefiniowany przez wnioskodawcę komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych.</p> |

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|---|---|--|
| Populacja | <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z hiperamonemią w przebiegu niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy. | <ul style="list-style-type: none"> Badania na zdrowych ochotnikach; Badania w populacji pacjentów z innym wskazaniem; Publikacje dotyczące przypadków, w których nie postawiono diagnozy NAGSD lub diagnoza była niejasna. | Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym |
| Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> Kwas kargluminowy (Carbaglu) – początkowa dawka dobową – 100 mg/kg m.c. do 250 mg/kg m.c.; następnie dostosowana indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu. | <ul style="list-style-type: none"> Publikacje dotyczące przypadków, w których nie stosowano kwasu kargluminowego | Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> opieka standardowa <p>Wymiatacze azotu/wolnych rodników (l-arginina, benzoetan sodu, l-cytrulina, biotyna, fenylomaślan sodu, fenylloctan sodu); dieta eliminacyjna.</p> | - | Komparatory zdefiniowane prawidłowo |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne): <ul style="list-style-type: none"> krótko- i długoterminowe odpowiedzi na leczenie na podstawie poziomów w osoczu: <ul style="list-style-type: none"> amoniaku, glutaminy, cytruliny; drugorzędowe efekty kliniczne, takie jak: <ul style="list-style-type: none"> rozwój kliniczny pacjenta, stan neurologiczny/psychomotoryczny, konieczność stosowania diety ograniczającej białko, wzrost, jednoczesne stosowanie innych leków, występowanie zdarzeń niepożądanych. | - | Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> Ze względu na charakter schorzenia (choroba rzadka) dopuszczano wszelkie publikacje oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo kwasu kargluminowego w niniejszym wskazaniu, w tym opisy przypadków. | - | Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---------------|--|----------------------|--|
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim i polskim. Ze względu na charakter wskazania, tj. chorobę rzadką, dopuszczano w analizie abstrakty konferencyjne, również jeśli nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. | - | Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym |

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w Medline, EMBASE, The Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination oraz na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA. Jako datę wyszukiwania podano 21.01.2015. Zakres źródeł przeszukany przez wnioskodawcę jest zgodny z wytycznymi Agencji i adekwatny do przedmiotu analizy.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wprowadzonych haseł, sposobu ich łączenia oraz uwzględnionych baz danych. W strategii wyszukiwania nie zastosowano żadnych filtrów, przy czym ocenie poddano tylko prace w językach angielskim i polskim. W przeprowadzonym przez wnioskodawcę procesie wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków. W przypadku niezgodności między badaczami dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia konsensusu.

Analizy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 23.10.2015 r. W referencjach publikacji rejestracyjnych odnalezionych na stronach EMA i FDA Agencja zidentyfikowała dodatkowy abstrakt konferencyjny spełniający kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy:

- Huijmans JGM, de Klerk JBC, Jankie R, Slotema R, Wolff ED and Duran M (1998); The fate of oral carbamylglutamate in N-acetylglutamate synthetase deficiency; J Inher Metab Dis, 21 (Suppl 2), 28

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 21 prac uwzględniających 22 opisy przypadków zastosowania kwasu kargluminowego w pierwotnym niedoborze NAGS;
- 1 pracę (retrospektywna seria przypadków) zawierającą opisy 23 pacjentów, u których zastosowano kwasu kargluminowy w pierwotnym niedoborze NAGS.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Abstrakt konferencyjny Guffon 2011 – retrospektywna seria przypadków

Populacja:

Pacjenci leczeni w ośrodkach europejskich w latach 1991-2007 z potwierdzoną diagnozą NAGSD, u których zastosowano co najmniej 1 dawką kwasu kargluminowego. Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9 Charakterystyka pacjentów z opisu serii przypadków [źródło: Guffon 2011]*

| Parametr | Wartość ocenianego parametru | Liczba pacjentów; N=23 |
|---|------------------------------|------------------------|
| Płeć | męska | 14 (61%) |
| | żeńską | 9 (39%) |
| Wiek w momencie rozpoczęcia terapii Carbaglu (lata) | średnia (SD) | 2 (4) |
| | zakres | 0-13 |
| Grupy wiekowe w momencie rozpoczęcia terapii Carbaglu | < 30 dni | 9 (39%) |
| | > 30 dni – 11 miesięcy | 9 (39%) |
| | ≥ 1 – 13 lat | 5 (22%) |

| | | |
|--|------------------|----------|
| Mutacje genu NAGS na podstawie testowania DNA | homozygotyczne | 14 (61%) |
| | heterozygotyczne | 4 (17%) |
| | niedostępne | 5 (22%) |
| Obecny stan terapii | trwająca | 18 (78%) |
| | przerwana | 5 (22%) |

*Dodatkowe dane zidentyfikowane na stronie amerykańskiej agencji FDA

Przed podjęciem leczenia średnia i mediana poziomu amoniaku wynosiła kolejno 218,9 $\mu\text{mol/l}$ (SD = 299,0) i 142,0 $\mu\text{mol/l}$ (wartość referencyjna: 50 $\mu\text{mol/l}$).

Interwencja:

- średnia początkowa dawka kwasu kargluminowego: 172 mg/kg/d (w większości przypadków mieściła się w zakresie rekomendowanej dawki dobowej 100-250 mg/kg);
- średnia podtrzymująca dawka dobowo kwasu kargluminowego: 31 mg/kg (zakres 6-100 mg/kg);
- średni czas trwania terapii: 97,8 miesiąca;
- całkowita ekspozycja na leczenie: > 2300 miesięcy (187,4 pacjento-lat).

Badane parametry: poziom amoniaku/glutaminy/cytruliny w osoczu, rozwój stanu klinicznego pacjenta, stan neurologiczny/psychomotoryczny pacjenta, dieta o ograniczonej podaży białka, wzrost, jednoczesne leczenie, zdarzenia niepożądane.

Poszczególne opisy przypadków

Tabela 10. Charakterystyka poszczególnych opisów przypadków włączonych do AK wnioskodawcy*

| Badanie/a opisujące przypadek | Płeć | Metoda diagnozy NAGSD | Dawkowanie kwasu kargluminowego | Wiek w momencie zdiagnozowania hiperamonemii | Parametry badane po podaniu kwasu kargluminowego | Interwencje** | Pochodzenie/pokrewieństwo o rodziców | Wywiad rodzinny |
|-------------------------------|------|--|--|---|--|--|--------------------------------------|-----------------|
| Sayarifard 2014 | M | Testy metaboliczne – podejrzenie CPSD/NAGSD, następnie analiza genetyczna – diagnoza NAGSD przed podaniem kwasu kargluminowego | bd | Pacjenta przyjęto na oddział w 8 dniu po urodzeniu. | Poziom amoniaku w osoczu po 24h | Dializa otrzewnowa, benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, L-arginina, kwas kargluminowy | irańskie/nie | b.d. |
| Kiykim 2014 | M | Niedobór NAGS w analizie mutacji; diagnoza po podaniu kwasu kargluminowego | Dawka początkowa: 100 mg/kg/dzień; Dawka w 8-15 miesiącu życia: 10 – 25 mg/kg/dzień Dawka po wystąpieniu hiperamonemii w wieku 27 miesięcy: 50 mg/kg/dzień Dawka po ustaniu hiperamonemii: 30 mg/kg/dzień (rezygnacja z diety o ograniczonej podaży białka) | W 2. dniu po urodzeniu u pacjenta zaobserwowano drażliwość i ospałość; w 5 dniu stwierdzono podwyższony poziom amoniaku we krwi | Poziom amoniaku w osoczu | Ograniczenie podaży białka, dożylnie podawanie glukozy, benzoesan sodu i arginina podawana doustnie, przerwanie żywienia dojelitowego, kwas kargluminowy | tureckie/tak | nie |
| Van Leynseele 2013 | K | Zaburzenie NAGS potwierdzone analizą genetyczną; diagnoza po podaniu kwasu kargluminowego | 100 mg/kg/d | 7 dni | Poziom amoniaku w osoczu | Zaprzestanie spożywania białka, dożylnie podawanie glukozy, rozpoczęcie leczenia benzoesanem sodu i chlorowodorkiem argininy, kwas kargluminowy | wschodnia Europa/tak | b.d. |
| Cartagena 2013 | M | Niedobór NAGS w analizie mutacji; diagnoza przed podaniem kwasu kargluminowego | 1200 mg w 3 równych dawkach na dobę | 38 lat | Poziom amoniaku w osoczu | Dożylnie podawanie płynów i laktulozy, względnie niższe spożywanie białka, fenylomaślan sodu, cytrulina, kwas kargluminowy | irlandzko-szkockie/nie | nie |

| Badanie/a opisujące przypadek | Płeć | Metoda diagnozy NAGSD | Dawkowanie kwasu kargluminowego | Wiek w momencie zdiagnozowania hiperamonemii | Parametry badane po podaniu kwasu kargluminowego | Interwencje** | Pochodzenie/pokrewieństwo o rodziców | Wywiad rodzinny |
|-------------------------------|------|---|--|--|---|---|--------------------------------------|--|
| Corne 2011 | M | Test kwasu kargluminowego (350 mg/kg/d w 3. równych dawkach) potwierdzony testami enzymatycznymi i biologią molekularną; diagnoza przed podaniem kwasu kargluminowego | Dawka początkowa: 23-140 mg/kg/d; Dawka podtrzymująca stosowana przez 4 lata: 200 mg/d; W wieku 20 lat pacjent stosuje dawkę 800 mg/d. | 6 miesięcy | bd | Kwas kargluminowy | francuskie | b.d. |
| Gessler 2010 | K | Druga biopsja wątroby: redukcja aktywności NAGS, później zidentyfikowano homozygotyczność pod względem mutacji NAGS; diagnoza po podaniu kwasu kargluminowego | Dawka początkowa: 250 mg/kg/d (wiek pacjenta 3 miesiące); dawka w wieku 14 miesięcy: 200 mg/kg/d; przez kolejne 4 lata dawka stopniowo zmniejszana do 40 mg/kg/d, Dawka w wieku 15 lat została zwiększona z 10 mg/kg/d na 15 mg/kg/d | 2 dni | Poziom amoniaku i aminokwasów w osoczu, skutki uboczne związane z wątrobą. | Dożylne karmienie wysokokaloryczne z arginina, podawane doustnie mleko matki z benzoesanem sodu i arginina, ograniczenie podaży białka, kwas kargluminowy | tureckie/kuzyni 1. stopnia | tak; zgon starszej siostry z powodu ciężkiej hiperamonemii (NAGSD niepotwierdzony) |
| Tuchman 2008 | K | Niedobór NAGS w analizie mutacji; diagnoza przed podaniem kwasu kargluminowego | 2,2 g/m ² /d | 40 lat | Poziom amoniaku w osoczu, stężenie glutaminy w osoczu | Dieta o niskiej podaży białka, laktuloza, fenylomaślan sodu, L-cytrulina, ondanestron (ze względu na chroniczne nudności) | b.d. | b.d. |
| Guffon 2005a | K | Niedobór NAGS w analizie mutacji; diagnoza po podaniu kwasu kargluminowego | 200 mg/kg | 4 dni | Poziom amoniaku, poziom glutaminy i kwasu glutaminowego, stężenie cytruliny, poziom kwasów organicznych i kwasu orotowego w moczu | Kwas kargluminowy (test NCGA) | b.d./ta sama wioska | b.d. |
| | M | Niedobór NAGS w analizie mutacji; diagnoza po podaniu kwasu kargluminowego | 180 mg/kg | 3 miesiące | | | francuskie/kuzyni 1. stopnia | b.d. |
| | M | Niedobór NAGS w analizie mutacji; diagnoza po podaniu kwasu kargluminowego | 114 mg/kg | po urodzeniu | | | b.d./nie | zgon starszej siostry z powodu ciężkiej hiperamonemii; brak diagnozy |
| Caldovic 2004 | K | Początkowo nie oznaczono NAGS podczas biopsji wątroby; później niedobór NAGS w analizie mutacji; diagnoza przed podaniem kwasu kargluminowego | 2,2 g/m ² /d w 4. dawkach | 4 tygodnie | Poziom amoniaku w osoczu, poziom mocznika w surowicy | Dieta o niskiej podaży białka, benzoesan sod, L-cytrulina, kwas kargluminowy | b.d. | nie |

| Badanie/a opisujące przypadek | Płeć | Metoda diagnozy NAGSD | Dawkowanie kwasu kargluminowego | Wiek w momencie zdiagnozowania hiperamonemii | Parametry badane po podaniu kwasu kargluminowego | Interwencje** | Pochodzenie/pokrewieństwo o rodziców | Wywiad rodzinny |
|-------------------------------|------|--|--------------------------------------|--|--|---|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Caldovic 2004 | K | Początkowo nie oznaczono NAGS podczas biopsji wątroby; później niedobór NAGS w analizie mutacji; diagnoza przed podaniem kwasu kargluminowego | 2,2 g/m ² /d w 4. dawkach | 9 lat | Poziom amoniaku w osoczu, poziom mocznika w surowicy | Kwas kargluminowy | b.d. | tak, młodsza siostra z NAGSD |
| Belanger-Quintana 2003 | M | Pomiar aktywności CPS i OTC w komórkach błony śluzowej jelit, pozytywny test NCG; diagnoza przed podaniem kwasu kargluminowego | 15 mg/kg/d | 12 lat | Poziom amoniaku i glutaminy | Benzoesan, fenylomaślan, L-arginina, dieta o podaży białka wynoszącej 70 g białka/dzień, kwas kargluminowy | b.d./nie | b.d. |
| Elpeleg 2002 | M | Początkowa biopsja wątroby niejednoznaczna, później analiza molekularna potwierdziła homozygotyczną mutację genu NAGS; diagnoza po podaniu kwasu kargluminowego | 150 mg/kg/day | 4 dni | Poziom amoniaku w osoczu | Hemodializa, fenylomaślan sodu, cytrulina, karnityna, dieta wysokokaloryczna, kwas kargluminowy | irańscy Żydzi/kuzyni 1. stopnia | b.d. jedno z bliźniąt (drugie zdrowe) |
| Elpeleg 2002 | M | Homozygotyczna mutacja genu NAGS po podaniu kwasu kargluminowego | | po urodzeniu | Poziom amoniaku w osoczu | Fenylomaślan sodu, cytrulina, hemodializa, kwas kargluminowy | irańscy Żydzi/kuzyni 1. stopnia | tak; młodszy brat z NAGSD |
| Forget 1999 | M | Biopsja wątroby, analiza enzymatyczna metodą Colombo wykazała aktywność NAGS zredukowaną do 26% kontroli (częściowe podejrzenie NAGSD); diagnoza przed podaniem kwasu kargluminowego | 100 mg/kg/d | 4 lata | Poziom amoniaku w osoczu | Walproininan (podejrzenie zaburzeń napadowych), kwas kargluminowy, arginina, dieta z ograniczoną podażą białka wraz z suplementacją EAA | b.d./nie | nie |
| Huijmans 1998 | M | Biopsja wątroby, analiza enzymatyczna metodą Colombo wykazała obniżoną aktywność NAGS po podaniu kwasu kargluminowego | 100 mg/kg/d | 3 dni | Poziom amoniaku w osoczu | Benzoesan sodu, arginina, cytrulina, dializa otrzewnowa, kwas kargluminowy | b.d./tak | nie |

| Badanie/a opisujące przypadek | Płeć | Metoda diagnozy NAGSD | Dawkowanie kwasu kargluminowego | Wiek w momencie zdiagnozowania hiperamonemii | Parametry badane po podaniu kwasu kargluminowego | Interwencje** | Pochodzenie/pokrewieństwo o rodziców | Wywiad rodzinny |
|-------------------------------|------|---|--|--|--|---|--------------------------------------|-----------------|
| Plecko 1998 | K | Biopsja wątroby, testy enzymatyczne wykazała zmniejszoną aktywność NAGS (zredukowana do 15% kontroli); diagnoza przed podaniem kwasu kargluminowego | 100 mg/kg/d | 12 lat i 11 miesięcy | Poziom amoniaku w osoczu, efekty uboczne | Przerwanie spożywania białka przez 48 h, wysoka podaż energetyczna (interwencja dożylna), L-arginina, benzoesan sodu, dieta o ograniczonej podaży białka, L-cytrulina, fenylomaślan sodu, kwas kargluminowy | Austriackie /słoweńskie/ nie | nie |
| Morris 1998 | K | Biopsja wątroby: test enzymatyczny wykazał aktywność NAGS <5% kontroli (metoda Nuzuma i Snodgrassa); diagnoza przed podaniem kwasu kargluminowego | Dawka początkowa: 100 mg/kg/d w 4 dawkach | 4 dni | Poziom amoniaku w osoczu | Dożylne podanie glukozy, benzoesanu sodu i L-karnityny, zaprzestanie podawania białka, dieta o ograniczonej podaży białka | b.d./kuzyni 1. stopnia | b.d. |
| Hinnie 1997 | M | Biopsja wątroby, test enzymatyczny wykazał aktywność NAGS < 50% kontroli (metoda Colombo); diagnoza przed podaniem kwasu kargluminowego | 60 mg/kg/d | 20 lat | Poziom amoniaku w osoczu | Diazepam, benzoesan sodu na drodze infuzji, 10% dekstroza, arginina podana przez zgłębnik nosowo-gardłowy, antybiotyki i leki przeciwdrgawkowe, hemodializa, dieta o niskiej podaży białka i wysokiej podaży energii (karmienie przez zgłębnik) | b.d./tak, kuzyni 1. stopnia | b.d. |
| Guffon 1995 | M | Biopsja wątroby, test enzymatyczny w kierunku CPS/NAGS (aktywność NAGS < 10% kontroli), następnie przeprowadzono test NCG | Test NCG: 200 mg 3 razy dziennie; Dawka podtrzymująca: 200 mg 3 razy dziennie | 3-4 dni | Poziom amoniaku w osoczu | Diazepam (leczenie uogólnionego napadu), dializa otrzewnowa, dożylne podawanie benzoesanu sodu, chlorowodoru argininy, dieta bezbiałkowa, wysokokaloryczna (karmienie przez zgłębnik nosowo-gardłowy) | b.d./tak, kuzyni 1. stopnia | b.d. |

| Badanie/a opisujące przypadek | Płeć | Metoda diagnozy NAGSD | Dawkowanie kwasu kargluminowego | Wiek w momencie zdiagnozowania hiperamonemii | Parametry badane po podaniu kwasu kargluminowego | Interwencje** | Pochodzenie/pokrewieństwo o rodziców | Wywiad rodzinny |
|---|------|---|---|--|---|--|--------------------------------------|---|
| Schubiger 1991 Bachmann 1981 Bachmann 1982 | M | Biopsja wątroby: aktywność NAGS niewykrywalna; diagnoza przed podaniem kwasu kargluminowego | Dawka początkowa: 100 mg/kg/d w 4. dawkach; Kolejna dawka 650 mg/kg | 36 godzin | Poziom amoniaku, glutaminy, ornityny, argininy, glicyny w osoczu oraz kwasu orotowego w moczu | Dieta o ograniczonej podaży białka, dożylnie podawany benzoesan sodu, glukoza w celu utrzymania właściwej podaży kalorycznej, arginina, L-cytrulina. | b.d./nie | zgon dwojga z trojga rodzeństwa w 5 i 11 dniu życia z powodu apatii, bezdechu i konwulsji; pośmiertne badanie jednego z dzieci wykazało hiperamonemię |

Pozostałe parametry, tj. objawy, wyjściowe poziomy amoniaku, glutaminy i cytruliny przedstawiono w tabeli 8 AKL Wnioskodawcy (str. 49-51).

**wszystkie wymienione w danym opisie przypadku

Z powyższej tabeli wynika, że w momencie zdiagnozowania hiperamonemii 15/22 pacjentów (68%) było w wieku niemowlęcym (≤ 6 miesiąca życia), przy czym u 12/15 (79%) diagnozę postawiono już w trakcie pierwszych 8 dni życia. Pozostałe 7 stanowią dzieci w wieku 4-13 lat (4 pacjentów) oraz osoby dorosłe w wieku 20-40 lat (3 pacjentów). W przedstawionych opisach przypadków 14 pacjentów było płci męskiej, a 8 – żeńskiej. W przypadku 2. pacjentów hiperamonemia przebiegała bezobjawowo, a oceny poziomu amoniaku dokonano rutynowo w oparciu o wywiad rodzinny [Guffon 2005, Gessler 2010].

Uwaga Agencji

Według rekomendacji klinicznych przedstawionych w Rozdziale 3.4.1. niniejszej analizy, w diagnostyce NAGSD stosuje się badania enzymatyczne i/lub analizy DNA, przy czym analiza enzymatyczna NAGS wymaga tkanki wątrobowej i w dużej mierze zależy od optymalnych warunków przed analizą, dlatego w przypadku podejrzenia NAGSD rekomendowane jest potwierdzenie diagnozy analizą genetyczną. W 10/22 przypadkach zastosowano leczenie kwasem kargluminowym zanim przeprowadzono diagnozę w kierunku NAGSD z wykorzystaniem analizy genetycznej/enzymatycznej. Jak wskazuje dotychczasowa praktyka kliniczna, preparat Carbaglu podawany jest również przed potwierdzoną diagnozą NAGSD, co w rzeczywistości może wiązać się z zastosowaniem leku we wskazaniu innym niż wnioskowane.

Ponadto w przedstawionych powyżej pracach autorzy odnoszą się do ograniczeń związanych z procedurą diagnostyczną NAGSD:

- *Zgodnie z opinią autorów badania Belanger 2003 w celu ostatecznej diagnozy NAGSD jedyną możliwą oceną aktywności NAGS związana jest z koniecznością biopsji wątroby. Według badaczy pozytywna odpowiedź na leczenie kwasem kargluminowym jest właściwym podejściem diagnostycznym w przypadku pacjentów, u których nie można zastosować interwencji chirurgicznej.*
- *W celu potwierdzenia diagnozy NAGSD wymagana jest biopsja wątroby zawierająca co najmniej 100 mg tkanki. Procedura wymaga ogólnego znieczulenia, przy czym tiopental, benzodiazepiny i propofol indukują podwyższenie poziomu amoniaku u pacjentów z UCD [Belanger 2003];*
- *Przewaga analizy molekularnej nad analizą enzymatyczną polega na tym, że daje możliwości szybkiej i ostatecznej diagnozy w przypadku podejrzenia NAGSD [Gessler 2010];*
- *Diagnozę można postawić tylko poprzez enzymatyczną analizę aktywności NAGS i syntetazy karbamiolofosforanowej w tkance wątrobowej przy optymalnych warunkach, tj. obecności argininy. Powyższa analiza wymaga dużej ilości tkanki oraz transportu pozyskanego materiału biologicznego do nielicznych jednostek specjalizujących się w takich badaniach. Ocena aktywności NAGS jest technicznie trudna i wymaga dużej ilości tkanki. Wyniki tych badań mogą być mylące i opóźnić właściwą terapię, czego efektem może być nieodwracalne uszkodzenie mózgu. Dlatego też, wstępne leczenie kwasem kargluminowym powinno być rozpoczęte w przypadku hiperamonemii bez jednocześnie potwierdzonej acydurii, zwiększonego wydalania kwasu orotowego lub aminoacydemii/aminoacydurii [Elpeleg 2002];*

Istotne znaczenie analizy genetycznej w prawidłowej diagnozie NAGSD potwierdza opis przypadku odnaleziony w publikacji Gessler 2010:

Pacjent urodził się w 1996 r. (u starszej siostry zdiagnozowano NAGSD). Badania wykazały lekko podniesiony poziom amoniaku (104–144 $\mu\text{mol/l}$) w 2. dniu po urodzeniu. Niezwłocznie rozpoczęto terapię z zastosowaniem kwasu kargluminowego w dawce 210 mg/kg/d i argininy. Analiza enzymatyczna biopsji wątroby w 4 miesiącu życia wykazała aktywność NAGS lekko poniżej 50% względem niższej wartości referencyjnej. Stopniowo zwiększano dawkę kwasu kargluminowego do utrzymania jej na poziomie 200 mg/kg/d. Matka dziecka stopniowo zmniejszyła dawkę leku do ok 40 mg/kg/d przez 3 kolejne lata. W 2003 roku analiza molekularna genu NAGS ujawniła heterozygotyczność pod względem mutacji, a terapia kwasem kargluminowym i arginina została przerwana. Poziom amoniaku pozostał w zakresie referencyjnym. W wieku 12 lat chłopiec był zdrowy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ze względu na charakter zidentyfikowanych prac (opisy przypadków) wnioskodawca ani Agencja nie przeprowadzili oceny jakości badań.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Jako kluczowe dla wnioskowania o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku, autorzy AKL wnioskodawcy uznali następujące ograniczenia analizy:

- „Kwas kargluminowy jest dostępny wyłącznie w formie doustnej (można go również podać poprzez sondę nosowo-żołądkową). Tymczasem wiele wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że w przypadku ciężkiej postaci hiperamonemii (wysokiego stężenia amoniaku w osoczu), a także w przypadku złego stanu ogólnego pacjenta i wymiotów zalecane jest podanie leczenia od razu dożylnie, pomijając leczenie doustne, co może stanowić pewne ograniczenie zastosowania kwasu kargluminowego w ostrych stanach – jedyną metodą podania może być wtedy podanie przez zgłębnik (sondę) dożołądkowy.
- Brak badań klinicznych – jedyne dostępne publikacje stanowią opisy przypadków. Ze względu na fakt, że NAGSD stanowi chorobę bardzo rzadką, brak dostępnych badań klinicznych jest jednak zrozumiały.
- Część publikacji jest dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.”

Uwaga Agencji:

Abstrakty konferencyjne włączone do AKL: Sayarifard 2014, Kiykim 2014, Van Leynseele 2013, Guffon 2011, Corne 2011, Huijmans 1998

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Ze względu na retrospektywne raportowanie zdarzeń niepożądanych w publikacji Guffon 2011 nie zawsze możliwe jest oszacowanie częstości ich występowania czy też ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek [FDA 2010];
- W większości prac włączonych do AKL nie podano informacji o wystąpieniu bądź niewystąpieniu zdarzeń niepożądanych lub nawrotów hiperamonemii;
- Należy mieć na uwadze, że w opisie serii przypadków Guffon 2011 mogą być uwzględnieni pacjenci opisani oddzielnie w ramach poszczególnych opisów przypadków włączonych do przeglądu systematycznego niniejszej AKL;
- Postępowanie kliniczne w ramach poszczególnych opisów przypadków znacząco różni się w zakresie schematu dawkowania kwasu kargluminowego oraz interwencji stosowanych przed i w trakcie terapii kwasem kargluminowym;
- Niniejsza AKL jest w całości oparta na opisach przypadków klinicznych - wszystkie jednowymownie sugerują pozytywny efekt kwasu kargluminowego w zmniejszaniu i normalizacji poziomu amoniaku w surowicy. Nie można jednak wykluczyć, że włączone do AKL opisy przypadków klinicznych mogą być obciążone błędem publikacji („publication bias”) [Nissen 2014, Haberle 2012] – przypadki kliniczne, których leczenie zakończyło się niepowodzeniem, jeśli takie miały miejsce, mogły nie zostać opublikowane.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Brak jest badań klinicznych udowadniających wpływ ocenianej interwencji na **przeżycie oraz jakość życia pacjentów** we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu do opieki standardowej.

Zarówno w retrospektywnej serii przypadków Guffon 2011, jak i w poszczególnych opisach przypadków odnotowano **2 zgony** (nie wykazano związku przyczynowego z ekspozycją na kwas kargluminowy).

W ocenie skuteczność terapii z zastosowaniem ocenianej interwencji brano pod uwagę kluczowe parametry biochemiczne (głównie **stężenie amoniaku w osoczu**) oraz **funkcje związane z rozwojem psychomotorycznym i neurologicznym** pacjenta.

Abstrakt konferencyjny Guffon 2011 – retrospektywna seria przypadków

W 3 dniu terapii kwasem kargluminowym, średnia i mediana poziomu amoniaku zmniejszyły się odpowiednio do 43,3 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: 0,5; 86,2) i 29,5 $\mu\text{mol/l}$. Poziomy glutaminy wykazały podobny spadek, osiągając prawidłowe wartości w ciągu 24-72 h. W dłuższym okresie, w wyniku zastosowania kwasu kargluminowego poziomy amoniaku i glutaminy w osoczu zostały utrzymane w prawidłowym zakresie.

Przed rozpoczęciem terapii kwasem kargluminowym, 70% pacjentów stosowało dietę z ograniczoną podażą białka. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej, dieta w przypadku 84% pacjentów dopuszczała nieograniczone spożywanie białka, co z czasem przyczyniło się do poprawy wzrostu. W momencie wdrożenia leczenia u 7 na 10 pacjentów zaobserwowano zmiany w rozwoju neurologicznym, przy czym w trakcie okresu obserwacji u 5 spośród tych 7 pacjentów wyniki badań kognitywnych i neurologicznych były prawidłowe.

Wyjściowo, u 4 na 7 pacjentów stwierdzono opóźnienie psychomotoryczne. W przypadku 2. pacjentów zaobserwowano odzyskanie funkcji psychomotoryczne. Leczenie kwasem kargluminowym nie wpłynęło na pogorszenie stanu żadnego z pacjentów o prawidłowym statusie neurologicznym/psychomotorycznym. W przypadku 2. pacjentów otrzymujących bardzo niskie dawki kwasu kargluminowego wystąpił zgon (niewydolność wieloorganowa z encefalopatią i ciężkim epizodem hiperamonemii) niezwiązany z kwasem kargluminowym. W przypadku 17 na 23 pacjentów raportowano zdarzenia niepożądane, w większości były one związane z chorobą zasadniczą. Dwa zdarzenia niepożądane związane były z zastosowanym leczeniem, tj. gorzki smak i nadmierne pocenie się. Stosowano terapie towarzyszące, ale ocena czasu jednoczesnego podawania była trudna.

W opinii autorów publikacji Guffon 2011 przedstawione retrospektywne dane wskazują na korzyści wynikające z zastosowania kwasu kargluminowego w ramach terapii farmakologicznej u pacjentów z NAGSD. Poziomy amoniaku i glutaminy szybko wróciły do normy po wprowadzeniu kwasu kargluminowego. Korzyści w perspektywie długoterminowej obejmują ciągłą kontrolę parametrów metabolicznych, zaprzestanie stosowania diety ograniczającej spożycie białka, poprawę wzrostu i stabilny rozwój neurologiczny/psychomotoryczny. Nie zidentyfikowano istotnych kwestii związanych z bezpieczeństwem terapii. Podawanie kwasu kargluminowego u pacjentów z NAGSD zapewnia kontrolę parametrów metabolicznych, zapobiegając dekompensacji metabolicznej i komplikacjom neurologicznym.

Dodatkowe informacje zidentyfikowano w dokumencie zamieszczonym na stronie FDA [FDA 2010]. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Poziomy amoniaku przed i po terapii lekiem Carbaglu.

| Punkt czasowy | Statystyka (N=13*) | Amoniak** ($\mu\text{mol/l}$) |
|---|--------------------|---------------------------------|
| Wyjściowo (przed pierwszym podaniem Carbaglu) | N | 13 |
| | średnia (SD) | 271 (359) |
| | mediana | 157 |
| | zakres | 72-1428 |
| | brakujące dane | 0 |
| Dzień 1 | N | 10 |

| | | |
|---|----------------|-----------|
| | średnia (SD) | 181 (358) |
| | mediana | 65 |
| | zakres | 25-1190 |
| | brakujące dane | 3 |
| Dzień 2 | N | 8 |
| | średnia (SD) | 69 (78) |
| | mediana | 44 |
| | zakres | 11-255 |
| Dzień 3 | N | 5 |
| | średnia (SD) | 27 (11) |
| | mediana | 25 |
| | zakres | 12-42 |
| Długoterminowo Średnia: 8 lat Mediana: 6 lat 1 do 16 lat (ostatnia dostępna wartość w czasie terapii Carbaglu) | N | 13 |
| | średnia (SD) | 23 (7) |
| | mediana | 24 |
| | zakres | 9-34 |
| | brakujące dane | 0 |

* 13/23 pacjentów z kompletną dokumentacją krótkoterminowych i długoterminowych poziomów amoniaku.

** Średni referencyjny zakres poziomu amoniaku: 5-50 $\mu\text{mol/l}$.

Krótkoterminowa skuteczność była oceniana za pomocą średniej i mediany zmian stężenia amoniaku w osoczu od momentu rozpoczęcia badania do 1-3 dnia. Ciągłość skuteczności oceniano za pomocą długoterminowej średniej i mediany zmian w poziomie amoniaku w osoczu. Spośród 23 pacjentów z NAGSD, którzy otrzymywali leczenie Carbaglu, wybrano do analizy podgrupę 13 pacjentów, którzy mieli dobrze udokumentowany poziom amoniaku w osoczu krwi przed i po długotrwałym stosowaniu leku Carbaglu. Wszystkich 13 pacjentów miało nieprawidłowy wyjściowy poziom amoniaku. Ogólny średni wyjściowy poziom amoniaku w osoczu wynosił 271 $\mu\text{mol/l}$. W 3. dniu terapii kwasem kargluminowym wszyscy pacjenci, dla których były dostępne dane osiągnęli prawidłowy poziom amoniaku w osoczu. Skuteczność długoterminową mierzono przy użyciu ostatnio zgłoszonego poziomu amoniaku w osoczu dla każdego z 13. analizowanych pacjentów (średni czas trwania terapii wynosił 6 lat; zakres: 1-16 lat). Średni poziom i mediana amoniaku wyniosły odpowiednio 3 $\mu\text{mol/l}$ i 24 $\mu\text{mol/l}$ (zakres 9-34 $\mu\text{mol/l}$), po średnim czasie trwania leczenia wynoszącym 8 lat.

W dokumencie FDA 2010 zidentyfikowano listę zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły wśród 23 pacjentów analizowanych w ramach retrospektywnej serii przypadków. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥ 2 pacjentów w retrospektywnej serii przypadków leczonych Carbaglu.

| Terminy wg klasyfikacji układów i narządów | Liczba pacjentów (N) (%) |
|---|--------------------------|
| SUMA | 23 (100) |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Anemia | 3 (13) |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| Infekcja ucha | 3 (13) |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | |
| Ból brzucha | 4 (17) |
| Biegunka | 3 (13) |
| Wymioty | 6 (26) |
| Zaburzenia smaku | 2 (9) |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Astenia | 2 (9) |
| Nadmierne pocenie się | 2 (9) |
| Gorączka | 4 (17) |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Infekcja | 3 (13) |

| | |
|-----------------------------------|--------|
| Grypa | 2 (9) |
| Zapalenie nosogardzieli | 3 (13) |
| Zapalenie płuc | 2 (9) |
| Zapalenie migdałków | 4 (17) |
| Badania laboratoryjne | |
| Spadek poziomu hemoglobiny | 3 (13) |
| Spadek wagi | 2 (9) |
| Zaburzenia metabolizmu i żywienia | |
| Brak łaknienia | 2 (9) |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Ból głowy | 3 (13) |
| Senność | 2 (9) |
| Zaburzenia skóry i tkanki łącznej | |
| Wysypka | 2 (9) |

Najczęstsze ($\geq 17\%$ pacjentów) działania niepożądane występujące niezależnie od przyczyny to bóle brzucha, wymioty i zapalenie migdałków. Najwięcej działań niepożądanych raportowano w zakresie zaburzeń żołądkowo-jelitowych (15 zdarzeń) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (14 zdarzeń). Ze względu na retrospektywne raportowanie zdarzeń niepożądanych nie zawsze możliwe jest oszacowanie częstości ich występowania czy też ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek.

Poszczególne opisy przypadków

Tabela 13 Postępowanie terapeutyczne i rezultaty leczenia w poszczególnych opisach przypadków.

| Badanie/a opisujące przypadek | Zastosowana terapia i odpowiedź na leczenie | | Nawroty hiperamonemii | Zgony |
|-------------------------------|---|--|--|-------------|
| | przed podaniem kwasu kargluminowego | po podaniu kwasu kargluminowego | | |
| Sayarifard 2014 | Początkowo dializa otrzewnowa, benzoesan sodu iv, fenylomaślan sodu IV, l-arginina iv – spadek poziomu amoniaku do 140 $\mu\text{mol/l}$. | Poziom amoniaku spadł do normalnego poziomu po 24 h. | bd | Tak (4 ms.) |
| Kiykim 2014 | <ul style="list-style-type: none"> Glukoza IV, benzoesan sodu doustnie 200 mg/kg/d, arginina 200 mg/kg/d, zaprzestanie żywienia dojelitowego – w dalszym ciągu podwyższony poziom amoniaku; | <ul style="list-style-type: none"> Po podaniu kwasu kargluminowego w dawce 100 mg/kg/d poziom amoniaku unormował się; W wieku 8 miesięcy brak diety ubogobiałkowej, dawka kwasu kargluminowego zredukowana do 12,5 mg/kg/d z powodu zwiększenia masy ciała. Zwiększenie dawki kwasu kargluminowego do 25 mg/kg/d. W wieku 15 miesięcy dawka 10 mg/kg/d zwiększona do 20 mg/kg/d i kontynuacja diety bezbiałkowej. W wieku 27 miesięcy amoniak 228 mmol/l i infekcja górnych dróg oddechowych – zwiększenie dawki kwasu kargluminowego do 50 mg/kg/d i spadek amoniaku do normy w ciągu 6 h. Następnie kwas kargluminowy 30 mg/kg/d i zaprzestanie diety. W wieku 3 lat brak anomalii neurologicznych i rozwojowych. | W wieku 2 lat i 3 miesiące pacjent został przyjęty z powodu infekcji górnych dróg oddechowych, stwierdzono podwyższony poziom amoniaku w surowicy (228 mmol/l) | Nie |
| Van Leynseele 2013 | <ul style="list-style-type: none"> Po leczeniu doustnym płynem nawadniającym częstoskurcz nadkomorowy. Zatrzymanie podaży białka, podawanie 20% glukozy. Leczenie benzoesanem sodu (350 mg/kg/d) i arginina (250 mg/kg/d) – początkowy spadek poziomu amoniaku, ale następnie wzrost. Normalny rozwój psychomotoryczny i fizyczny; dziecko porusza się płynnie i ma dobrą koordynację. Wchodzi w interakcje z ludźmi. | <ul style="list-style-type: none"> Dodanie kwasu kargluminowego 100 mg/kg/d – normalizacja poziomu amoniaku. W ciągu 24-36 h stopniowe wprowadzanie żywienia doustnego. Po diagnozie wstrzymanie podawania l-argininy i benzoesanu sodu. W wieku 9 miesięcy dziecko przyjmuje kwas kargluminowy 100 mg/kg/d w 4 dawkach | bd | Nie |
| Cartagena 2013 | <ul style="list-style-type: none"> Hospitalizacja w wieku 38 lat; amoniak 434 $\mu\text{mol/l}$. Płyny IV, laktuloza, ograniczenie podaży białka w diecie – spadek amoniaku do 85 | <ul style="list-style-type: none"> Zmiana terapii na kwas kargluminowy 1200 mg TID i bardziej liberalną dietę po diagnozie NAGSD; obecnie poziom amoniaku w normie. | bd | Nie |

| Badanie/a opisujące przypadek | Zastosowana terapia i odpowiedź na leczenie | | Nawroty hiperamonemii | Zgony |
|-------------------------------|---|--|--|-------|
| | przed podaniem kwasu kargluminowego | po podaniu kwasu kargluminowego | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • $\mu\text{mol/l}$. • Dieta niskobiałkowa, fenylomaślan sodu 200 mg/kg TID, cytrulina 50 mg/kg TID. | | | |
| Corne 2011 | <ul style="list-style-type: none"> • 6 miesięcy – diagnoza. | <ul style="list-style-type: none"> • Kwas kargluminowy 140-23 mg/kg/d. • Następnie 200 mg/d przez 4 lata. • W wieku 20 lat 800 mg/d i normalna dieta; brak klinicznych anomalii. | bd | Nie |
| Gessler 2010 | <ul style="list-style-type: none"> • Początkowo benzoesan sodu i arginina doustnie. • 4 hospitalizacje z powodu wymiotów i hiperamonemii – leczenie benzoesanem sodu i dieta bezbiałkowa. • Wprowadzenie kwasu kargluminowego 3 miesiące po urodzeniu, kontynuacja argininy. • Zwiększenie dawki kwasu kargluminowego. • Następnie stopniowe zmniejszanie dawki przez matkę. • Obecnie dziecko w wieku 13 lat – brak anomalii neurologicznych, normalny rozwój. | <ul style="list-style-type: none"> • Wprowadzenie kwasu kargluminowego 3 miesiące po urodzeniu, kontynuacja argininy. • Nie stwierdzono efektów ubocznych związanych z wątrobą • Zwiększenie dawki kwasu kargluminowego. • Następnie stopniowe zmniejszanie dawki przez matkę. • Poziom aminokwasów pozostał w zakresie referencyjnym • Obecnie dziecko w wieku 13 lat – brak anomalii neurologicznych, normalny rozwój. | W wieku 15 lat u pacjenta stwierdzono podwyższenie poziomu amoniaku z 27 do 58 $\mu\text{mol/l}$ w wyniku redukcji dawki kwasu kargluminowego do 10 mg/kg/d do | Nie |
| Tuchman 2008 | <ul style="list-style-type: none"> • W wieku 40 lat amoniak 500 μM. • Leczenie dietą niskobiałkową i laktulozą. • Wycofanie laktulozy i wprowadzenie fenylomaślanu sodu, l-cytruliny i ondansetronu na nudności. | <ul style="list-style-type: none"> • Po podaniu kwasu kargluminowego – spadek poziomu amoniaku. • Wycofanie fenylomaślanu sodu i ondansetronu, poprawa samopoczucia • Stężenie glutaminy w osoczu zmniejszyło się o ok. 200 μM | Brak nawrotów hiperamonemii | Nie |
| Guffon 2005 | <ul style="list-style-type: none"> • Początkowo poziom amoniaku – 182 $\mu\text{mol/l}$. | <ul style="list-style-type: none"> • Natychmiastowe podanie 1 dawki kwasu kargluminowego. • Normalizacja poziomu amoniaku po 2 h od podania 2. dawki 50 mg/kg. • Normalizacja lub wyraźne zmniejszenie poziomu glutaminy i kwasu glutaminowego w czasie 24-72h; • Normalizacja stężenia cytruliny w ciągu 3 tyg. • Prawidłowe profile kwasu orotowego i kwasów organicznych w moczu. | bd | Nie |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Testowanie NCGA, gdy poziom amoniaku 218 $\mu\text{mol/l}$. • Po podaniu kwasu kargluminowego normalizacja poziomu amoniaku w ciągu 8 h. • Normalizacja lub wyraźne zmniejszenie poziomu glutaminy i kwasu glutaminowego w czasie 24-72h; • Normalizacja stężenia cytruliny w ciągu 3 tyg. • Prawidłowe profile kwasu orotowego i kwasów organicznych w moczu. | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Hiperamonemia 127 $\mu\text{mol/l}$. | <ul style="list-style-type: none"> • Podanie 1 dawki kwasu kargluminowego podczas karmienia piersią. • Spadek poziomu amoniaku do 39 $\mu\text{mol/l}$ w ciągu 3 h. • W ciągu kolejnych dni dziecko karmione piersią bez leczenia – amoniak na poziomie 34-84 $\mu\text{mol/l}$. • W wieku 7 dni test nasycający proteinami (50 g/m²). • Wzrost poziomu amoniaku do 133 $\mu\text{mol/l}$ przed otrzymaniem przez pacjenta 1. dawki kwasu kargluminowego (166 mg/kg) i dalszy wzrost (208 $\mu\text{mol/l}$) godzinę później. • Podanie 2. dawki kwasu kargluminowego (83 mg/kg). • Normalizacja poziomu amoniaku w ciągu 8 h. | | |

| Badania/a opisujące przypadek | Zastosowana terapia i odpowiedź na leczenie | | Nawroty hiperamonemii | Zgony |
|-------------------------------|--|--|-----------------------|-------|
| | przed podaniem kwasu kargluminowego | po podaniu kwasu kargluminowego | | |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Normalizacja lub wyraźne zmniejszenie poziomu glutaminy i kwasu glutaminowego w czasie 24-72h; • Normalizacja stężenia cytruliny w ciągu 3 tyg. • Prawidłowe profile kwasu orotowego i kwasów organicznych w moczu. | | |
| Caldovic 2004 | <ul style="list-style-type: none"> • Początkowo dieta bezproteinowa, benzoesan sodu i l-cytrulina, jednak objawy nie ustąpiły. | <ul style="list-style-type: none"> • Natychmiastowo po diagnozie – rozpoczęcie leczenia Carbaglu w dawce 2,2 g/m²/d w 4 dawkach podzielonych. • Po 3-dniowym leczeniu – obniżenie poziomu amoniaku i przywrócenie cyklu mocznikowego. • 2 razy większy poziom mocznika w surowicy po terapii | bd | Nie |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Natychmiastowo po diagnozie – rozpoczęcie leczenia Carbaglu w dawce 2,2 g/m²/d w 4 dawkach podzielonych. • Po 3-dniowym leczeniu – obniżenie poziomu amoniaku i przywrócenie cyklu mocznikowego. • 2 razy większy poziom mocznika w surowicy po terapii | | |
| Belanger-Quintana 2003 | <ul style="list-style-type: none"> • Początkowo podejrzenie wirusowego zapalenia mózgu – leczenie acyklowirem i karbamezepiną. • Poprawa stanu w ciągu 24 h. • Po kolejnym epizodzie miesiąc później – pomiar poziomu amoniaku – 350 µmol/l. • Początkowe leczenie benzoesanem (0,25 g/kg/d) i fenylomaślanem (0,5 g/kg/d). Brak skuteczności l-argininy w tym przypadku. | <ul style="list-style-type: none"> • Po diagnozie NAGSD test nasycający kwasem kargluminowym – pozytywny. Leczenie kwasem kargluminowym umożliwiło utrzymanie poziomu amoniaku i glutaminy w granicach normy bez potrzeby stosowania innych leków. • Redukcja dawki kwasu kargluminowego do 15 mg/kg/d i dieta dopuszczająca 70 g protein na dobę. | bd | Nie |
| Elpeleg 2002 | <ul style="list-style-type: none"> • Hemodializa. • Następnie fenylooctan, cytrulina, karnityna i dieta wysokokaloryczna. • Spadek amoniaku do wartości zbliżonych do normy. • Opóźniony rozwój psychomotoryczny. | <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoczęcie podawania kwasu kargluminowego w wieku 36 miesięcy. • Kontrola poziomu amoniaku przy użyciu kwasu kargluminowego, jednak pacjent w wieku 4 lat niepewnie chodził, nie komunikował się i nie rozpoznawał swoich bliskich. | bd | Nie |
| Elpeleg 2002 | <ul style="list-style-type: none"> • Początkowo fenylooctan sodu iv i cytrulina dojelitowo – mimo to ciągle pogarszanie się stanu pacjenta. • Po wprowadzeniu hemodializy, żywienia pozajelitowego i insuliny – spadek amoniaku do wartości zbliżonych do normalnych. • Utrzymanie normalnego poziomu amoniaku wymagało wysokich dawek fenylooctanu i dużego spożycia kalorii poprzez gastrostomię. | <ul style="list-style-type: none"> • W wieku 3 miesięcy – możliwość zaprzestania stosowania fenylooctanu wraz z wprowadzeniem kwasu kargluminowego 150 mg/kg/d. • Kwas kargluminowy i cytrulina z łatwością doprowadziły do kontroli poziomu amoniaku. • Tomografia komputerowa mózgu w wieku 2 miesięcy wykazała wyraźną atrofię, poszerzenie komór i zaburzenia mielinizacyjne płatów ciemieniowych. • W wieku 2 lat pacjent miał sprawny wzrok i słuch i wydawał się rozpoznać swoich krewnych. Jednak nie mówił, napięcie mięśni znacząco wzrastało, i nie wykonywał dobrowolnie ruchów. | bd | Nie |
| Forget 1999 | <ul style="list-style-type: none"> • W wieku 2,7 lat ze względu na trwałe objawy obwodowe i kliniczne podejrzenie zaburzeń drgawkowych – podanie kwasu walproinowego 20 mg/kg/d, jednak po początkowej poprawie, po ki ku miesiącach pogorszenie stanu. • W wieku 4 lat zaprzestanie podawania kwasu walproinowego. • Po 3 miesiącach ciągłej dojelitowej diety niskobiałkowej – normalizacja funkcji wątroby i hemostazy, jednak hiperamonemia nadal była obecna. • Diagnoza częściowego NAGSD. | <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie kwasem kargluminowym (100 mg/kg/d w 6 dawkach) i argininą (200 mg 4 x d.) – spadek poziomu amoniaku z ok. 150 µmol/l do ok. 90 µmol/l. • 5 mies. po przyjęciu chory żywiony poprzez cewnik żołądkowy mieszaniną niskobiałkową wzbogaconą o zasadnicze aminokwasy (zawartość białka 0,9 g/kg/d), we wlewie przez okres 20 h. Jego rozwój umysłowy był 2 odchylenia standardowe poniżej kontroli. Drgawki i drżenie zniknęły, a ataksja uległa poprawie. | bd | Nie |

| Badanie/a opisujące przypadek | Zastosowana terapia i odpowiedź na leczenie | | Nawroty hiperamonemii | Zgony |
|-------------------------------|--|--|---|-------|
| | przed podaniem kwasu kargluminowego | po podaniu kwasu kargluminowego | | |
| Huijmans 1998 | <ul style="list-style-type: none"> W 3. Dniu życia: benzoesan sodu, arginina, cytrulina, dializa otrzewnowa, kwas kargluminowy. Od 5 dnia ciągła dializa otrzewnowa Poziom amoniaku w osoczu zmniejszył się z 499 do 75 μM | <ul style="list-style-type: none"> W 10 dniu zastosowano kwas kargluminowy (100 mg/kg/dzień) Całkowita normalizacja poziomu amoniaku w osoczu, nawet przy zwiększonej podaży białka o 3 g/kg/dzień Wstrzymano podawanie wszystkich suplementów z wyjątkiem kwasu kargluminowego Analiza enzymatyczna wykazała zmniejszoną aktywność NAGS Wydalenie kwasu orotowego było w normie Rezultat leczenia w wieku 1,3 roku był korzystny <ul style="list-style-type: none"> Pacjent w tym czasie był dodatkowo dwukrotnie hospitalizowany bez kryzysów hiperamonemicznych | Nie | Nie |
| Plecko 1998 | <ul style="list-style-type: none"> Pierwsze oznaczenie poziomu amoniaku – w wieku 12 lat i 11 miesięcy po kilkukrotnych epizodach objawów – poziom amoniaku 221 $\mu\text{mol/l}$. Zaprzestanie podaży protein na 48 h i wprowadzenie diety wysokokalorycznej iv. Rozpoczęcie terapii l-argininą (2 mmol/kg w ciągu 2 h i 2 mmol/kg/d w dalszym czasie) i benzoesanem sodu (250 mg/kg w bolusie i 250 mg/kg w dalszym czasie) dożylnie. W dalszym ciągu brak kontroli poziomu amoniaku; próby zwiększenia podaży białka w diecie skutkują wzrostem poziomu amoniaku. Zamiana l-argininy na l-cytrulinę bez wyraźnej korzyści klinicznej. Zastąpienie benzoesanu sodu fenylomaślanem (340 mg/kg/d). Pomimo leczenia – wysoki poziom glutaminy w osoczu. | <ul style="list-style-type: none"> Wprowadzenie leczenia kwasem kargluminowym w dawce 100 mg/kg/d w 4 pojedynczych dawkach – dobrze tolerowany; brak zdarzeń niepożądanych. Możliwość stopniowego zwiększania dawki białka z 0,8 g/kg/d do 1,2 g/kg/d w ciągu 5 dni. Normalizacja poziomu glutaminy w osoczu. Redukcja dawki fenylomaślanu, a w dalszej kolejności zaprzestanie podawania tego leku. | bd | Nie |
| Morris 1998 | <ul style="list-style-type: none"> Spadek poziomu amoniaku po dożylniej glukozie, benzoesanie sodu i l-karnitynie, ale wzrost po ponownym wprowadzeniu protein. Amoniak utrzymywany na niskim poziomie za pomocą diety niskobiałkowej (1 g/kg/d) i doustnego benzoesanu sodu (300 mg/kg/d). | <ul style="list-style-type: none"> Po diagnozie rozpoczęcie podawania doustnego kwasu kargluminowego 100 mg/kg/d w 4 dawkach podzielonych. Zwiększenie podaży protein do 2,5 g/kg/d i redukcja dawki benzoesanu sodu do 70 mg/kg/d. Normalny rozwój psychofizyczny i neurologiczny. | Poziom amoniaku w osoczu wzrósł do poziomu 282 $\mu\text{mol/l}$ w przebiegu zapalenia ucha środkowego, zaprzestanie spożywania białka zapobiegło hiperamonemii w trakcie innych infekcji | Nie |
| Hinnie 1997 | <ul style="list-style-type: none"> Pierwsze objawy w wieku 1,5 roku. Epizod splątania, agresywnego zachowania – leczenie diazepamem, benzoesanem sodu dożylnie (500 mg/kg/d) i 10% dekstrozą; argininę (50 mg/kg/d) podawano przez sondę nosowo-żołądkową. Podwyższony poziom amoniaku (78 $\mu\text{mol/l}$) i glutaminy, obniżony poziom cytruliny. Diagnoza NAGSD na podstawie biopsji. Po wystąpieniu zapalenia płuc i uogólnionych konwulsji wymagających antybiotyków i leków przeciwdrgawkowych, konieczność wprowadzenia hemodializy w celu kontroli poziomu amoniaku (wzrost do | <ul style="list-style-type: none"> Po przerwaniu hemodializy wprowadzono kwas kargluminowy 750 mg/4 x d (60 mg/kg/d), po którym nastąpił szybki spadek poziomu amoniaku do 37, 63, 51 i 20 $\mu\text{mol/l}$ w kolejnych dniach. Jednoczesne podawanie argininy (2,5 g/d; 50 mg/kg/d). | Nie zaobserwowano nawrotów hiperamonemii w okresie obserwacji pacjenta (przez okres 2. lat) | Nie |

| Badanie/a opisujące przypadek | Zastosowana terapia i odpowiedź na leczenie | | Nawroty hiperamonemii | Zgony |
|---|---|--|---|------------------------|
| | przed podaniem kwasu kargluminowego | po podaniu kwasu kargluminowego | | |
| | <p>525 $\mu\text{mol/l}$). Kontynuacja hemodializy przez 5 tygodni, w tym czasie dwa epizody sepsy.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wysokokaloryczne i niskoproteinowe żywienie za pośrednictwem sondy nosowo-żołądkowej. | | | |
| Guffon 1995 | <ul style="list-style-type: none"> W 4. dniu życia – uogólnione drgawki leczone diazepamem 2 mg. Potem letarg i hipotonia (poziom amoniaku 500 $\mu\text{mol/l}$). Wprowadzenie dializy otrzewnowej, dożylnego benzooesanu sodu (500 mg/d) i chlorowodoru argininy (500 mg/d). Żywnienie wysokokaloryczne bez białka przez sondę nosowo-żołądkową. Po 3 dniach polepszenie stanu pacjenta – przerwanie dializy, a po 4 dniach odłączenie od respiratora. Spadek poziomu amoniaku do 41 $\mu\text{mol/l}$. Stopniowe wprowadzanie protein do diety od 4. dnia. Mimo podawania leków i stosowania diety – brak normalizacji poziomu amoniaku. | <ul style="list-style-type: none"> Test kwasu kargluminowego (200 mg/3 x d). Po 36 h leczenia cytrulinemia i poziom amoniaku uległy normalizacji (amoniak 31 $\mu\text{mol/l}$). Stopniowe zwiększanie podaży białka do 3 g/kg/d; zaprzestanie podaży benzooesanu sodu i argininy. W wieku 1 roku normalny wzrost; dziecko otrzymuje kwas kargluminowy 200 mg/4 x d. Rozwój neurologiczny i psychomotoryczny w normie. Poziom amoniaku 41-50 $\mu\text{mol/l}$. | bd | Nie |
| Schubiger 1991 Bachmann 1981 Bachmann 1982 | <ul style="list-style-type: none"> W 36. h życia – poziom amoniaku 242 $\mu\text{mol/l}$. Ograniczenie podaży protein, benzooesan sodu dożylnie (225 mg/kg/d) i odpowiednia regulacja podaży kalorii przy użyciu glukozy. Przypadkowe wycofanie benzooesanu sodu skutkujące hiperamonemią, a następnie śpiączką i niewydolnością oddechową. | <ul style="list-style-type: none"> Od 10. dnia życia 4 x 100 mg kwasu kargluminowego i wycofanie benzooesanu sodu. Zwiększenie dawki do 650 mg/kg – objawy syndromu chińskiej restauracji. Po 17-dniowej próbie wycofania kwasu kargluminowego – skok amoniaku. W wieku 13,5 miesiące – wypis ze szpitala. Przy I beralnej diecie i stałym stosowaniu kwasu kargluminowego – stabilny metabolizm. W trakcie rutynowych badań kontrolnych: poziom amoniaku w zakresie wartości prawidłowych; poziom aminokwasów łagodnie odchyłony od wartości standardowych (glutamina zawsze nieco podwyższona); wydalanie kwasu orotowego lekko podwyższone; Zmiana argininy na I-cytrulinę (430 mg/kg) – brak zdarzeń niepożądanych. Mimo leczenia – zgon w wieku 9,5 roku. | Przez 9 lat odnotowano 7 hospitalizacji związanych z nawrotem hiperamonemii. Przyczyną nawrotów były zmiany w terapii (leki/odżywianie) lub infekcje z gorączką | Tak (w wieku 9,5 roku) |

Najczęściej terapię rozpoczynano od podania benzooesanu sodu, fenyloasmałanu sodu, argininy, cytruliny lub karnityny (w przypadku ostrej hiperamonemii leki stosowano dożylnie) oraz wprowadzano dietę ograniczającą spożycie białka. W większości przypadków kwas kargluminowy podawano po diagnozie NAGSD – pełnej lub częściowej, przy czym tylko w przypadku 6 pacjentów po pełnej diagnozie NAGSD, tj. wykazaniu niedoboru NAGS w analizie mutacji. Na 22 opisanych przypadków w:

- 5 (22,3%) nie podano informacji na temat stosowania innego leczenia niż kwas kargluminowy;
- 5 (22,3%) zastosowano dializy (w tym: 3 hemodializy i 2 dializy otrzewnowe);
- 5 (22,3%) kwas kargluminowy zastosowano jednocześnie z innymi lekami (w tym: 3 z arginina, 1 z cytruliną, 1 z benzooesanem sodu);
- 22 (100%) podanie kwasu kargluminowego spowodowało spadek, a następnie normalizację poziomu amoniaku w surowicy;
- 5 (22,3%) wskazano na brak anomalii neurologicznych i rozwojowych;
- 3 (13,6%) rozwój był upośledzony (brak wczesnego uregulowania metabolizmu - przed diagnozą nie wdrażano leczenia kwasem kargluminowym);

- 1 (4,5%) podanie kwasu kargluminowego skutkowało poprawą ataksji i zniknięciem drgawek i drżenia;
- 2 (9,1%) odnotowano zgon (po 5 dniach dyskontynuacji kwasu kargluminowego oraz w wieku 9,5 roku pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie);
- 4 (18,2%) odnotowano nawroty hiperamonemii pomimo terapii kwasem kargluminowym (1 w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych, 1 w przebiegu zapalenia ucha środkowego, 1 po redukcji dawki kwasu kargluminowego, 1 po zmianach w terapii/odżywianiu);
- 3 (13,6%) nie raportowano nawrotów hiperamonemii w okresie obserwacji pacjenta;
- 15 (68,2%) nie podano informacji na temat nawrotów hiperamonemii;
- 6 (27,3%) stwierdzono normalizację/wyraźne zmniejszenie poziomu aminokwasów w surowicy (przeważnie glutaminy lub kwasu glutaminowego) po podaniu kwasu kargluminowego;
- W 1 (4,5%) raportowano nieco podwyższony poziom glutaminy w trakcie badań kontrolnych w czasie terapii z zastosowaniem kwasu kargluminowego;

W publikacjach Shubiger 1991 i Plecko 1998 podano informację, iż nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu kwasu kargluminowego. W pracy Gessler 2010 wskazano, iż nie zaobserwowano efektów ubocznych związanych z wątrobą po zastosowaniu kwasu kargluminowego.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje dot. bezpieczeństwa na podstawie ChPL Carbaglu

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania odnoszą się do monitorowania leczenia. Stężenia amoniaku i aminokwasów w osoczu powinny być utrzymywane w granicach normy. Z uwagi na niewielką liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa kwasu kargluminowego, zalecana jest systematyczna kontrola czynności wątroby, nerek i serca oraz badanie parametrów hematologicznych. W przypadku złej tolerancji białka może być wskazane ograniczenie jego podaży oraz suplementacja argininy.

Działania niepożądane w niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej:

- Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zwiększenie aktywności aminotransferaz;
- Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$): zwiększenie potliwości;

Informacje dot. skuteczności na podstawie dokumentacji rejestracyjnej EMA

Produkty lecznicze Carbaglu zostały dopuszczone do obrotu na podstawie retrospektywnej serii 20 przypadków (spośród których u 12 potwierdzono hiperamonemię związaną z NAGSD) oraz uzupełniających danych w postaci 4 opisów pojedynczych przypadków dot. pacjentów z NAGSD. W grupie pacjentów z NAGSD byli zarówno pacjenci z postacią wczesną jak i późną choroby. Brak jest informacji pozwalających na stwierdzenie, czy wszystkie te przypadki są tożsame z uwzględnionymi w AKL wnioskodawcy.

W swoim stanowisku CPMP podkreślił, że mając na uwadze rzadkość występowania choroby (ogółem w okresie 20 ostatnich lat podmiot odpowiedzialny zidentyfikował 42 pacjentów z NAGSD pochodzących z 28 rodzin) nie można spodziewać się wykazania skuteczności przedmiotowej technologii w klasycznych badaniach z grupą kontrolną, jednak wielkość efektu prezentowana przez NCGA na podstawie dostępnych danych jest istotna w leczonej chorobie. Dodatkowa analiza rokowania w NAGSD, oparta na zebranych retrospektywnie danych, opublikowanej literaturze oraz danych z innych źródeł, dostarczyła CPMP wglądu w wielkość efektu w odniesieniu do śmiertelności na korzyść NCGA w porównaniu do braku terapii oraz konwencjonalnej terapii, który uznał za wystarczająco duży wobec braku badań z grupą kontrolną.

Wg CPMP redukcja poziomu amoniaku we krwi jest ugruntowanym celem terapeutycznym w zaburzeniach cyklu terapeutycznego, dlatego jeśli terapia NCGA skutkuje obniżeniem poziomu tego parametru można wnioskować o przydatności ocenianej interwencji w terapii NAGSD.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa przedstawione przez Wnioskodawcę na dzień złożenia wniosku są kompletne. Informacje na temat bezpieczeństwa odnalezione na stronie internetowej EMA pokrywają się z informacjami z ChPL Carbaglu. Nie odnaleziono żadnych komunikatów na stornach URPL i FDA.

W dniu 30.11.2015 w wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania na stronie organizacji EMA zidentyfikowano okresowy raport PSUR (Periodic safety update report) ze spotkania komitetu CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) z 21-24 września 2015 r. Wskazano w nim, że w sekcji 4.2. ChPL Carbaglu należy dodać ostrzeżenie podkreślające prawidłową drogę podania leku, a sekcję 4.8 uzupełnić o zdarzenie niepożądane „wysypka”.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca zidentyfikował 1 opracowanie wtórne (Haberle 2011) na temat stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanym wskazaniu spełniające kryterium przeglądu systematycznego. Celem opracowania była ocena roli kwasu kargluminowego w leczeniu ostrej hiperamonemii wywołanej pierwotnym niedoborem NAGS. We wniosku końcowym autorzy przeglądu sugerują, że rola kwasu kargluminowego w leczeniu ostrej hiperamonemii wywołanej NAGSD jest jasna i poparta dowodami naukowymi, badaniami na zwierzętach, a w szczególności opisami przypadków klinicznych. Otwarta pozostaje kwestia w zakresie wymaganej dawki początkowej i podtrzymującej. Nie wiadomo również czy wraz z zastosowaniem kwasu kargluminowego konieczne jest jednoczesne wdrożenie terapii wspomagającej lub przestrzeganie diety o ograniczonej podaży białka, chociaż wydaje się, że kwas kargluminowy może być jedynym postępowaniem w przypadku NAGSD.

W AKL wnioskodawca podsumowuje, że „(...) wszystkie zidentyfikowane opisy przypadków wskazują na niekwestionowaną skuteczność kwasu kargluminowego w przypadku niedoboru NAGS. Podanie leku prowadzi do szybkiej normalizacji poziomu amoniaku, w wielu przypadkach umożliwia wprowadzenie normalnej lub bardziej liberalnej diety, a także zaprzestanie podawania innych leków. Tolerancja leku i profil bezpieczeństwa są korzystne – skutki uboczne obserwowano w jednym opisie przypadku (pierwsze zastosowanie Carbaglu) po podaniu dużej dawki leku i ustąpiły po jej zmniejszeniu.”

Podsumowanie w AKL Wnioskodawcy i wniosek przedstawiony przez autorów opracowania Haberle 2011 są zgodne w kwestii skuteczności kwasu kargluminowego w leczeniu ostrej hiperamonemii wywołanej NAGSD. W pracy Haberle 2011 poddaje się jednak w wątpliwość czy w trakcie terapii kwasem kargluminowym konieczne jest jednoczesne wdrożenie terapii wspomagającej lub przestrzeganie diety o ograniczonej podaży białka. Natomiast Wnioskodawca jednoznacznie wskazuje, że w wielu przypadkach terapia kwasem kargluminowym umożliwia wprowadzenie normalnej lub bardziej liberalnej diety, a także zaprzestanie podawania innych leków.

Niniejsza AKL w całości opiera się na dowodach naukowych niskiej jakości, tj. opisach przypadków klinicznych z czego część dostępna jest wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych. Należy jednak uwzględnić, że ultra rzadkie występowanie wnioskowanego wskazania wpływa negatywnie na dostępność wysokiej jakości dowodów naukowych. Rodzaj zidentyfikowanych publikacji uniemożliwia wykonanie analizy statystycznej i determinuje deskryptywny charakter analizy. Interpretując wyniki AKL należy mieć na uwadze, że retrospektywny opis serii przypadków Guffon 2011 może powielać pacjentów opisanych oddzielnie w ramach poszczególnych opisów przypadków. Pozytywny efekt terapeutyczny wynikający z zastosowania kwasu kargluminowego wykazano we wszystkich włączonych do analizy opisach przypadków. Nie można jednak wykluczyć wystąpienia błędu publikacji – przypadki kliniczne, których leczenie zakończyło się niepowodzeniem mogły nie zostać opublikowane. Ponadto poszczególne opisy przypadków znacząco różnią się w zakresie przyjętego schematu leczenia NAGSD, dawkowania kwasu kargluminowego i informacji o wystąpieniu bądź niewystąpieniu zdarzeń niepożądanych i nawrotów hiperamonemii, co stanowi czynnik ograniczający ogólne wnioskowanie na temat skuteczności/bezpieczeństwa ocenianej technologii. Retrospektywna seria przypadków uniemożliwia oszacowanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ustalenie ich związku przyczynowego z ekspozycją na lek. Znaczące wątpliwości budzi kwestia diagnostyki różniącej wnioskowane wskazanie. Z rekomendacji klinicznych i opisów przypadków wynika, że w praktyce klinicznej procedura w kierunku częściowej/pełnej diagnozy NAGSD może mieć istotne ograniczenia techniczne, czasowe i ekonomiczne. Zasadne wydaje się zatem rozważenie trudności związanych z diagnostyką NAGSD

w kontekście uwarunkowań i możliwości opieki medycznej w Polsce. Kłopotliwa diagnostyka w praktyce klinicznej może wiązać się z ryzykiem, że terapia kwasem kargluminowym nie zostanie wdrożona u pacjenta z NAGSD ze względu na brak pełnej diagnozy lub zostanie wdrożona u pacjenta z innym, identycznym w objawach klinicznych i biochemicznych, defektem cyklu mocznikowego (zastosowanie we wskazaniu szerszym niż wnioskowane).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę jest ocena efektywności kosztowej kwasu kargluminowego (Carbaglu) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Z powodu braku refundowanej w Polsce technologii o zbieżnym z wnioskowaną interwencją celem terapeutycznym, efektywność kosztową kwasu kargluminowego porównywano z efektywnością kosztową opieki standardowej obejmującej podawanie wymiataczy azotu/ wolnych rodników i hospitalizację z powodu zaostrzeń choroby.

Do porównania efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji z komparatorem zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA) przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym (horyzont przyjęto na 77 lat, horyzont równy średniej oczekiwanej długości życia w Polsce ważonej odsetkami populacji kobiet i mężczyzn). Jak uzasadnia wnioskodawca, dożywotni horyzont czasowy uwzględniono z uwagi na przewlekły charakter choroby. W związku z powyższym przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% oraz dyskontowanie efektów na poziomie 3,5%.

Model ekonomiczny załączony do papierowej wersji analiz został zaprojektowany w programie MS Excel. Z powodu ultrazadkiego charakteru przedmiotowego rozpoznania, a co za tym idzie ograniczonej ilości danych dotyczących przebiegu choroby, w modelu uwzględniono założenia, których źródłem były zidentyfikowane opisy przypadków (patrz – Rozdz. 4) oraz opinia jednego eksperta klinicznego. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelowania, którego wynikami były koszty oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY) u jednego „uśrednionego” chorego.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Z powodu niskiego poziomu wiarygodności dostępnych danych włączonych do analizy klinicznej (opisy przypadków) niemożliwe było porównanie interwencji z komparatorem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania. Przewagę interwencji wnioskowanej nad komparatorem w AE wnioskodawcy wykazano na podstawie założonej przez wnioskodawcę różnicy dla ramienia komparatora i interwencji długości życia pacjentów oraz użyteczności stanów zdrowia im przypisanych. Założenia dotyczące zużycia zasobów oparto na informacjach dotyczących skuteczności klinicznej, pochodzących z AKL wnioskodawcy (opisy przypadków oraz serii przypadków) oraz opinii jednego eksperta klinicznego. Na tej podstawie przyjęto, że w ramieniu komparatora 100% pacjentów przyjmuje wymiatacze azotu/ wolnych rodników (w tym benzoesan sodu, l-argininę oraz fenylomaślan sodu), które nie są uwzględnione na liście leków refundowanych, przy jednoczesnym braku innego refundowanego komparatora. Dodatkowo u tej grupy pacjentów występują zaostrzenia choroby, wymagające hospitalizacji, a pacjenci bez leczenia aktywnego żyją ok. 20 lat (przedział uwzględniony w analizie wrażliwości: od 15 do 25 lat). Założono, że wśród pacjentów leczonych Carbaglu następuje dyskontynuacja terapii wymiataczami wolnych rodników, a chorzy utrzymują stan pełnego zdrowia, dożywając do średniego wieku oszacowanego dla populacji generalnej Polski.

Tabela 14 Podsumowanie założeń przyjętych w modelu AE wnioskodawcy

| Założenie | Źródło |
|--|--|
| Opieka standardowa (wymiatacze azotu/ wolnych rodników + hospitalizacja z powodu zaostrzeń choroby) | |
| 100% pacjentów stosuje wymiatacze azotu/ wolne rodniki w monoterapii | opinia eksperta (założenie konserwatywne, ze względu na fakt iż w opisach przypadków leczenia NAGSD przedstawiano również dwulekowe schematy terapii) |
| oczekiwana długość życia 69% noworodków wynosi 1 miesiąc | założenie poparte opisami przypadków leczenia NAGSD |
| oczekiwana długość życia pozostałego odsetka chorych (31%) wynosi 20 lat | |
| w trakcie roku występują około 4 zaostrzenia wymagające hospitalizacji | opinia eksperta |
| pojedyncza hospitalizacja trwa około 2 tygodnie | |
| w trakcie każdej hospitalizacji wymagane jest żywienie dojelitowe | |
| Leczenie kwasem kargluminowym | |
| podanie leku prowadzi do szybkiej normalizacji poziomu amoniaku, w związku z czym nie odnotowuje się zaostrzeń wymagających hospitalizacji | założenie poparte opisami przypadków leczenia NAGSD |
| oczekiwana długość życia pacjenta z NAGSD wynosi tyle samo co dla całej populacji | na podstawie obserwacji prowadzonych od momentu dopuszczenia leku do obrotu (lek dostępny jednak na tyle krótko, że żaden z pacjentów nie mógł być leczony przez taki długi okres) |

Źródło: AE wnioskodawcy

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- 1) Koszt substancji czynnych (kwas kargluminowy oraz wymiatacze azotu/wolnych rodników),
- 2) Koszt hospitalizacji wynikających z zaostrzeń choroby (wyłącznie po stronie komparatora).

W oszacowaniach kosztu ponoszonego na leczenie pacjentów poddawanych terapii NCGA uwzględniono wyłącznie koszt substancji czynnej twierdząc, że pacjenci leczeni produktem Carbaglu nie wymagają dodatkowych świadczeń opieki zdrowotnej, przyjmując stan odpowiadający osobie zdrowej. Nie mają zaostrzeń wymagających hospitalizacji ani nie otrzymują innych substancji czynnych poza wnioskowaną.

Tabela 15 Ceny produktów stosowanych we wnioskowanym wskazaniu

| Substancja czynna | Nazwa preparatu | Postać i dawka | Producent | Cena detaliczna | Odpłatność po refundacji |
|-------------------|-----------------|---|--------------------|------------------------|---------------------------------|
| Kwas kargluminowy | Carbaglu | tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 5 tabletek | Orphan Europe SARL | | 3,20 zł (ryczałt) |
| | Carbaglu | tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 60 tabletek | Orphan Europe SARL | | 6,40 zł (ryczałt) |
| Benzoesan sodu | - | proszek zawierający 80 mg benzoesanu sodu (tzw. proszek niedzielny) | - | 8,40 zł | Preparat nierefundowany |
| Fenylomaślan sodu | Ammonaps | 500 mg x 250 tabletek | Swedish Orphan | 1521,28 € (6524,01 zł) | preparat nierefundowany |
| l-arginina | Medargin | proszek do sporz. roztworu 1 op. zawiera 181,2 g chlorowodoru L-argininy co odpowiada 150 g L-argininy 181,2 g [1 pojemnik] | Curtis Healthcare | 21,88 zł | Suplement diety; nierefundowany |
| | Medargin | proszek do sporz. roztworu 1 saszetka zawiera 2,416 g chlorowodoru L-argininy, co odpowiada 2 g L-argininy 30 saszetek | Curtis Healthcare | 45,90 zł | Suplement diety; nierefundowany |

Tabela 16 Schemat dawkowania kwasu kargluminowego [źródło: AE wnioskodawcy]

| | Początkowa faza leczenia (72 h) | Leczenie przewlekłe |
|-------------------|--|--|
| Podstawowy | 100 mg/kg mc./dobę (standardowa dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu) | 24 mg/kg mc./dobę (średnia dawka wyznaczona dla 5-osobowej populacji pacjentów z NAGSD leczonych w Wielkiej Brytanii) |
| Minimalny | | 10 mg/kg mc./dobę (minimalna dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu, jak również dawka, jaką przyjmuje pacjent z NAGSD leczony w Szkocji) |
| Maksymalny | | 100 mg/kg mc./dobę (maksymalna dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu) |

Uwaga Agencji

Założenie o wielkości dawki w ramach leczenia przewlekłego wariantu podstawowego zostało oparte o schemat leczenia pacjentów z Wielkiej Brytanii, natomiast w ramach wariantu minimalnego założenie oparto na dawce, jaką przyjmuje pacjent leczony w Szkocji. Nie podano jednak precyzyjnych źródeł bibliograficznych wymienionych danych, co powoduje brak możliwości weryfikacji przyjętego założenia.

Założono, że pacjenci poddawani opiece standardowej mogą otrzymywać benzoesan sodu (45% pacjentów), fenylomaślan sodu (10%) lub l-argininę (45%). Każda z substancji jest zgodnie z modelem stosowana w monoterapii. Wielkość dawek leków uwzględnionych w analizie oszacowano na podstawie ChPL analizowanych produktów lub zidentyfikowanych opisów przypadków. Wariant minimalny i maksymalny dawkowania zostały uwzględnione jako parametry testowane w jednoczynnikowych analizach wrażliwości.

Tabela 17 Schematy dawkowania technologii alternatywnych

| | Sc. podstawowy | Źródło | Sc. minimalny | Źródło | Sc. maksymalny | Źródło |
|--------------------------|---|--|--|---------------|---|---------------|
| Benzoesan sodu | 350 mg/kg/d | Średnia dawka | 200 mg/kg/d | Kiykim 2014 | 500 mg/kg/d | Hinnie 1997 |
| Fenylomaślan sodu | 525 mg/kg/d (mc<20 kg) lub 11,45 g/m ² /d (mc >20 kg) | Średnia dawka na podstawie ChPL Ammonaps | 450 mg/kg/d (mc<20 kg) lub 9,9 g/m ² /d (mc>20 kg) | ChPL Ammonaps | 600 mg/kg/d (mc<20 kg) lub 13,0 g/m ² /d (mc>20 kg) | ChPL Ammonaps |
| l-arginina | 150 mg/kg/d | Średnia dawka | 50 mg/kg/d | Hinnie 1997 | 250 mg/kg/d | Gessler 2010 |

W oszacowaniach kosztu terapii w ramach opieki standardowej, oprócz kosztów substancji czynnych (wymiatacze azotu/wolnych rodników) uwzględniono także koszt hospitalizacji pacjentów spowodowanych zaostrzeniami choroby. Rodzaj udzielanego im świadczenia opieki szpitalnej zależy od wieku w jakim jest pacjent. Świadczenia szpitalne podzielono na trzy etapy życia pacjenta:

- 1) Hospitalizacja podczas pierwszego miesiąca życia – intensywna opieka noworodka (procedura N22)
- 2) Hospitalizacja chorych < 18 r.ż. – poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne (procedura P11)
- 3) Hospitalizacja chorych > 18 r.ż. – wrodzone wady metaboliczne (procedura K28).

Założono, że 69% pacjentów z hiperamonemią będzie hospitalizowanych w ramach intensywnej terapii tylko przez pierwszy miesiąc życia (po czym następuje zgon). Hospitalizacja pozostałych pacjentów (31%) będzie rozliczana w ramach ww. świadczeń w zależności od ich wieku. Częstotliwość oraz czas trwania hospitalizacji w scenariuszu podstawowym oparto o opinię eksperta. Scenariusz ten uwzględnia następujące założenia:

1. Liczba hospitalizacji w trakcie leczenia (w modelu założono 4 hospitalizacje w ciągu roku);
2. Przeciętny czas trwania pojedynczej hospitalizacji 2 tygodnie;
3. U 100% pacjentów poddawanych hospitalizacji uwzględniono dodatkowo koszt żywienia dojelitowego;

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano również koszty świadczeń szpitalnych oparte o przebieg leczenia pacjentów opisanych w publikacji Hinnie 1997 oraz Gessler 2010.

Tabela 18 Koszty hospitalizacji pacjentów poddawanych opiece standardowej [źródło: AE wnioskodawcy]

| Odsetek pacjentów | Scenariusz | Źródło | Procedura | Roczny koszt hospitalizacji [zł] |
|-------------------|---------------------|---|---|----------------------------------|
| 69% pacjentów | Podstawowy | Opinia eksperta | N22 Noworodek wymagający intensywnej terapii | 23 400,00 |
| 31% pacjentów | | Opinia eksperta | P11 Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne | 15 600,00 |
| | | | K28 Wrodzone wady metaboliczne | 25 376,00 |
| | Analiza wrażliwości | Gessler 2010 | P11 poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne | 54 340,00 |
| | | | K28 Wrodzone wady metaboliczne | 90 896,00 |
| Hinnie 1997 | Hinnie 1997 | P11 poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne | 69 264,00 | |
| | | K28 Wrodzone wady metaboliczne | 82 368,00 | |

Po żadnej z analizowanych stron w scenariuszu podstawowym nie uwzględniono kosztów monitorowania. Uzasadniono to niejasnym przebiegiem choroby wynikającym z jej ultraradkiego charakteru, a co za tym idzie ustalenia zakresu niezbędnych do wykonania świadczeń. Przyjęto zatem, że monitorowanie leczenia zarówno w przypadku podjęcia terapii kwasem kargluminowym jak też stosowania terapii standardowej będzie rozliczane w ramach POZ, a co za tym idzie jest kosztem nieróżniącym. Koszty monitorowania leczenia rozważono jedynie w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości, gdzie przyjęto, że wizyta będzie odbywała się 2 razy do roku, co będzie generowało dodatkowy koszt 312,80 zł rocznie.

Użyteczności stanów zdrowia

Jak podaje wnioskodawca, w wyniku systematycznego przeglądu bazy danych Embase nie zidentyfikowano wartości użyteczności przypisanych hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Wyszukiwanie kontrolne przeprowadzone przez Agencję potwierdziło brak dostępnych danych w przedmiotowej kwestii.

Z powodu braku odpowiednich danych, autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili kolejne przeszukiwanie bazy danych Embase o charakterze przeglądu niesystematycznego w celu identyfikacji wartości użyteczności związanych z upośledzeniem umysłowym. Słuszność takiego podejścia wnioskodawca uzasadnia tym, że hiperamonemia w swoim przebiegu może powodować nieodwracalne zmiany dla rozwijającego się mózgu obejmujące: zaburzenia postawy, zaburzenia funkcji poznawczych, napady padaczkowe i porażenie mózgowe. Wg założeń przedłożonej AE, wczesna postać NAGSD (tj. kliniczna manifestacja choroby podczas okresu noworodkowego) przyczynia się do wystąpienia zaburzeń neurologicznych u wszystkich pacjentów dotkniętych tą chorobą i stosujących leczenie wymiataczami azotu/wolnych rodników. Ze względu na specyfikę tych zaburzeń neurologicznych w hiperamonemii chorym przypisano wartość użyteczności stanu zdrowia określoną dla osób z nieokreślonym upośledzeniem umysłowym (ICD-9 319).

Wg autorów AE odmiennie jest w przypadku pacjentów stosujących leczenie kwasem kargluminowym, u których stosowana terapia zapewnia skuteczną kontrolę parametrów metabolicznych, co w następstwie zapobiega wystąpieniu komplikacji neurologicznych. Z tego względu uznano, że dla subpopulacji tej brak jest czynników mogących przyczynić się do spadku użyteczności i dlatego chorym leczonym Carbaglu przypisano wartości użyteczności właściwe dla osób w pełnym zdrowiu. Wartość użyteczności w pełnym zdrowiu przyjęto na podstawie norm populacyjnych opublikowanych w badaniu Golicki 2010, które przeprowadzono w 8 ośrodkach medycznych w Polsce przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. W literaturze nie są dostępne adekwatne dane dotyczące jakości życia zdrowej populacji < 18. r.ż.

Tabela 19 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w skali EQ-5D [źródło: AE wnioskodawcy]

| Wiek (lata) | Chorzy leczeni Carbaglu (wartość użyteczności przypisana osobom w pełnym zdrowiu) | Chorzy leczeni wymiataczami sodu/wolnych rodników (wartość użyteczności przypisana osobom z nieokreślonym upośledzeniem umysłowym) | | |
|-------------|---|--|---------------------------|----------------------------|
| | | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości 5% CI | Analiza wrażliwości 95% CI |
| 18-24 | 0,941 | 0,524 | 0,376 | 0,672 |
| 25-34 | 0,939 | | | |
| 35-44 | 0,929 | | | |
| 45-54 | 0,900 | | | |
| 55-64 | 0,894 | | | |
| ≥65 | 0,798 | | | |

Dyskontowanie

W związku z przyjętym w analizie dożywnym horyzontem czasowym autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili dyskontowanie kosztów na poziomie 5% oraz dyskontowanie efektów na poziomie 3,5%. W analizie wrażliwości uwzględniono natomiast następujące stopy dyskontowania:

- 1) 5% dla kosztów i efektów;
- 2) 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- 3) Brak dyskontowania kosztów i efektów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej [źródło: oszacowania AE wnioskodawcy]

| Parametr | Kwas kargluminowy | Opieka standardowa (BSC + hospitalizacja) |
|--|-------------------|---|
| Perspektywa NFZ | | |
| NCGA 200 mg x 5 | | |
| Koszt leczenia [zł] | | 81 885,17 |
| Koszt inkrementalny [zł] | | |
| Efekt [QALY] | | 2,4 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | | |
| ICUR [zł/QALY] | | 622 202 |
| NCGA 200 mg x 60 | | |
| Koszt leczenia [zł] | | 81 885,17 |
| Koszt inkrementalny [zł] | | |
| Efekt [QALY] | | 2,4 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | | |
| ICUR [zł/QALY] | | 614 655 |
| Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) | | |
| NCGA 200 mg x 5 | | |
| Koszt leczenia [zł] | | 172 363,83 |
| Koszt inkrementalny [zł] | | |
| Efekt [QALY] | | 2,4 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | | |
| ICUR [zł/QALY] | | 619 313 |
| NCGA 200 mg x 60 | | |
| Koszt leczenia [zł] | | 172 363,83 |
| Koszt inkrementalny [zł] | | |
| Efekt [QALY] | | 2,4 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | | |
| ICUR [zł/QALY] | | 610 908 |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kwasu kargluminowego w miejsce opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej. Wg przedstawionych obliczeń koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością w perspektywie NFZ dla porównania NCGA vs opieka standardowa wyniósł **622 202 zł/QALY** dla opakowania 5 tabl., a dla opakowania 60 tabl.: **614 655 zł/QALY**. Z perspektywy wspólnej wartość ICUR dla opakowania zawierającego 5 tabl. wyniosła **619 313 zł/QALY**, natomiast dla opakowania zawierającego 60 tabl.: **610 908 zł/QALY**.

Wszystkie podane wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem na rynku leków refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, ani też leków o tym samym mechanizmie działania w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy aktualnego na dzień złożenia wniosku¹, wynosi z perspektywy NFZ **321,25 zł** dla opakowania 200 mg x 5 tabl. oraz **3 982,17 zł** dla opakowania 200 mg x 60 tabl.

Wartości progowe z perspektywy wspólnej wyniosły odpowiednio **328,97 zł** oraz **4 104,27 zł** dla opakowania 200 mg x 5 tabl. oraz 200 mg x 60 tabl.

W związku z faktem zmiany wartości progu opłacalności od listopada 2015 r. z 119 577 zł do 125 955 zł, poniżej zamieszczono dodatkowe oszacowania przeprowadzone przez Agencję, w których przedstawiono aktualne wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7.

Wartości progowe z perspektywy płatnika publicznego wyniosły odpowiednio **402,54 zł** oraz **4 830,44 zł** dla opakowania 200 mg x 5 tabl. oraz 200 mg x 60 tabl.

Wartości progowe z perspektywy wspólnej wyniosły odpowiednio **414,72 zł** oraz **4 976,60 zł** dla opakowania 200 mg x 5 tabl. oraz 200 mg x 60 tabl.

Oszacowane wartości progowe dla każdego z opakowań w obydwu perspektywach, zarówno przy wartości poprzedniej jak i nowej wartości progu opłacalności są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Tabela 21 Wyniki analizy progowej dla produktu Carbaglu [źródło: oszacowania AE wnioskodawcy]

| Opakowanie | Cena zbytu netto zaproponowana przez wnioskodawcę | perspektywa | Wartość progowa CZN dla produktu Carbaglu [zł] dla progu 119 577 zł | Wartość progowa CZN dla produktu Carbaglu [zł] dla progu 125 955 zł* |
|----------------------------|---|---------------|---|--|
| Carbaglu 200 mg x 5 tabl. | | NFZ | 321,25 | 402,54 |
| | | NFZ + pacjent | 328,97 | 414,72 |
| Carbaglu 200 mg x 60 tabl. | | NFZ | 3982,17 | 4 830,44 |
| | | NFZ + pacjent | 4104,27 | 4 976,60 |

* Oszacowania własne Agencji.

¹ 119 577,00 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 22 Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego, horyzont dożywności [źródło: AE wnioskodawcy]

| Czynnik podlegający zmianie | | Carbaglu | Opieka standardowa | Różnica | ICUR (PLN/QALY) | Cena progowa Carbaglu | |
|---|-------------------------|--|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|--------|
| prezentacja kwasu kargluminowego 200 mg x 5 | | | | | | | |
| Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5% | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 845 498 | 236,80 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 81 885,17 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,2 | | | | |
| Brak dyskontowania efektów | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 216 694 | 919,66 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 81 885,17 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 3,3 | | | | |
| Brak dyskontowania kosztów i efektów | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 1 088 853 | 178,22 |
| | | hospitalizacja | | 118 927,12 | | | |
| | | całkowity | | 118 927,12 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 3,3 | | | | |
| Maksymalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 2 603 550 | 72,68 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 81 885,17 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |
| Minimalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 257 249 | 782,01 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 81 885,17 | | | |
| | QALYs | | 2,4 | | | | |
| Maksymalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników | Koszty (PLN) | zmiana dawkowania wymiataczy azotu/wolnych rodników nie zmienia wyników analizy podstawowej, ponieważ ich koszt z perspektywy NFZ jest zerowy (interwencje nier refundowane) | | | | | |
| | QALYs | | | | | | |
| Minimalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników | Koszty (PLN) | | | | | | |
| | QALYs | | | | | | |
| Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Gessler 2010 | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 615 105 | 340,23 |
| | | hospitalizacja | | 245 766,89 | | | |
| | | całkowity | | 245 766,89 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |
| Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 612 738 | 346,56 |
| | | hospitalizacja | | 300 407,43 | | | |

| Czynnik podlegający zmianie | | | Carbaglu | Opieka standardowa | Różnica | ICUR (PLN/QALY) | Cena progowa Carbaglu |
|---|-------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|---------|-----------------|-----------------------|
| publikacji Hinnie 1997 | | całkowity | | 300 407,43 | | | |
| | | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | |
| Koszt monitorowania | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 622 425 | 320,65 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | monitorowanie | | 1268,86 | | | |
| | | całkowity | | 83 154,02 | | | |
| | | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | |
| Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (-25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 676 279 | 300,18 |
| | | hospitalizacja | | 129 050,63 | | | |
| | | całkowity | | 129 050,63 | | | |
| | | | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 4,3 | | |
| Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (+25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 576 412 | 342,31 |
| | | hospitalizacja | | 34 719,71 | | | |
| | | całkowity | | 34 719,71 | | | |
| | | | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 0,5 | | |
| Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (-25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 610 781 | 326,02 |
| | | hospitalizacja | | 68 851,83 | | | |
| | | całkowity | | 68 851,83 | | | |
| | | | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 23,5 | | |
| Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (+25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 632 062 | 317,53 |
| | | hospitalizacja | | 95 363,11 | | | |
| | | całkowity | | 95 363,11 | | | |
| | | | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,8 | | |
| Przyjęcie dolnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 604 533 | 330,60 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 81 885,17 | | | |
| | | | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 1,7 | | |
| Przyjęcie górnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 640 936 | 311,91 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 81 885,17 | | | |
| | | | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 3,1 | | |
| prezentacja kwasu kargluminowego 200 mg x 60 | | | | | | | |
| Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5% | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 835 242 | 2956,09 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |

| Czynnik podlegający zmianie | | Carbaglu | Opieka standardowa | Różnica | ICUR (PLN/QALY) | Cena progowa Carbaglu | |
|---|-------------------------|-------------------------|--|-------------------|-----------------|-----------------------|-----------|
| | | całkowity | | 81 885,17 | | | |
| | | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,2 | | | |
| Brak dyskontowania efektów | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 214 065 | 11 252,81 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 81 885,17 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 3,3 | | | | |
| Brak dyskontowania kosztów i efektów | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 1 075 699 | 2244,26 |
| | | hospitalizacja | | 118 927,12 | | | |
| | | całkowity | | 118 927,12 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 3,3 | | | | |
| Maksymalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 2 572 106 | 944,86 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 81 885,17 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |
| Minimalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 254 103 | 9580,39 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 81 885,17 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |
| Maksymalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników | Koszty (PLN) | | zmiana dawkowania wymiataczy azotu/wolnych rodników nie zmienia wyników analizy podstawowej, ponieważ ich koszt z perspektywy NFZ jest zerowy (interwencje nierefundowane) | | | | |
| | QALYs | | | | | | |
| Minimalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników | Koszty (PLN) | | | | | | |
| | QALYs | | | | | | |
| Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Gessler 2010 | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 607 558 | 4212,80 |
| | | hospitalizacja | | 245 766,89 | | | |
| | | całkowity | | 245 766,89 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |
| Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Hinnie 1997 | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 605 191 | 4289,68 |
| | | hospitalizacja | | 300 407,43 | | | |
| | | całkowity | | 300 407,43 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |
| Koszt monitorowania | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 614 878 | 3974,94 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | monitorowanie | | 1268,86 | | | |
| | | całkowity | | 83 154,02 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |

| Czynnik podlegający zmianie | | | Carbaglu | Opieka standardowa | Różnica | ICUR (PLN/QALY) | Cena progowa Carbaglu |
|---|-------------------------|-------------------|----------|--------------------|---------|-----------------|-----------------------|
| Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (-25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 668 049 | 3520,36 |
| | | hospitalizacja | | 129 050,63 | | | |
| | | całkowity | | 129 050,63 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 4,3 | | | |
| Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (+25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 569 444 | 4038,76 |
| | | hospitalizacja | | 34 719,71 | | | |
| | | całkowity | | 34 719,71 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 0,5 | | | |
| Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (-25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 603 379 | 3838,18 |
| | | hospitalizacja | | 68 851,83 | | | |
| | | całkowity | | 68 851,83 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 2,0 | | | |
| Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (+25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 624 388 | 3733,78 |
| | | hospitalizacja | | 95 363,11 | | | |
| | | całkowity | | 95 363,11 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 2,8 | | | |
| Przyjęcie dolnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 597 200 | 4095,73 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 81 885,17 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 1,7 | | | |
| Przyjęcie górnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 0,00 | | 633 162 | 3868,60 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 81 885,17 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 3,1 | | | |

Jak wynika z jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych przez autorów AE wnioskodawcy, zmiana założeń testowanych parametrów nie wpływa z perspektywy NFZ na zmianę wnioskowania z analizy podstawowej. Wszystkie warianty analizy wskazują, że z perspektywy płatnika publicznego wnioskowany lek jest droższy, przy jednoczesnym generowaniu wyższej skuteczności od opieki standardowej. Najbardziej zbliżona do progu opłacalności wartość ICUR uzyskana jest przy założeniu o braku dyskontowania efektów zdrowotnych (ICUR: 216 694 zł/QALY dla opakowania Carbaglu 5 tabletek oraz 214 065 zł/QALY dla opakowania Carbaglu 60 tabl). Zmiana powodująca największy wzrost wskaźnika ICUR związana jest z przyjęciem założenia o podawaniu maksymalnej dawki NCGA u pacjentów leczonych przewlekłe (ICUR: 2 603 550 zł/QALY dla opakowania Carbaglu 5 tabletek oraz 2 572 106 zł/QALY dla opakowania Carbaglu 60 tabl).

Tabela 23 Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna, horyzont dożywności [źródło: AE wnioskodawcy]

| Czynnik podlegający zmianie | | | Carbaglu | Opieka standardowa | Różnica | ICUR (PLN/QALY) | Cena progowa Carbaglu |
|---|-------------------------|-------------------|----------|--------------------|---------|-----------------|-----------------------|
| prezentacja kwasu kargluminowego 200 mg x 5 | | | | | | | |
| Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5% | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 841 572 | 244,53 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 172 363,83 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,2 | | | | |
| Brak dyskontowania efektów | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 215 687 | 927,39 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 172 363,83 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 3,3 | | | | |
| Brak dyskontowania kosztów i efektów | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 155 820,61 | | 1 088 297 | 179,06 |
| | | hospitalizacja | | 118 927,12 | | | |
| | | całkowity | | 274 747,73 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 3,3 | | | | |
| Maksymalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 2 603 921 | 72,46 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 172 363,83 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |
| Minimalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 253 759 | 804,40 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 172 363,83 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |
| Maksymalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 103 571,97 | | 618 746 | 330,49 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 185 457,14 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |
| Minimalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 77 385,35 | | 619 880 | 327,47 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 159 270,52 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |
| Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Gessler 2010 | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 612 216 | 347,96 |
| | | hospitalizacja | | 245 766,89 | | | |
| | | całkowity | | 336 245,56 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |

| Czynnik podlegający zmianie | | Carbaglu | Opieka standardowa | Różnica | ICUR (PLN/QALY) | Cena progowa Carbaglu | |
|--|-------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|--------|
| Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Hinnie 1997 | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 609 849 | 354,30 |
| | | hospitalizacja | | 300 407,43 | | | |
| | | całkowity | | 390 886,09 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |
| Koszt monitorowania | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 619 536 | 328,39 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | monitorowanie | | 1268,86 | | | |
| | całkowity | | 173 632,69 | | | | |
| Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | | |
| Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (-25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 163 445,33 | | 669 683 | 316,36 |
| | | hospitalizacja | | 129 050,63 | | | |
| | | całkowity | | 292 495,95 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 4,3 | | | | |
| Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (+25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 17 512,00 | | 576 663 | 341,60 |
| | | hospitalizacja | | 34 719,71 | | | |
| | | całkowity | | 52 231,71 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 0,5 | | | | |
| Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (-25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 64 761,19 | | 609 040 | 330,76 |
| | | hospitalizacja | | 68 851,83 | | | |
| | | całkowity | | 133 613,01 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,0 | | | | |
| Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (+25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 111 051,34 | | 628 218 | 327,64 |
| | | hospitalizacja | | 95 363,11 | | | |
| | | całkowity | | 206 414,45 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,8 | | | | |
| Przyjęcie dolnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 601 726 | 338,32 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 172 363,83 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 1,7 | | | | |
| Przyjęcie górnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 637 960 | 319,63 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 172 363,83 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 3,1 | | | | |
| prezentacja kwasu kargluminowego 200 mg x 60 | | | | | | | |

| Czynnik podlegający zmianie | | | Carbaglu | Opieka standardowa | Różnica | ICUR (PLN/QALY) | Cena progowa Carbaglu |
|--|-------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------|-----------------|-----------------------|
| Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5% | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 830 150 | 3078,18 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 172 363,83 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 2,2 | | | |
| Brak dyskontowania efektów | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 212 760 | 11 374,90 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 172 363,83 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 3,3 | | | |
| Brak dyskontowania kosztów i efektów | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 155 820,61 | | 1 073 647 | 2282,86 |
| | | hospitalizacja | | 118 927,12 | | | |
| | | całkowity | | 274 747,73 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 3,3 | | | |
| Maksymalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 2 568 902 | 970,21 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 172 363,83 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 2,4 | | | |
| Minimalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 250 256 | 9880,64 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 172 363,83 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 2,4 | | | |
| Maksymalna dawka wymiataczy azotu/ wolnych rodników | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 103 571,97 | | 610 341 | 4122,69 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 185 457,14 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 2,4 | | | |
| Minimalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 77 385,35 | | 611 475 | 4085,84 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 159 270,52 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 2,4 | | | |
| Koszt monitorowania | | substancja czynna | | 90 478,66 | | 611 131 | 4097,02 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | monitorowanie | | 1268,86 | | | |
| | całkowity | | 173 632,69 | | | | |
| Efekt zdrowotny (QALYs) | | | 2,4 | | | | |
| Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 603 811 | 4334,87 |

| Czynnik podlegający zmianie | | | Carbaglu | Opieka standardowa | Różnica | ICUR (PLN/QALY) | Cena progowa Carbaglu |
|--|-------------------------|-------------------|----------|--------------------|---------|-----------------|-----------------------|
| przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Gessler 2010 | | hospitalizacja | | 245 766,89 | | | |
| | | całkowity | | 336 245,56 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |
| Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Hinnie 1997 | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 601 444 | 4411,75 |
| | | hospitalizacja | | 300 407,43 | | | |
| | | całkowity | | 390 886,09 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,4 | | | | |
| Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (-25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 163 445,33 | | 660 517 | 3747,55 |
| | | hospitalizacja | | 129 050,63 | | | |
| | | całkowity | | 292 495,95 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 4,3 | | | | |
| Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (+25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 17 512,00 | | 568 902 | 4058,06 |
| | | hospitalizacja | | 34 719,71 | | | |
| | | całkowity | | 52 231,71 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 0,5 | | | | |
| Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (-25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 64 761,19 | | 600 797 | 3924,79 |
| | | hospitalizacja | | 68 851,83 | | | |
| | | całkowity | | 133 613,01 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,0 | | | | |
| Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (+25%) | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 111 051,34 | | 619 672 | 3886,33 |
| | | hospitalizacja | | 95 363,11 | | | |
| | | całkowity | | 206 414,45 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 2,8 | | | | |
| Przyjęcie dolnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 593 559 | 4217,83 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 172 363,83 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 1,7 | | | | |
| Przyjęcie górnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu | Koszt (PLN) | substancja czynna | | 90 478,66 | | 629 302 | 3990,71 |
| | | hospitalizacja | | 81 885,17 | | | |
| | | całkowity | | 172 363,83 | | | |
| | Efekt zdrowotny (QALYs) | | 3,1 | | | | |

Wyniki analiz wrażliwości przeprowadzonych z perspektywy wspólnej (tj. płatnika publicznego i pacjenta) również świadczą o braku zmiany kierunku wnioskowania względem analizy podstawowej z powodu zmiany określonych parametrów. Wszystkie warianty analizy wskazują, że z perspektywy płatnika publicznego wnioskowany lek jest droższy, przy jednoczesnym generowaniu wyższej skuteczności od opieki standardowej. Najbardziej zbliżona do progu opłacalności wartość ICUR uzyskana jest przy założeniu o braku dyskontowania efektów zdrowotnych (ICUR: 215 687 zł/QALY dla opakowania Carbaglu 5 tabletek oraz 212 760 zł/QALY dla

opakowania Carbaglu 60 tabl.). Zmiana powodująca największy wzrost wskaźnika ICUR związana jest z przyjęciem założenia o podawaniu maksymalnej dawki NCGA u pacjentów leczonych przewlekłe (ICUR: 2 603 921 zł/QALY dla opakowania Carbaglu 5 tabletek oraz 2 568 902 zł/QALY dla opakowania Carbaglu 60 tabl.).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK/? | Wybór komparatora jest spójny z wyborami dokonanymi na potrzeby innych raportów HTA, które odnaleziono w toku prac nad niniejszą AWA (kwas kargluminowy vs. opieka standardowa). Wątpliwość budzi pominięcie możliwości podania wymiataczy wolnych rodników/ azotu podczas rozpoczęcia leczenia NCGA. Możliwość taka wynika z włączonych do AKL opisów przypadków. |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Analizę przeprowadzono odrębnie dla perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Przedstawienie wyników z perspektywy wspólnej jest zasadne, gdyż to pacjent ponosi koszty związane z zakupem substancji czynnych w opiece standardowej. |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | - |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Analiza została przeprowadzona w dożywotnym horyzoncie czasowym, odpowiednim dla przedmiotowego problemu zdrowotnego. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Dyskontowanie zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi AOTM. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK/? | Przegląd systematyczny użyteczności w stanie zdrowia określonym wnioskiem został przeprowadzony prawidłowo. W związku z nieodnalezieniem żadnych dokumentów spełniających kryteria, dodatkowo przeprowadzono przegląd niesystematyczny dla stanów zdrowia o użyteczności odpowiadającej pacjentom z NAGSD, tj. upośledzeniem umysłowym (użyteczności przyjęte dla pacjentów poddawanych opiece standardowej) oraz zdrowym pacjentom (użyteczności przyjęte dla pacjentów leczonych Carbaglu). Nie przedstawiono metodyki przeglądu, dlatego nie jest możliwe określenie jego jakości. Założenia dotyczące wyboru użyteczności dla stanów zdrowia związanych z porównywanymi interwencjami oceniono jako mało wiarygodne (szczegóły – patrz Rozdz. 5.3.1). |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | - |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono jednoczynnikowe analizy wrażliwości. |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ocenę efektywności kosztowej kwasu kargluminowego przeprowadzono w porównaniu do opieki standardowej (hospitalizacja i leczenie wymiataczami wolnych rodników/azotu). Zasadność takiego porównania znajduje również potwierdzenie w zagranicznych rekomendacjach refundacyjnych dotyczących stosowania NCGA w pierwotnej hiperamonemii spowodowanej niedoborem NAGS (m.in. SMC 2006, HAS 2014).

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę użyteczności kosztów, co analitycy Agencji uznali za prawidłowe podejście. Analiza obejmuje dożywotni horyzont czasowy i jest przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (tj. NFZ + pacjent). Dla kwasu kargluminowego brak jest we wnioskowanych rozpoznaniach komparatorów refundowanych ze środków publicznych, wobec czego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3. ustawy o refundacji.

Przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy techniki analityczne należy uznać za prawidłowe. Struktura modelu również została oceniona na prawidłową pod względem metodologicznym, natomiast przyjęte w nim założenia oparte są na niskiej jakości źródłach danych, co wiąże się z niepewnością wnioskowania.

Niepewność stwarza przyjęte przez autorów założenie o przebiegu leczenia pacjentów poddawanych terapii kwasem kargluminowym. W AE wnioskodawcy przyjęto, że leczeni NCGA nie otrzymują dodatkowego leczenia w postaci kontynuacji terapii wymiataczami azotu/wolnych rodników. Zgodnie z AE wnioskodawcy, pacjenci leczeni kwasem kargluminowym nie otrzymują innych substancji czynnych niż wnioskowana. Zgodnie z opisami przypadków oraz wytycznymi klinicznymi podczas terapii NCGA można równolegle stosować inne substancje (w opisach przypadków stosowana była l-arginina (Hinnie 1997, Gessler 2010) a także fenylomaślan sodu (Plecko 1998) oraz benzoesanu sodu (Morris 1998) które były podawane łącznie z NCGA, ale stopniowo wycofywane z terapii od momentu rozpoczęcia leczenia Carbaglu. Ponadto, zgodnie z dokumentacją rejestracyjną EMA dla produktów Carbaglu, równoległe podawanie argininy nie może być systematycznie zalecane ze względu na brak wykazania w przypadkach klinicznych jej protekcyjnego działania w zakresie intoksykacji amoniakiem. Pominięcie dodatkowych substancji stosowanych w ramieniu NCGA nie będzie miało jednak dużego wpływu na ostateczne wyniki analizy (koszt ww. preparatów jest relatywnie niski z perspektywy pacjenta, a z perspektywy NFZ nie występuje w ogóle).

W oszacowaniach przedłożonych przez wnioskodawcę nie uwzględniono kosztów diagnostyki, którą należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia. Jak wynika z odnalezionych danych, do postawienia prawidłowej diagnozy, odpowiadającej hiperamonemii o etiologii zgodnej z wnioskowanym rozpoznaniem (hiperamonemia spowodowana pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej) niezbędne jest wykonanie specjalistycznych badań laboratoryjnych, takich jak sekwencjonowanie DNA czy też enzymatyczne testy wątrobowe. Pominięciem tej kategorii kosztowej zaniżono koszty po stronie interwencji.

W analizie wnioskodawcy pominięto również koszty hospitalizacji, co znacznie zaniża koszty terapii po stronie kwasu kargluminowego. Jak wynika z opisów przypadków włączonych do AK wnioskodawcy, u 4 pacjentów leczonych kwasem kargluminowym wystąpiły stany wymagające hospitalizacji (Kiykim 2014, Gessler 2010, Morris 1998 oraz przypadek opisany w trzech publikacjach: Schubiger 1991, Bachmann 1981, Bachmann 1982). Związane były najczęściej z przebytymi infekcjami w przebiegu których, mimo kontynuacji leczenia kwasem kargluminowym, wzrósł poziom amoniaku (w jednym przypadku w wyniku uprzedniego zmniejszenia dawki NCGA). Ponadto należy zaznaczyć, że w 12 publikacjach spośród odnalezionych 21 brak jest danych dotyczących zaostrzeń choroby, a tylko w pozostałych 5 jednoznacznie stwierdzono brak takich epizodów. W związku z powyższym, założenie o braku konieczności uwzględniania hospitalizacji po stronie pacjentów leczonych wnioskowaną interwencją wydaje się bezzasadne. Aby przedstawić wpływ tego parametru na wyniki AE Agencja przeprowadziła z jego uwzględnieniem oszacowania własne (patrz – Rozdz. 5.3.4.).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Jakość danych wejściowych wykorzystanych w modelu przedłożonym przez wnioskodawcę oceniono jako niską, szczególnie w zakresie założeń dotyczących uzyskanego efektu zdrowotnego. Niska jakość danych w tym obszarze powoduje, że wnioskowanie o efektywności kosztowej na ich podstawie jest obarczone dużą niepewnością.

Ultrarządki charakter choroby przekłada się w sposób negatywny na dostępność wysokiej jakości dowodów naukowych. W konsekwencji dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności klinicznej i przebiegu leczenia kwasem kargluminowym zostały zaczerpnięte z niskiej jakości dowodów naukowych (opis serii przypadków oraz opisy przypadków, a także opinii jednego eksperta), sugerujących pozytywny wpływ kwasu kargluminowego na stan pacjentów z hiperamonemią związaną z niedoborem NAGS. Nie zidentyfikowano jednak badań

porównawczych względem opieki standardowej ani innych rodzajów terapii. Brak jest innych źródeł potwierdzających przyjęte na tej podstawie założenia.

Wiele założeń przyjętych w analizie na podstawie opisów przypadków nie ma precyzyjnie określonego źródła danych (brak podanych referencji oraz sposobu syntezy danych z kilku źródeł jeśli miała miejsce). Szczególnie niepewne wydają się dwa parametry, tj. odsetki pacjentów, którzy umierają w ciągu 1 r.ż. oraz oczekiwana długość życia pozostałych pacjentów leczonych w ramach opieki standardowej. Model zakłada, że oczekiwana długość życia 69% noworodków, które nie są poddawane terapii NCGA to 1 miesiąc. Mimo, że z treści AE wnioskodawcy wynika, że założenie to poparte jest opisami przypadków uwzględnionych w analizie klinicznej, nie przedstawiono precyzyjnie metody oraz źródeł oszacowań tego odsetka. Podobna sytuacja ma miejsce w oszacowaniach dotyczących oczekiwanej długości życia pozostałych pacjentów z grupy nieleczonych NCGA, którzy przeżyli 1 miesiąc. Brak precyzyjnego określenia źródła informacji powoduje natomiast niski poziom wiarygodności opisywanych założeń, a co za tym idzie wyników AE. Na uwagę zasługuje fakt, że z włączonych do AKL opisów przypadków nie ma możliwości uzyskania informacji o stanie zdrowia i długości życia pacjentów nieleczonych Carbaglu, ponieważ wszystkie z publikacji zawierają podsumowanie informacji dotyczących wyłącznie pacjentów leczonych wnioskowaną substancją czynną, a więc wnioskowanie na ich podstawie o przebiegu leczenia pacjentów poddawanych opiece standardowej jest niezasadne. Niektóre z analizowanych opisów przypadków zawierają wprawdzie dane o zgonach rodzeństwa obserwowanych pacjentów, którzy mieli zbliżone objawy kliniczne, brak jest natomiast informacji o ich dokładnej diagnozie. Nie wskazane jest zatem opieranie założeń o długości życia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem na podstawie tego typu danych. Omówione parametry przetestowano w analizie wrażliwości poprzez arbitralne zmniejszenie lub zwiększenie odsetków z analizie głównej o 25%. Ponadto, nie uwzględniono prawdopodobieństwa utraty pacjentów z modelu przed osiągnięciem założonego wieku.

Na uwagę zasługują także założenia przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy, które dotyczą sposobu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia analizowanych pacjentów. Agencja uznaje te założenia za mało wiarygodne. Autorzy AE wnioskodawcy, opierając się na danych pochodzących z opinii jednego eksperta przyjęli, że wszyscy pacjenci którzy są leczeni w ramach opieki standardowej będą znajdowali się w stanie klinicznym, w którym jakość ich życia będzie odpowiadała jakości życia pacjentów z upośledzeniem umysłowym. Z kolei wobec pacjentów leczonych Carbaglu poczyniono założenie, że osiągają oni pełne zdrowie i charakteryzują się wskaźnikiem jakości życia odpowiadającym temu stanowi.

Faktem jest, że zgodnie z literaturą pacjenci z hiperamonemią spowodowaną niedoborem NAGS obarczeni są ryzykiem wystąpienia zaburzeń układu nerwowego, w tym śpiączki i upośledzenia umysłowego. Niemniej jednak jako komparator w AE wnioskodawcy przyjęto opiekę standardową, a nie brak jakiegokolwiek opieki medycznej, z którą najczęściej związane jest upośledzenie umysłowe. W ramach standardowej opieki nad pacjentami praktykuje się hemodializy, żywienie dojelitowe oraz leczenie wymiataczami azotu/wolnych rodników. Nie jest zatem jednoznaczne, że 100% pacjentów poddawanych takiej terapii wykształci upośledzenie umysłowe (w opinii eksperta na którą powołują się autorzy AE wnioskodawcy mowa jest o zaburzeniach neurologicznych ogółem, a nie *stricte* o upośledzeniu umysłowym). W związku z powyższym pod rozwagę należy poddać trafność przyjętego w analizie podejścia. W AE wnioskodawcy opisywany parametr poddano testowaniu w analizie wrażliwości, uwzględniając dwie dodatkowe wartości użyteczności, stanowiące wartości dolnego i górnego przedziału ufności dla wartości z analizy podstawowej.

Z kolei w odniesieniu do pacjentów podejmujących leczenie NCGA zakłada się użyteczność stanu zdrowia odpowiadającą pacjentom zdrowym. Pominięto występowanie elementów obniżających jakość życia w tej grupie, takich jak konieczność regularnego przyjmowania leków, zgłaszania się na wizyty kontrolne a także możliwych zaostrzeń choroby (których również nie uwzględniono w AE wnioskodawcy; szerszy komentarz – patrz Rozdz. 5.1.2., podrozdział: „Uwzględnione koszty”). Autorzy AE wnioskodawcy przyjmując skrajnie optymistyczne wartości użyteczności dla tej grupy pacjentów nie przetestowali jednocześnie zakresów zmienności dla tego parametru. Jak wynika z oszacowań Agencji, 10% spadek przyjętego przez wnioskodawcę poziomu użyteczności wiąże się z ok. 12% wzrostem poziomu ICUR (odpowiednio dla Carbaglu 200 mg x 5 tabl. i Carbaglu 200 mg x 60 tabl. wartość wskaźnika wzrasta do poziomu 699 480 zł/QALY i 690 996 zł/QALY). Przy oszacowaniu wielkości efektu zdrowotnego założono, że wszyscy pacjenci umierają w wieku 77 lat. Przyjęty w modelu wiek to średnia długość trwania życia dla populacji generalnej. Populacja docelowa analizy może charakteryzować się krótszą długością życia od zakładanej przez wnioskodawcę (brak danych dotyczących średniej długości życia pacjentów leczonych Carbaglu). Ponadto, nie uwzględniono prawdopodobieństwa utraty pacjentów z modelu przed osiągnięciem 77 r.ż.

Dodatkowo zidentyfikowano błąd w ekstrakcji danych względem średniej wagi pacjentów w pierwszym roku życia pacjentów. Autorzy AE wnioskodawcy do oszacowania średniej masy ciała pacjentów w kolejnych latach

ich życia wykorzystali siatki centylowe zaczerpnięte z portalu www.pediatrics.mp.pl². Ich analiza wskazuje, że średnia masa ciała chorych w pierwszym roku życia została zaniżona. W modelu za średnią masę ciała w pierwszym roku życia błędnie przyjęto średnią masę ciała dla pierwszego miesiąca życia. Tym sposobem zaniżono masę ciała, a co za tym idzie również koszty stosowania kwasu kargluminowego. By precyzyjnie oszacować rzeczywistą wartość tego parametru Agencja skorzystała z siatek wzrastania wg WHO, dostępnych na stronie Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci³. Wynika z nich, że średnia masa ciała ważona strukturą płci wzrasta do wartości 7,35 kg względem 4,5 kg przyjętych pierwotnie w modelu wnioskodawcy. W oszacowaniach własnych Agencji uwzględniono prawidłową wartość omawianego parametru, tj. 7,35 kg. Masa ciała dla kolejnych lat życia przedstawiona w modelu była zbliżona do danych WHO.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie odnaleziono informacji o przeprowadzonej walidacji wewnętrznej lub zewnętrznej.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Nie zidentyfikowano również błędów w zakresie zgodności wprowadzonych do modelu danych wejściowych z wartościami omówionymi w opisie założeń w papierowej wersji analiz.

Należy stwierdzić, że przeprowadzona przez Agencję walidacja modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami,

wykazała, że w powyższym zakresie model jest prawidłowy, nie zawiera też błędów w użytych w nim formułach.

Z powodu małej dostępności danych dla przedmiotowego problemu zdrowotnego nie było możliwości przeprowadzenia oceny spójności zewnętrznej. Zidentyfikowano . Nie zidentyfikowano żadnego opracowania, zawierającego analizę ekonomiczną dla zastosowania kwasu kargluminowego w leczeniu hiperamonemii spowodowanej niedoborem NAGS.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach oszacowań własnych Agencji przeprowadzono dwukierunkową analizę wrażliwości względem analiz przeprowadzonych przez wnioskodawcę. Agencja swoje obliczenia oparła na dostarczonym modelu wykorzystując jego strukturę oraz kluczowe założenia. Zmianie uległy natomiast dwa parametry:

- 1) Średnia masa ciała dzieci w 1. r.ż.; w oszacowaniach Agencji przyjęto prawidłową wartość tej zmiennej, tj. 7,35 kg, którą uzyskano na podstawie wartości drugiego kwartyla siatki wzrastania dziewcząt i chłopców wg WHO (szczegóły – patrz Rozdz. 5.3.2).
- 2) Koszt hospitalizacji po stronie pacjentów leczonych kwasem kargluminowym. Zgodnie z opisami przypadków włączonymi do AKL u co najmniej 4 pacjentów wystąpiły zaostrzenia wymagające hospitalizacji (u 12 spośród 21 nie podano informacji dotyczących zaostrzeń choroby). Częstość występowania hospitalizacji oszacowano na podstawie historii choroby pacjenta opisanego w publikacjach Schubiger 1991, Bachmann 1981, Bachmann 1982, które uwzględniają najbardziej szczegółowe spośród wszystkich dane dot. hospitalizacji. Na tej podstawie założono roczne prawdopodobieństwo wystąpienia hospitalizacji na poziomie 78% (7 hospitalizacji w ciągu 9 lat). Do oszacowań przyjęto roczny koszt opieki szpitalnej uwzględniony w modelu wnioskodawcy, odpowiednio dla przedziału 0-18 oraz > 18 r.ż., uwzględniając koszt hospitalizacji oraz żywienia dojelitowego. Nie uwzględniano natomiast kosztów intensywnej terapii noworodka.

² <http://pediatrics.mp.pl/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/show.html?id=52272> (dostęp 24.11.2015 r.)

³ <http://www.ptzkd.org/standardy-i-zalecenia/zalecenia/169-siatki-centylowe-who> (dostęp 24.11.2015 r.)

Ze względu na charakter analizowanych parametrów przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ. Zarówno zmiana masy ciała jak i uwzględnienie kosztu opieki szpitalnej nie będą miały istotnego przełożenia na wyniki analizy z perspektywy poszerzonej (NFZ i pacjenta).

Tabela 25 Wyniki analizy ekonomicznej – oszacowania własne Agencji

| Parametr | Kwas kargluminowy | Opieka standardowa (BSC + hospitalizacja) | Kwas kargluminowy | Opieka standardowa (BSC + hospitalizacja) |
|----------------------------|------------------------|---|-----------------------------------|---|
| | Wyniki AE wnioskodawcy | | Wyniki oszacowań własnych Agencji | |
| NCGA 200 mg x 5 | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | | 81 885,17 | | 81 885,17 |
| Koszt inkrementalny [zł] | | | | |
| Efekt [QALY] | | 2,4 | | 2,4 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | | | | |
| ICUR [zł/QALY] | 622 202 | | 627 997 | |
| NCGA 200 mg x 60 | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | | 81 885,17 | | 81 885,17 |
| Koszt inkrementalny [zł] | | | | |
| Efekt [QALY] | | 2,4 | | 2,4 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | | | | |
| ICUR [zł/QALY] | 614 655 | | 620 420 | |

Zmiana masy ciała pacjenta o ok. 2 kg oraz uwzględnienie kosztów hospitalizacji po stronie interwencji wnioskowanej mają niewielki wpływ na wartość wskaźnika kosztu dodatkowego roku skorygowanego jakością (zmiana ICUR o ok. 5,8 tys.). Różnica między kosztami inkrementalnymi wg. oszacowań wnioskodawcy i Agencji to ok. 135 tys. zł dla obydwu opakowań leku, jednak różnicę tę niweluje znacząca różnica w efekcie zdrowotnym, który w oszacowaniach Agencji pozostał na poziomie przedstawionym przez wnioskodawcę. Interpretując wyniki należy jednak mieć na uwadze ograniczenia związane z założeniami dotyczącymi użyteczności stanów zdrowia przyjętych przez autorów AE wnioskodawcy, opisanych w Rozdz. 5.3.1. oraz 5.3.2.

W ramach oszacowań własnych Agencji nie przedstawiono wyników analizy progowej dla produktów Carbaglu ze względu na ich znikome różnice względem wartości przedstawionych w Rozdz. 5.2.2.

5.4. Komentarz Agencji

Przeprowadzona przez autorów AE wnioskodawcy analiza kosztów użyteczności (CUA) kwasu kargluminowego we wskazaniu: hiperamonemia spowodowana pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej przeprowadzono w porównaniu do opieki standardowej w dożywotnym horyzoncie czasowym. Analiza wykazała, że wnioskowany lek przynosi lepszy efekt zdrowotny ale jednocześnie jest droższy od technologii alternatywnej. W związku z faktem, że wskaźnik ICUR przekracza ponad 4-krotnie przyjęty próg opłacalności, technologię uznaje się za nieefektywną kosztowo (ICUR na poziomie 622 202 zł/QALY oraz 614 655 zł/QALY odpowiednio dla produktu Carbaglu 5 tabletek oraz 60 tabletek w opakowaniu).

W AE wnioskodawcy stwierdzono poprawność struktury dołączonego modelu ekonomicznego, nie stwierdzono także błędów obliczeniowych. Zidentyfikowano natomiast jeden błąd w ekstrakcji danych, odnoszący się do średniej masy ciała pacjentów w pierwszym roku życia. Wątpliwości budzą również założenia przyjęte w zakresie kosztów oraz efektów zdrowotnych, omówione w Rozdz. 5.3.2 oraz 5.3.3. W oszacowaniach własnych Agencji uwzględniono modyfikację niepewnych założeń kosztowych (które w obliczu wysokich kosztów całkowitych oraz znacznego przyrostu QALY wynikającego z modelu nie miały istotnego wpływu na ostateczne wyniki analizy). Ze względu na brak danych ma jednak możliwość przedstawienia wiarygodnych oszacowań alternatywnych, uwzględniających kluczowe dla analizy parametry dotyczące długości życia pacjentów oraz użyteczności stanów zdrowia. Jak wcześniej podkreślano, przyjęcie użyteczności stanu zdrowia tych pacjentów na poziomie pełnego zdrowia jest skrajnie optymistycznym wariantem. W rzeczywistości jest mało prawdopodobne, by codzienne przyjmowanie leków oraz świadomość konieczności regularnego monitorowania stanu zdrowia nie miały wpływu na jakość życia pacjentów.

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, dotyczących stosowania kwasu kargluminowego wśród chorych z hiperamonemią spowodowaną niedoborem NAGS. W związku z tym niemożliwe było porównanie założeń i wyników analizy z podejściem innych autorów.

Biorąc pod uwagę zidentyfikowane ograniczenia założeń przyjętych w ocenianej analizie, Agencja stwierdza dużą niepewność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie jaki wpływ na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia będzie miało wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Carbaglu zawierających substancję czynną kwas kargluminowy, stosowanych w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej.

Scenariusz istniejący analizy zakłada utrzymanie dotychczasowej sytuacji, w której jedyną opcją terapeutyczną jest opieka standardowa, uwzględniająca leczenie obejmujące podanie wymiataczy azotu/wolnych rodników oraz leczenie zaostrzeń choroby.

W scenariuszu nowym przyjęto natomiast założenie, że na listę leków refundowanych wpisany zostanie kwas kargluminowy, który będzie stanowił podstawę leczenia wszystkich pacjentów z wnioskowanym rozpoznaniem, zastępując dotychczasowe metody terapeutyczne.

Założono, że wnioskowana interwencja będzie dostępna dla pacjenta we wnioskowanym wskazaniu w aptece w ramach odpłatności ryczałtowej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w 2-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2016 i 2017.

W ramach scenariusza nowego wyróżniono trzy warianty uwzględniające wielkość dobowej dawki kwasu kargluminowego, uzależnioną od fazy leczenia oraz rodzaju danych źródłowych dla poszczególnych założeń:

- **minimalny** – w początkowej fazie leczenia stosuje się dawkę 100 mg/kg m.c./dobę, a w leczeniu przewlekłym 10 mg/kg m.c./dobę (założenia na podstawie minimalnego dawkowania w ChPL).
- **najbardziej prawdopodobny** – w początkowej fazie leczenia stosuje się dawkę 100 mg/kg m.c./dobę, a w leczeniu przewlekłym 24 mg/kg m.c./dobę (założenia na podstawie dawkowania w ChPL oraz danych dot. pacjenta z NAGSD leczonego w Szkocji).
- **maksymalny** – w początkowej fazie leczenia stosuje się dawkę 250 mg/kg m.c./dobę, a w leczeniu przewlekłym 100 mg/kg m.c./dobę (założenia na podstawie dawkowania w ChPL oraz danych z opisu przypadków 5 pacjentów leczonych w Wielkiej Brytanii).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy oszacowano, zgodnie z opisem autorów AWB wnioskodawcy, na podstawie opinii eksperta klinicznego, [REDACTED]

[REDACTED]. Wg dostarczonej opinii, w przypadku rzetelnie przeprowadzonej diagnostyki rocznie diagnozowane będą 1-2 nowe przypadki NAGSD w Polsce. Jak wynika z modelu AWB wnioskodawcy, autorzy analizy przyjęli, że wszystkie nowe przypadki choroby będą rozpoznawane u noworodków.

W AWB wnioskodawcy przyjęto, że populacja docelowa dla wnioskowanej interwencji jest tożsama z liczebnością populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których kwas kargluminowy będzie stosowany przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu go refundacją.

Uwagi analityków Agencji

Dane epidemiologiczne oraz opinia eksperta klinicznego potwierdzają informacje przedstawione przez wnioskodawcę. Jak twierdzi dr Sykut-Cegielska, KK w dziedzinie pediatrii metabolicznej, aktualnie nie obserwuje się w Polsce pacjentów z wnioskowanym rozpoznaniem. Zgodnie z jej opinią, „defekty cyklu mocznikowego występują z częstością ok. 1:30000-1:50000, a deficyt NAGS jest najrzadszym z nich”. Założenie o maksymalnie dwóch potwierdzonych przypadkach hiperamonemii związanej z deficytem NAGS Agencja uznaje więc za prawdopodobne.

Otwartą pozostaje kwestia oszacowania liczebności populacji pacjentów, którzy otrzymają preparat Carbaglu jeszcze przed wykonaniem odpowiednich testów diagnostycznych potwierdzających etiologię występującej hiperamonemii (wg wytycznych klinicznych proces diagnostyki opiera się na badaniach enzymatycznych lub genetycznych, co wymaga czasu oraz prawdopodobnie dodatkowych nakładów finansowych – Agencja nie posiada jednak danych dotyczących dostępności wymienionych metod diagnostycznych we wszystkich podmiotach leczniczych). Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (patrz Rozdz. 3.4.1.) leczenie kwasem kargluminowym uznaje się bowiem za terapię ratunkową dla pacjentów z ostrymi objawami i podejrzeniem hiperamonemii. Pilną potrzebę rozpoczęcia leczenia podkreśla również wnioskodawca w dostarczonej przez siebie analizie klinicznej: „W przypadku rozpoznania ostrej hiperamonemii bardzo istotne jest niezwłoczne rozpoczęcie terapii – większość wytycznych klinicznych wskazuje w przypadku podejrzenia hiperamonemii na koniczność wdrożenia leczenia przed postawieniem szczegółowej diagnozy (zdiagnozowaniem przyczyny hiperamonemii), aby zapobiec postępowaniu nieodwracalnych zmian w mózgu.”

Z opinii KK w dz. pediatrii metabolicznej wynika, że częstość występowania opisanych powyżej przypadków wynosi ok. 6 pacjentów rocznie. Przy założeniu, że w 1 lub 2 przypadkach etiologia choroby będzie zgodna z wnioskiem refundacyjnym (założenie zgodne z AWB wnioskodawcy), odpowiednio 5 lub 4 pacjentów rocznie może rozpocząć leczenie produktem Carbaglu mimo choroby o etiologii innej niż zgodna z zapisami wniosku refundacyjnego. Przypadki takie potwierdzone są również w zidentyfikowanych opisach przypadków (w 10/22 przypadków terapię rozpoczęto przed jednoznacznym potwierdzeniem diagnozy – patrz Rozdz. 3). Brak jest danych na temat realnego czasu, jaki w praktyce potrzebny jest na przeprowadzenie odpowiednich testów diagnostycznych, dlatego niepewne jest czy pacjent będzie w tym czasie leczony w ramach hospitalizacji, czy skorzysta z leku w ramach refundacji otwartej.

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 ogranicza możliwość kontroli prawidłowej preskrypcji przez płatnika. Z tego też względu od NFZ nie uzyskano danych dotyczących liczby pacjentów ze zdiagnozowaną hiperamonemią.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty można uznać za prawdopodobne, że liczebność populacji w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu produktu Carbaglu refundacją przekroczy docelową liczbę pacjentów oszacowaną w AWB wnioskodawcy.

Ponadto, autorzy AWB wnioskodawcy założyli w modelu, że wydatki związane z refundacją wnioskowanego leku będą generowane wyłącznie przez leczenie choroby zdiagnozowanej u noworodków, mimo że zgodnie z charakterystyką kliniczną może ona występować również w późniejszym wieku jako późna postać choroby cyklu mocznikowego. Sugerując się wiekiem pacjentów uwzględnionych w większości opisów przypadków włączonych do AKL oraz opinii eksperta klinicznego Agencja akceptuje podejście przyjęte w analizie wnioskodawcy. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na dużą niepewność oszacowań AWB wynikającą z tego założenia. Ok. 30% pacjentów z analizowanych opisów przypadków rozpoczęło leczenie NCGA po ukończeniu 1 r.ż., a włączenie do analizy jako pacjentów rozpoczynających leczenie wyłącznie dzieci poniżej 1. r.ż. wiąże się z podawaniem relatywnie niskich dawek leku (dawkowanie uzależnione jest od masy ciała chorego). Wystąpienie sytuacji, w której terapię kwasem kargluminowym rozpocznie starszy pacjent będzie skutkowało znacznym zwiększeniem inkrementalnych wydatków płatnika publicznego. Założenie o przyjęciu średniego wieku diagnozowanych pacjentów na poziomie średniej z wszystkich analizowanych opisów przypadków wykorzystano do oszacowań alternatywnych przeprowadzonych przez Agencję, które przedstawiono w Rozdz. 6.3.3. niniejszej AWA.

Koszty

W oszacowaniach analizy wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- 3) Koszt substancji czynnej (kwas kargluminowy);

- 4) Koszt opieki standardowej, w tym koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby z uwzględnieniem kosztu żywienia dojelitowego.

Pozostałe koszty autorzy AWB wnioskodawcy uznali za nieróżniące w zakresie stosowania analizowanych technologii, w tym koszt monitorowania leczenia (analizowany jedynie w ramach wariantu analizy wrażliwości analizy ekonomicznej), a także koszt wymiataczy wolnych rodników/azotu (ich koszty ponosi w całości pacjent, ponieważ wszystkie preparaty są nierefundowane).

Przy szacowaniu kosztu jaki płatnik publiczny będzie ponosił na finansowanie wnioskowanej technologii uwzględniono różne scenariusze, uzależnione od podziału rynku między dwa dostępne opakowania preparatu Carbaglu i związanych z nimi limitów finansowania w nowo utworzonej grupie limitowej. Na tej podstawie wyznaczono cztery możliwe koszty za mg substancji, jakie może ponosić NFZ oraz pacjent (patrz – tabela poniżej).

Tabela 26 Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Carbaglu (źródło: AWB wnioskodawcy)

| Kategoria | Carbaglu 200 mg 5 tabl. | | Carbaglu 200 mg 60 tabl. | |
|---|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Cena zbytu netto (PLN) | [redacted] | | [redacted] | |
| Urzędowa cena zbytu (PLN) | [redacted] | | [redacted] | |
| Cena hurtowa brutto (PLN) | [redacted] | | [redacted] | |
| Cena detaliczna (PLN) | [redacted] | | [redacted] | |
| Podstawa limitu | Carbaglu 200 mg 5 tabl. | Carbaglu 200 mg 60 tabl. | Carbaglu 200 mg 5 tabl. | Carbaglu 200 mg 60 tabl. |
| Wysokość limitu finansowania (PLN) | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Odpłatność (%) | ryczałt | ryczałt | ryczałt | ryczałt |
| Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN) | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt mg substancji z perspektywy NFZ (PLN) | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Metody szacowania kosztów hospitalizacji wynikających z zaostrzeń choroby w przebiegu opieki standardowej są zgodne z oszacowaniami analizy ekonomicznej (patrz – Rozdz. 5.1.2).

Uwagi analityków Agencji

1. Brak uwzględnienia w modelu wnioskodawcy kosztów diagnostyki. Jak wynika z odnalezionych danych, do postawienia prawidłowej diagnozy, odpowiadającej hiperamonemii o etiologii zgodnej z wnioskowanym rozpoznaniem (hiperamonemia spowodowana pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej) niezbędne jest wykonanie specjalistycznych badań laboratoryjnych, takich jak sekwencjonowanie DNA czy też enzymatyczne testy wątrobowe (wymagające przeprowadzenia biopsji wątroby). Istnieje prawdopodobieństwo, że pominięciem tej kategorii kosztowej zaniżono koszty po stronie interwencji, Agencja nie posiada jednak informacji o sposobie finansowania wymienionych świadczeń.
2. „Z uwagi na niewielką liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa kwasu kargluminowego, zalecana jest systematyczna kontrola czynności wątroby, nerek i serca oraz badanie parametrów biochemicznych” (ChPL Carbaglu). Koszty monitorowania leczenia uznano za koszty nieróżniące, jednak należy wziąć pod uwagę możliwość odmiennego przebiegu leczenia w grupie interwencji oraz komparatora i częstotliwości przeprowadzania wizyt kontrolnych. Brak jest jednak dokładnych danych z rzeczywistej praktyki klinicznej na temat postępowania z pacjentami z NAGSD.
3. W oszacowaniach kosztu stosowania kwasu kargluminowego zidentyfikowano błąd w ekstrakcji danych, w wyniku którego zaniżono koszty substancji czynnej. Błąd wynika z przyjęcia średniej masy ciała w pierwszym miesiącu życia jako wartości średniej masy ciała dla 1 r.ż. dziecka. Podkreślenia wymaga fakt, że masa ciała pacjenta determinuje przyjmowaną dawkę leku, a co za tym idzie także jego koszt (szczegóły – patrz Rozdz. 5.3).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono dla każdego ze scenariuszy nowych w dodatkowych 5 wariantach kosztów refundacji preparatów Carbaglu, które oprócz uwzględnianą liczebnością populacji docelowej (1 lub 2 nowe przypadki rocznie) różnią się między sobą podziałem rynku sprzedaży pomiędzy dwoma prezentacjami preparatu Carbaglu, decydującym w następstwie o wyborze preparatu stanowiącego podstawę limitu.

Wnioskodawca nie przedstawił wyników analizy przeprowadzonej z perspektywy pacjenta.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji [źródło: AWB wnioskodawcy]

| Populacja | | I rok | II rok |
|--|--------------------------------|-------|--------|
| Pacjenci z zarejestrowanymi wskazaniami | | 198 | |
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | | 0 | |
| Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | | 0 | |
| Liczba pacjentów leczonych w scenariuszu nowym | 1 nowy przypadek NAGSD rocznie | 1 | 2 |
| | 2 nowe przypadki NAGSD rocznie | 2 | 4 |

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, scenariusz podstawowy – Założenie o 100% udziału w rynku jednego z produktów Carbaglu: 200 mg x 5 tabletek lub 200 mg x 60 tabletek

| Opakowanie produktu Carbaglu | Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [zł] | | | |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------------|---------------|--|---------------|
| | | Założenie o 1 nowym przypadku rocznie | | Założenie o 2 nowych przypadkach rocznie | |
| | | 2016 rok | 2017 rok | 2016 rok | 2017 rok |
| Scenariusz istniejący | | | | | |
| Carbaglu | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| hospitalizacja | | 20 982 | 25 818 | 41 964 | 51 636 |
| ŁĄCZNIE | | 20 982 | 25 818 | 41 964 | 51 636 |
| Scenariusz nowy podstawowy | | | | | |
| Carbaglu 200 mg x 5 tabletek | Carbaglu | | | | |
| | hospitalizacja | | | | |
| | ŁĄCZNIE | | | | |
| Carbaglu 200 mg x 60 tabletek | Carbaglu | | | | |
| | hospitalizacja | | | | |
| | ŁĄCZNIE | | | | |
| Koszty inkrementalne | | | | | |
| Carbaglu 200 mg x 5 tabletek | Carbaglu | | | | |
| | hospitalizacja | | | | |
| | ŁĄCZNIE | | | | |
| Carbaglu 200 mg x 60 tabletek | Carbaglu | | | | |
| | hospitalizacja | | | | |
| | ŁĄCZNIE | | | | |

Tabela 29 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, scenariusz podstawowy – Założenie o 50% podziale rynku między produkty Carbaglu: 200 mg x 5 tabletek lub 200 mg x 60 tabletek oraz diagnozowaniu 2 przypadków rocznie

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [zł] | |
|-----------------------------------|----------------------|----------|
| | 2016 rok | 2017 rok |
| Scenariusz nowy podstawowy | | |
| Carbaglu | ■ | ■ |
| hospitalizacja | ■ | ■ |
| ŁĄCZNIE | ■ | ■ |
| Koszty inkrementalne | | |
| Carbaglu | ■ | ■ |
| hospitalizacja | ■ | ■ |
| ŁĄCZNIE | ■ | ■ |

Inkrementalny koszt włączenia wnioskowanych leków do refundacji będzie zależał od liczby pacjentów diagnozowanych w ciągu roku oraz podziału rynku między poszczególne prezentacje wnioskowanego leku.

Z oszacowań przedłożonych przez wnioskodawcę wynika, że włączenie preparatów Carbaglu 200 mg x 5 tabl. oraz Carbaglu 200 mg x 60 tabl. na listę leków refundowanych we wskazaniu określonym wnioskiem spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w każdym z rozpatrywanych wariantów scenariusza podstawowego.

Jeżeli rocznie będzie diagnozowany jeden pacjent z hiperamonemią związaną z niedoborem NAGSD, wydatki NFZ wzrosną w porównaniu do obecnej sytuacji o ■ w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek lub ■ zł w I/II roku refundacji, gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 60 tabletek.

Zakładając, że w każdym roku będzie diagnozowanych dwóch pacjentów można spodziewać się zwiększenia kosztów ponoszonych przez NFZ o ■ zł w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek lub ■ zł gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 60 tabletek. Przyjmując założenie, że oba produkty (zawierające 5 i 60 tabletek) będą stosowane z taką samą częstością (50%), należy spodziewać się wzrostu wydatków NFZ o ■ w pierwszym roku i ■ w drugim roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK/? | Liczebność populacji z wnioskowanym wskazaniem w obliczu dostępnych danych została prawidłowo określona. Pominięto natomiast oszacowanie liczby pacjentów, którzy mogą stosować lek przed postawieniem ostatecznej diagnozy (zgodnie z wytycznymi klinicznymi stosowanie leku uzasadnione jest m.in. w stanach nagłych ataków hiperamonemii). |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | NIE | Wnioskodawca nie wskazał dlaczego wybrano 2-letni horyzont czasowy. Niemniej jednak założony przyrost populacji docelowej pozwala na przypuszczenie, że wydatki NFZ będą rosły zachowując stały trend, określony przez przedstawiony 2-letni horyzont czasowy. |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | – |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Produkt Carbaglu przejmie 100% udziałów w rynku leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (brak innych leków zarejestrowanych we wnioskowanym wskazaniu). |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | – |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|----------------------------|--|
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | nd | W toku prac nie występowało do NFZ z prośbą o dane dot. aktualnej i przyszłej sprzedaży Carbaglu (produkt nierefundowany). |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK | – |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Patrz – Rozdz. 6.3.1. |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Patrz – Rozdz. 6.3.1. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK/NIE | Przedstawiono warianty minimalny i maksymalny oszacowań, w których założono zmienną dawkę kwasu kargluminowego (dla początkowej dawki oraz dla leczenia przewlekłego). Nie uwzględniono wszystkich źródeł niepewności, związanych z refundacją wnioskowanego preparatu (patrz – Rozdz. 6.3.1.) |

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analizę wpływu na budżet NFZ podjęcia decyzji o włączeniu do refundacji wnioskowanych produktów leczniczych oparto na założeniach o liczebności populacji docelowej oszacowanej przez eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE]. Założenie to zostało poparte opinią KK w dz. pediatrii metabolicznej, dr Sykut-Cegielskiej. W ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego przeanalizowano 5 wariantów wydatków, które przedstawiono ze względu na przyszłe udziały w rynku poszczególnych opakowań leków.

Wnioskowana kategoria dostępności to refundacja apteczna, gdzie pacjent uzyska lek za odpłatnością ryczałtową. Ze względu na przewlekły charakter choroby leczenie kwasem kargluminowym stosowane jest dożywotnio (a zatem trwa dłużej niż 30 dni), a miesięczny koszt jej stosowania przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałaby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę. Ze względu na brak substancji czynnych stosowanych i refundowanych we wskazaniu zgodnym z wnioskiem refundacyjnym, wnioskowane jest utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla produktów Carbaglu, w której podstawę limitu finansowania wyznaczy jedno z opakowań produktu. Powyższe założenia są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

Na uwagę w kontekście wyników AWB zasługuje fakt bardzo precyzyjnie zdefiniowanego wskazania objętego wnioskiem refundacyjnym oraz treści wytycznych klinicznych w temacie jego stosowania. Otóż hiperamonemia uznawana jest w praktyce klinicznej jako stan nagły występujący najczęściej u noworodków. Wytyczne praktyki kliniczne sugerują podanie kwasu kargluminowego natychmiast po wystąpieniu objawów i wstępnej diagnostyce w kierunku hiperamonemii, natomiast dalsza diagnostyka w postaci testów genetycznych i/lub enzymatycznych przeprowadzana ma być już w trakcie leczenia. Obok hiperamonemii spowodowanej niedoborem NAGS istnieją również typy o innej etiologii, m.in. trudny do zróznicowania z NAGS – CPS1D. Istnieją więc silne przesłanki za uznaniem, że kwas kargluminowy może być na początkowym etapie opieki nad pacjentem stosowany również w przypadkach nieobjętych wskazaniem refundacyjnym, a nawet wskazaniem rejestracyjnym (Haberle 2011). Wg opinii eksperta klinicznego, KK w dziedzinie pediatrii metabolicznej liczba pacjentów, którzy mogą być poddawani terapii kwasem kargluminowym przed postawieniem ostatecznej diagnozy wynosi ok. 6 chorych rocznie. Brak jest danych na temat realnego czasu, jaki w praktyce potrzebny jest na przeprowadzenie odpowiednich testów diagnostycznych, dlatego niepewne jest czy pacjent będzie w tym czasie leczony w ramach hospitalizacji (finansowanie leku w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów), czy skorzysta z leku w ramach refundacji otwartej. Autorzy AWB wnioskodawcy nie odnieśli się do takiej możliwości, przez co **analiza zawiera wyniki adekwatne dla liczebności wnioskowanej populacji, ale obarczone niepewnością związaną z postępowaniem w ramach warunków rzeczywistej praktyki klinicznej.**

Model przedstawiony przez autorów AWB wnioskodawcy został oparty na właściwych źródłach danych dotyczących uwzględnionych kosztów świadczeń. Niemniej jednak AWB wnioskodawcy zawiera ten sam błąd, jaki popełniono w AE, dotyczący zaniżonej średniej masy ciała pacjentów w pierwszym roku ich życia. W modelu AWB za średnią masę ciała w pierwszym roku życia przyjęto wartość 5 kg, która jest tożsama z zaokrągloną wartością masy ciała dziecka jedynie w pierwszym miesiącu życia. Dla wyników AWB wartość tego parametru ma kluczowe znaczenie ze względu na ścisłą zależność kosztu terapii od dawki leku, która z kolei zależy od masy ciała pacjenta. W ramach oszacowań własnych Agencji przedstawiono wyniki z uwzględnieniem

średniej masy ciała ważonej strukturą płci w Polsce na poziomie 7,35 kg. Wartość tę obliczono na podstawie mediany masy ciała wg siatek wzrastania wg WHO⁴. Na potrzeby oszacowań AWB Agencji oszacowano także masę ciała w 2. r.ż., która była zbliżona do wartości z oszacowań wnioskodawcy. W obliczeniach Agencji nie zastosowano jednak zaokrągleń masy ciała uwzględnionych w modelu wnioskodawcy, dlatego przyjęto odpowiednio 7,35 kg w pierwszym r.ż. oraz 10,67 kg w drugim r.ż.

Należy również zwrócić uwagę na średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia kwasem kargluminowym (który najczęściej odpowiadał także wiekowi w momencie diagnozy) wśród pacjentów uwzględnionych w opisach przypadków analizowanych w AKL. 14 na 21 pacjentów rozpoczęło leczenie przed pierwszym rokiem życia, co jest zgodne z założeniami autorów AWB wnioskodawcy. Niemniej jednak pozostali pacjenci, tj. aż 30% spośród wszystkich analizowanych byli starsi niż 1 rok. Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia dla wszystkich opisów przypadków został oszacowany na poziomie 7 lat. W związku z faktem, że wraz z wiekiem pacjentów wzrasta ich masa ciała od której zależy dawka leku, a co za tym idzie – koszt terapii, wartość tę wykorzystano jako podstawa do jednego z wariantów oszacowań własnych Agencji (patrz Rozdz. 6.3.3.).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki wariantu minimalnego i maksymalnego, jakie przewidziano dla kosztów refundacji produktów Carbaglu we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – scenariusze skrajne – założenie o 100% udziału w rynku jednego z produktów Carbaglu: 200 mg x 5 tabletek lub 200 mg x 60 tabletek

| Opakowanie produktu Carbaglu | Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [zł] | | | |
|-------------------------------|-------------------|---------------------------------------|----------|--|----------|
| | | Założenie o 1 nowym przypadku rocznie | | Założenie o 2 nowych przypadkach rocznie | |
| | | 2016 rok | 2017 rok | 2016 rok | 2017 rok |
| SCENARIUSZ MINIMALNY | | | | | |
| Scenariusz nowy | | | | | |
| Carbaglu 200 mg x 5 tabletek | Carbaglu | | | | |
| | hospitalizacja | | | | |
| | ŁĄCZNIE | | | | |
| Carbaglu 200 mg x 60 tabletek | Carbaglu | | | | |
| | hospitalizacja | | | | |
| | ŁĄCZNIE | | | | |
| Koszty inkrementalne | | | | | |
| Carbaglu 200 mg x 5 tabletek | Carbaglu | | | | |
| | hospitalizacja | | | | |
| | ŁĄCZNIE | | | | |
| Carbaglu 200 mg x 60 tabletek | Carbaglu | | | | |
| | hospitalizacja | | | | |
| | ŁĄCZNIE | | | | |
| SCENARIUSZ MAKSYMALNY | | | | | |
| Scenariusz nowy | | | | | |
| Carbaglu 200 mg x 5 tabletek | Carbaglu | | | | |
| | hospitalizacja | | | | |
| | ŁĄCZNIE | | | | |
| Carbaglu 200 mg x 60 tabletek | Carbaglu | | | | |
| | hospitalizacja | | | | |
| | ŁĄCZNIE | | | | |
| Koszty inkrementalne | | | | | |

⁴ <http://www.ptzkd.org/standardy-i-zalecenia/zalecenia/169-siatki-centylowe-who>

| Opakowanie produktu Carbaglu | Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [zł] | | | |
|-------------------------------|-------------------|---------------------------------------|----------|--|----------|
| | | Założenie o 1 nowym przypadku rocznie | | Założenie o 2 nowych przypadkach rocznie | |
| | | 2016 rok | 2017 rok | 2016 rok | 2017 rok |
| Carbaglu 200 mg x 5 tabletek | Carbaglu | | | | |
| | hospitalizacja | | | | |
| | ŁĄCZNIE | | | | |
| Carbaglu 200 mg x 60 tabletek | Carbaglu | | | | |
| | hospitalizacja | | | | |
| | ŁĄCZNIE | | | | |

Tabela 32 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – scenariusze skrajne – założenie o 50% podziale rynku między produkty Carbaglu: 200 mg x 5 tabletek lub 200 mg x 60 tabletek oraz diagnozowaniu 2 przypadków rocznie

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [zł] | |
|------------------------------|----------------------|----------|
| | 2016 rok | 2017 rok |
| SCENARIUSZ MINIMALNY | | |
| Scenariusz nowy | | |
| Carbaglu | | |
| hospitalizacja | | |
| ŁĄCZNIE | | |
| Koszty inkrementalne | | |
| Carbaglu | | |
| hospitalizacja | | |
| ŁĄCZNIE | | |
| SCENARIUSZ MAKSYMALNY | | |
| Scenariusz nowy | | |
| Carbaglu | | |
| hospitalizacja | | |
| ŁĄCZNIE | | |
| Koszty inkrementalne | | |
| Carbaglu | | |
| hospitalizacja | | |
| ŁĄCZNIE | | |

Zgodnie z wynikami analizy wariantów skrajnych, refundacja produktów leczniczych Carbaglu 200 mg x 5 tabl. oraz Carbaglu 200 mg x 60 tabl. niezależnie od przyjętego wariantu będzie skutkowałą zwiększeniem wydatków NFZ względem scenariusza aktualnego.

Przyjmując założenia wariantu minimalnego, jeżeli rocznie będzie diagnozowany jeden pacjent z hiperamonemią związaną z niedoborem NAGSD, wydatki NFZ wzrosną w porównaniu do obecnej sytuacji o [] zł w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek lub [] zł w I/II roku refundacji, gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 60 tabletek.

Zakładając, że w każdym roku będzie diagnozowanych dwóch pacjentów można spodziewać się zwiększenia kosztów ponoszonych przez NFZ o [] zł w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek lub [] zł gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 60 tabletek.

Przyjmując założenie, że oba produkty (zawierające 5 i 60 tabletek) będą stosowane z taką samą częstością (50%), należy spodziewać się wzrostu wydatków NFZ o [] w pierwszym roku i [] zł w drugim roku refundacji.

Przyjmując założenia wariantu maksymalnego, jeżeli rocznie będzie diagnozowany jeden pacjent z hiperamonemią związaną z niedoborem NAGSD, wydatki NFZ wzrosną w porównaniu do obecnej sytuacji o [] zł w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek

lub [redacted] zł w I/II roku refundacji, gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 60 tabletek.

Zakładając, że w każdym roku będzie diagnozowanych dwóch pacjentów można spodziewać się zwiększenia kosztów ponoszonych przez NFZ o [redacted] w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek lub [redacted] zł gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 60 tabletek.

Przyjmując dla wariantu maksymalnego założenie, że oba produkty (zawierające 5 i 60 będą stosowane z taką samą częstotliwością (50%), należy spodziewać się wzrostu wydatków NFZ o [redacted] zł w pierwszym roku i [redacted] zł w drugim roku refundacji.

Podsumowując, przyjęcie założeń wariantu minimalnego skutkuje spadkiem kosztów inkrementalnych w każdym z przedstawionych wariantów o ok. 74% względem wartości ze scenariusza najbardziej prawdopodobnego. Natomiast przyjęcie założeń wariantu maksymalnego skutkuje wzrostem kosztów inkrementalnych w każdym z przedstawionych wariantów o ok. 410% względem wartości ze scenariusza najbardziej prawdopodobnego.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne Agencji przeprowadzono w ramach trzech wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości, prezentując wyłącznie koszty inkrementalne uzyskanych wyników. Jako wyjściowe przyjęto założenia wariantu najbardziej prawdopodobnego przedstawionego w AWB wnioskodawcy.

W oszacowaniach własnych Agencji uwzględniono następujące zmiany względem AWB wnioskodawcy:

- 1) Uwzględnienie skorygowanej względem AWB wnioskodawcy średniej masy ciała pacjentów w pierwszym roku życia zamiast średniej masy ciała w pierwszym miesiącu życia (7,35 kg względem wartości 5 kg z analizy wnioskodawcy) – założenie oparte o wartości z siatek centylowych WHO;
- 2) Średni wiek pacjenta rozpoczynającego leczenie Carbaglu to 7 lat – założenie oparte o treść opisów przypadków włączonych do AK wnioskodawcy.

Obydwa z wymienionych powyżej założeń wraz z uzasadnieniem dla przeprowadzenia oszacowań zostały szerzej opisane w Rozdz. 6.3.2.

Tabela 33 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne Agencji – Założenie o 100% udziału w rynku jednego z produktów Carbaglu: 200 mg x 5 tabletek lub 200 mg x 60 tabletek

| Założenie/wariant obliczeniowy | Prezentacja leku | Założenie o 1 nowym przypadku rocznie | | Założenie o 2 nowych przypadkach rocznie | |
|--|-------------------------------|---------------------------------------|------------|--|------------|
| | | 2016 rok | 2017 rok | 2016 rok | 2017 rok |
| Łączne koszty inkrementalne (wyniki AWB wnioskodawcy) | | | | | |
| Wariant podstawowy AWB wnioskodawcy | Carbaglu 200 mg x 5 tabletek | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | Carbaglu 200 mg x 60 tabletek | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Łączne koszty inkrementalne (oszacowania Agencji) | | | | | |
| Skorygowana wartość średniej masy ciała pacjentów w 1 r.ż. | Carbaglu 200 mg x 5 tabletek | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | Carbaglu 200 mg x 60 tabletek | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Średni wiek pacjentów w momencie rozpoznania: 7 lat | Carbaglu 200 mg x 5 tabletek | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | Carbaglu 200 mg x 60 tabletek | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Tabela 34 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne Agencji – Założenie o 50% podziale rynku między produkty Carbaglu: 200 mg x 5 tabletek lub 200 mg x 60 tabletek oraz diagnozowaniu 2 przypadków rocznie

| Założenie/wariant obliczeniowy | Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [zł] | |
|---|-------------------|----------------------|------------|
| | | 2016 rok | 2017 rok |
| Łączne koszty inkrementalne (wyniki AWB wnioskodawcy) | | | |
| Wariant podstawowy AWB wnioskodawcy | ŁĄCZNIE | ██████████ | ██████████ |
| Łączne koszty inkrementalne (oszacowania Agencji) | | | |
| Skorygowana wartość średniej masy ciała pacjentów w 1 r.ż. | ŁĄCZNIE | ██████████ | ██████████ |
| Średni wiek pacjentów w momencie rozpoznania: 7 lat | ŁĄCZNIE | ██████████ | ██████████ |

Wszystkie warianty obliczeniowe przeprowadzone przez Agencję w ramach AWB związane są ze wzrostem wydatków NFZ względem scenariusza najbardziej prawdopodobnego, zgodnego z obliczeniami przedstawionymi przez wnioskodawcę. Największy wpływ na wyniki ma założenie o diagnozowaniu pacjentów w starszym wieku niż założono w modelu wnioskodawcy (średnia z opisów przypadków włączonych do AKL), a co za tym idzie o wyższej masie ciała (średnio 21 kg w momencie rozpoczęcia leczenia). Zgodnie z tym założeniem oraz innymi założeniami niezmiennymi wydatki NFZ związane z refundacją kwasu kargluminowego wzrosną do poziomu ██████████ w I/II roku refundacji, gdy pacjent będzie leczony produktem Carbaglu 200 mg x 5 tabl., lub ██████████ zł w I/II roku refundacji, gdy pacjent będzie leczony produktem Carbaglu 200 mg x 60 tabl. przy założeniu o diagnozowaniu jednego pacjenta w ciągu roku. Jeśli rocznie będzie diagnozowanych dwóch pacjentów wydatki NFZ wzrosną odpowiednio do poziomu ██████████ zł w I/II roku refundacji, gdy pacjenci będą leczeni produktem Carbaglu 200 mg x 5 tabl., lub ██████████ zł w I/II roku refundacji, gdy pacjenci będą leczeni produktem Carbaglu 200 mg x 60 tabl. przy założeniu o diagnozowaniu jednego pacjenta w ciągu roku. Gdy natomiast udziały w rynku rozłożą się w równej części między obydwa produkty, roczne wydatki NFZ wzrosną do ██████████ w II roku refundacji.

Dodatkowo w ramach oszacowań własnych Agencji przetestowano wpływ włączenia do analizy kosztów hospitalizacji związanych z zaostrzeniami choroby w grupie pacjentów leczonych Carbaglu. Założenie to jest oparte o treść opisów przypadków włączonych do AK wnioskodawcy oraz zostało uwzględnione w oszacowaniach własnych Agencji do AE. Wyników omówionych oszacowań nie przedstawiono jednak w powyższych tabelach ze względu na ich znikomą różnicę względem oszacowań wnioskodawcy (następuje wzrost wydatków o ok. 0,7-4,6% względem oszacowań wnioskodawcy).

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o włączeniu preparatu Carbaglu na listę leków refundowanych we wskazaniu określonym wnioskiem. Z powodu wysokich kosztów jednostkowych kwasu kargluminowego należy mieć świadomość wyraźnego trendu rosnącego dla wydatków budżetowych związanych z refundacją wnioskowanej interwencji w każdym kolejnym roku, związanego z przyrostem masy ciała pacjentów (którzy najczęściej diagnozowani są w okresie niemowlęctwa), a co za tym idzie przyjmowanej przez pacjentów dawki leku.

Podkreślenia wymaga duża niepewność wyników ocenianej analizy wpływu na budżet. Zdaniem Agencji, największa niepewność wynika z liczby pacjentów, którzy będą stosowali NCGA bez rozpoznania potwierdzonego odpowiednimi testami diagnostycznymi (enzymatycznymi bądź genetycznymi). Jak podkreślano w poprzednich częściach AWA, wytyczne praktyki klinicznej zalecają by leczenie rozpocząć od razu po wystąpieniu objawów klinicznych sugerujących przedmiotową chorobę, a w drugiej kolejności przystąpić do diagnostyki. Istnieje zatem ryzyko, że terapię kwasem kargluminowym będą rozpoczynały osoby z hiperamonemią o innej etiologii niż określonej wnioskiem. Taka sytuacja będzie miała miejsce wśród części pacjentów z trzema pozostałymi rozpoznaniem klinicznym, dla których zarejestrowane są produkty Carbaglu, a także wśród pacjentów z niektórymi wskazaniami pozarejestrowanymi (patrz – Haberle 2011), których stan kliniczny został ustabilizowany do poziomu, w którym pacjent może kontynuować leczenie poza szpitalem, korzystając z refundacji otwartej NCGA. Takie przypadki do czasu postawienia szczegółowej diagnozy mogą generować dodatkowe koszty, wykraczające poza poziom wydatków oszacowanych w AWB wnioskodawcy. Należy mieć na uwadze, że wobec obowiązujących regulacji prawnych w przypadku wykluczania u chorego pierwotnej postaci NAGSD przestaną zachodzić podstawy do refundacji leku. Wnioskodawca nie odniósł się do wyżej wspomnianych kwestii w swoich analizach, a z szacunków KK w dz. pediatrii metabolicznej wynika, że w Polsce występuje ok. 6 takich pacjentów rocznie.

Agencja nie dysponuje jednak danymi, które pozwolą na oszacowanie wydatków płatnika publicznego z uwzględnieniem powyższych założeń. Brak jest m.in. wiarygodnych źródeł danych, na których można oprzeć założenie o minimalnym czasie potrzebnym na diagnostykę (obejmującą testy genetyczne, które są najbardziej wiarygodną metodą na potwierdzenie etiologii choroby). Na uwagę zasługuje jedynie fakt, że zgodnie z wariantem obliczeniowym Agencji uwzględniającym skorygowaną średnią masę ciała pacjentów w 1 r.ż. do 7,35 kg, koszt leczenia każdego dodatkowego pacjenta wynosi ok. [redacted] zł rocznie przy pozostałych założeniach zgodnych ze scenariuszem najbardziej prawdopodobnym AWB wnioskodawcy, a wydatki w kolejnych latach zwiększają się wraz z przyrostem masy ciała pacjenta.

W związku z powyższymi argumentami Agencja uznaje za warte rozważenia wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, jako narzędzia redukującego niepewność związaną z potencjalną refundacją produktów Carbaglu. Odpowiednim wydaje się wprowadzenie instrumentu finansowego, polegającego na zobowiązaniu się wnioskodawcy do zwrotu kosztów refundacji powyżej ustalonego poziomu. Jako punkt odniesienia można przyjąć poziom wydatków inkrementalnych, jaki został oszacowany w AWB wnioskodawcy lub oszacowaniach scenariuszy przedstawionych przez Agencję. Alternatywnym rozwiązaniem może być zobowiązanie się wnioskodawcy do zwrotu kosztów refundacji wnioskowanych leków dla pacjentów z hiperamonemią o etiologii innej niż określona wnioskiem, którzy rozpoczęli leczenie NCGA przed postawieniem jednoznacznej diagnozy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem AR przedstawionej przez wnioskodawcę jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z refundacji terapii kwasem kargluminowym (produkt leczniczy Carbaglu) stosowanym w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Punktem odniesienia dla poziomu wydatków generowanych przez refundację wnioskowanego produktu był scenariusz maksymalny analizy wpływu na budżet dołączonej do wniosku, zakładający diagnozowanie 2 nowych pacjentów rocznie, którzy będą poddawani leczeniu produktem Carbaglu 200 mg x 5 tabl.

W ocenianej analizie wykorzystano koncepcję wygenerowania oszczędności w wyniku refundacji leku złożonego, którego oba składniki są już obecnie refundowane w ramach odrębnych grup limitowych. Wnioskodawca powołuje się na art. 5 ustawy o refundacji, który określa, że podstawę limitu w

Na potrzeby AR wnioskodawcy wykorzystano substancje czynne refundowane w ramach grup limitowych 41.0, (Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny) oraz 45.0, (Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone). W ramach grupy limitowej 41.0 refundowane są m.in. preparaty amlodypiny, z kolei w ramach grupy 45.0 refundowane są m.in. preparaty kandesartanu. Wykorzystano fakt, że w chwili obecnej w Polsce zarejestrowane są preparaty złożone kandesartan + amlodypina – Caramlo (8 mg + 5 mg). Lek ten obecnie nie jest refundowany. Przyjęto założenie, że lek ten (lub inne połączenie kandesartanu i amlodypiny) mógłby być refundowany w ramach grupy limitowej 45.0, (Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone). W przypadku refundacji tego leku w ramach grupy 45.0 limit refundacyjny nie obejmowałby amlodypiny, a zatem koszty refundacji amlodypiny w ramach grupy 41.0 uległyby redukcji proporcjonalnej do liczby zrefundowanych DDD amlodypiny w preparacie złożonym.

Dane dotyczące aktualnego średniego miesięcznego zużycia substancji kandesartan oraz losartan uzyskano z danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Uwzględniając dostępne dane dotyczące średnich udziałów w rynku poszczególnych substancji wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym,

Tabela 35 Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – wariant maksymalny (źródło: AWB wnioskodawcy)

| Scenariusze podziału rynku między produkty Carbaglu | 2016 rok [zł] | 2017 rok [zł] |
|---|---------------|---------------|
| 100% Carbaglu 200 mg x 5 tabletek | | |
| 100% Carbaglu 200 mg x 60 tabletek | | |
| Carbaglu 200 mg x 5 tabletek (50% nowo diagnozowanych przypadków NAGSD) oraz Carbaglu 200 mg x 60 tabletek (pozostałe 50% nowo diagnozowanych przypadków NAGSD) | | |

Tabela 36 Wyniki analizy racjonalizacyjnej - szacowane oszczędności związane z wdrożeniem rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę [źródło: AR wnioskodawcy]

| Oceniane parametry | 2016 rok | 2017 rok |
|--|-------------------|---------------------|
| Szacowany redukcja sprzedaży amlodypiny (DDD) w monoterapii | 5 671 032 | 15 878 890 |
| Koszt refundacji/DDD amlodypiny | 0,1675 zł | |
| Szacowane roczne oszczędności związane z refundacją kandesartanu i amlodypiny w leku złożonym | 949 668 zł | 2 659 070 zł |

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, proponowane przez autorów AR wnioskodawcy rozwiązanie pozwoli na uwolnienie ze środków publicznych kwoty przekraczającej wydatki związane z refundacją kwasu kargluminowego. Oszacowana kwota jest wyższa od wszystkich scenariuszy obliczeniowych uwzględnionych w AWB, w tym scenariusza maksymalnego analizy wnioskodawcy oraz oszacowań Agencji.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.11.2015 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „carbaglu” i „carglumic acid”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 rekomendacji refundacyjnych. Wszystkie rekomendacje odnoszące się do wnioskowanego wskazania (3/5), były pozytywne, przy czym jedna z ograniczeniami (zastosowanie leku jest ograniczone do ekspertów świadczących ponadregionalne usługi specjalistyczne dla przedmiotowej choroby). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na korzyść terapeutyczną dla pacjentów (utrzymanie prawidłowego poziomu amoniaku we krwi) wynikającą z zastosowania leku w ramach pierwszej linii terapii hiperamonemii z powodu pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy, przy czym podkreśla się, że ze względu na rzadkie występowanie choroby, liczba dostępnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego leku jest ograniczona. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla Carbaglu (kwas kargluminowy)

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|---|---|--|
| Scottish Medicines Consortium (SMC) 2006, 2013 | 2006 Hiperamonemia z powodu pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy 2013 Hiperamonemia spowodowana: <ul style="list-style-type: none"> • kwasicą izowalerianową; • kwasicą metylomalonową; • kwasicą propionową. | 2006 Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami; zastosowanie leku jest ograniczone do ekspertów świadczących ponadregionalne usługi specjalistyczne dla tej choroby. <u>Uzasadnienie</u> Ograniczone dane z retrospektywnej analizy przypadków wskazują, że kwas kargluminowy pozwalał utrzymać prawidłowy poziom amoniaku, wzrost i rozwój psychoruchowy pacjentów. 2013 Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> 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. |
| Haute Autorité de Santé (HAS) 2003, 2014 | 2003 Hiperamonemia z powodu pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy 2014 Hiperamonemia spowodowana: <ul style="list-style-type: none"> • kwasicą izowalerianową; • kwasicą metylomalonową; • kwasicą propionową. | 2003 Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> Stosunek skuteczności do działań niepożądanych jest wysoki. Carbaglu jest stosowany w pierwszej linii leczenia. Terapie alternatywne są dostępne, ale charakteryzują się mniejszą swoistością. Rzeczywista korzyść wynikająca ze stosowania wnioskowanego leku jest znaczna. 2014 Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> Preparat Carbaglu stanowi pierwszą linię terapii w leczeniu początkowej ostrej fazy choroby oraz następujących później stanach dekomensacji z hiperamonemią, zwykle jako element ogólnego postępowania ukierunkowanego na szybkie i skuteczne unormowanie poziomu amoniaku we krwi. Wnioskowana interwencja zapewnia istotną poprawę w aktualnej korzyści wynikającej ze strategii leczenia. |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|---|---|---|
| College Voor Zorgverzekeringen (CVZ), 2006 | Hiperamonemia z powodu pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy | Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Dane na temat kwasu kargluminowego są niewystraszające, aby jednoznacznie ocenić wartość terapeutyczną. W poszczególnych przypadkach zastosowanie tego leku może być korzystne. Ze względu na rzadkie występowanie wnioskowanego wskazania niemożliwa jest właściwa ocena skuteczności leku. |

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Poziom refundacji | | Warunki i ograniczenia refundacji | | Instrumenty dzielenia ryzyka | |
|---------------|-------------------|----------|---|--|------------------------------|----------|
| | 5 tabl. | 60 tabl. | 5 tabl. | 60 tabl. | 5 tabl. | 60 tabl. |
| Austria | 100% | | brak ograniczeń | | nie | |
| Belgia | 100% | | brak ograniczeń | | nie | |
| Bułgaria | 0% | | brak refundacji (produkt zarejestrowany, ale nie wprowadzony do obrotu - brak pacjentów) | | nie | |
| Cypr | 0% | | brak refundacji | | nie | |
| Czechy | 0% | | brak refundacji (produkt zarejestrowany, ale nie wprowadzony do obrotu - brak pacjentów) | | nie | |
| Dania | 0% | | brak krajowej refundacji, leczenie opłacane przez szpital | | nie | |
| Estonia | 0% | | brak refundacji | brak refundacji (produkt zarejestrowany, ale nie wprowadzony do obrotu - brak pacjentów) | nie | |
| Finlandia | 0% | | brak krajowej refundacji, leczenie opłacane przez szpital | | nie | |
| Francja | 100% | | brak ograniczeń | | nie | |
| Grecja | 0% | | proces ustalania ceny urzędowej i refundacji w toku - zakończenie przewidywane we wrześniu b.r. | | nie | |
| Hiszpania | 100% | | w 2011 dotychczasowe ceny leków sierocych uległy obniżeniu o 4% (na mocy dekretu rządowego); brak ograniczeń refundacji | | nie | |
| Holandia | 100% | | brak ograniczeń | | nie | |
| Irlandia | 100% | | brak ograniczeń | | nie | |
| Islandia | 0% | | brak refundacji | | nie | |
| Liechtenstein | 0% | | brak refundacji (produkt zarejestrowany, ale nie wprowadzony do obrotu - brak pacjentów) | brak refundacji | nie | |
| Litwa | 0% | | brak refundacji | | nie | |
| Luksemburg | 100% | | brak ograniczeń | | nie | |
| Łotwa | 0% | | brak refundacji | | nie | |
| Malta | 0% | | brak refundacji | | nie | |
| Niemcy | 100% | | brak ograniczeń | | nie | |
| Norwegia | 0% | | brak krajowej refundacji, leczenie opłacane przez szpital | | nie | |
| Portugalia | 100% | | brak ograniczeń | | nie | |
| Rumunia | 0% | | brak refundacji (produkt zarejestrowany, ale nie wprowadzony do obrotu - brak pacjentów) | | nie | |
| Słowacja | 0% | | brak refundacji (produkt zarejestrowany, ale nie wprowadzony do obrotu - brak pacjentów) | | nie | |

| Państwo | Poziom refundacji | | Warunki i ograniczenia refundacji | | Instrumenty dzielenia ryzyka | |
|-----------------|-------------------|----------|---|---|------------------------------|----------|
| | 5 tabl. | 60 tabl. | 5 tabl. | 60 tabl. | 5 tabl. | 60 tabl. |
| Słowenia | 0% | | proces ustalania ceny urzędowej i refundacji w toku - zakończenie przewidywane we wrześniu b.r. | | nie | |
| Szwajcaria | - | | produkt niezarejestrowany, nierefundowany | | nie | |
| Szwecja | 0% | 100% | brak krajowej refundacji, leczenie opłacane przez szpital | refundacja gdy pacjent wyda rocznie na leki więcej niż 250€ | nie | |
| Węgry | 0% | | brak refundacji (produkt zarejestrowany, ale nie wprowadzony do obrotu - brak pacjentów) | | nie | |
| Wielka Brytania | 100% | | brak ograniczeń | | nie | |
| Włochy | 100% | | brak ograniczeń | | nie | |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Carbaglu jest finansowany w 12 (na 30 wskazanych) krajach UE i EFTA (opakowanie 5 tabl. – w 11 krajach). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Danii, Finlandii, Norwegii i Szwecji finansowanie leku Carbaglu 5 i 60 tabl. jest ograniczone do leczenia opłacanego przez szpital, a w przypadku Szwecji refundacja opakowania 60 tabl. obejmuje jedynie pacjentów wydających rocznie na leki więcej niż 250 euro. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 39. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

| Ekspert | Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych | Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych | Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych |
|--|--|---|--|
| <p>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej</p> | <p>„Leczenie z wyboru w deficycie syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS), bo jako analog kwasu N-acetyloglutaminowego (NAG), zastępuje jego niedobór in vivo.”</p> | - | <p>„Powinna być finansowana, ponieważ aktualnie jest najskuteczniejszą metodą leczenia w deficycie NAGS. Alternatywne leczenie to wyłącznie objawowe, pomimo którego często dochodzi do pogorszenia stanu klinicznego w deficycie NAGS.”</p> |

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.10.2015 r., znak PLR.4600.2475.2.2015.DD, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 5 tabletek, kod EAN: 5909990213900;
- Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 60 tabletek, kod EAN: 5909990213894.

we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej

Problem zdrowotny

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu $>50 \mu\text{mol/l}$ ($>100 \mu\text{mol/l}$ u noworodków). Choroba objawia się hipotonią, napadami padaczkowymi, wymiotami i zmianami neurologicznymi (włączając w to stupor). Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów uczestniczących w cyklu kwasu moczniowego, w tym syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS). Pacjenci cierpiący na niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej posiadają defekt w genie regulującym wytwarzanie NAGS, co skutkuje mniejszą ilością lub aktywnością tego enzymu w organizmie. Kliniczne objawy niedoboru NAGS pojawiają się w momencie gdy amoniak nie może zostać przekształcony w fosforan karbonylu (CP) i dochodzi do przerwania cyklu moczniowego. To prowadzi do akumulacji alaniny i glutaminy, a ostatecznie amoniaku (hiperamonemia).

Występowanie niedoboru NAGS w Unii Europejskiej szacuje się na 0,00125 / 10 000 osób. Brak jest oszacowań epidemiologicznych dla Polski, w kraju brak jest pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Pacjenci z całkowitym niedoborem enzymu cyklu kwasu moczniowego pomimo wczesnego i intensywnego leczenia często w pierwszych dniach życia zapadają w śpiączkę hiperamonemiczną, która w 50% przypadków jest śmiertelna. Późna postać choroby może wystąpić u pacjentów w każdym wieku po okresie noworodkowym. Ryzyko przedwczesnej śmierci może wynosić 45%, w zależności od bazowego defektu.

Alternatywne technologie medyczne

W ramach opieki standardowej we wnioskowanym wskazaniu stosowane są wymiatacze azotu/wolnych rodników (l-arginina, benzoesan sodu, l-cytrulina, biotyna, fenylomaślan sodu, fenylooctan sodu) i dieta eliminacyjna (ograniczenie spożywania białek i suplementacja). Żaden z wymienionych preparatów nie jest refundowany w Polsce. Brak jest również innych produktów leczniczych zarejestrowanych w leczeniu pierwotnej hiperamonemii spowodowanej niedoborem NAGS.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Do przeglądu systematycznego włączono:

- 21 prac uwzględniających 22 opisy przypadków zastosowania kwasu kargluminowego w pierwotnym niedoborze NAGS;
- 1 pracę (retrospektywna seria przypadków) zawierającą opisy 23 pacjentów, u których zastosowano kwas kargluminowy w pierwotnym niedoborze NAGS.

Brak jest badań klinicznych udowadniających wpływ ocenianej interwencji na **przeżycie oraz jakość życia pacjentów** we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu do opieki standardowej.

Zarówno w retrospektywnej serii przypadków Guffon 2011, jak i w poszczególnych opisach przypadków odnotowano **2 zgony** (nie wykazano związku przyczynowego z ekspozycją na kwas kargluminowy).

W ocenie skuteczność terapii z zastosowaniem ocenianej interwencji brano pod uwagę kluczowe parametry biochemiczne (głównie stężenie amoniaku w osoczu) oraz funkcje związane z rozwojem psychomotorycznym i neurologicznym pacjenta.

Abstrakt konferencyjny Guffon 2011 – retrospektywna seria przypadków

W ocenie skuteczności terapii z zastosowaniem ocenianej interwencji brano pod uwagę kluczowe parametry biochemiczne (głównie stężenie amoniaku w osoczu) oraz funkcje związane z rozwojem psychomotorycznym i neurologicznym pacjenta. W opinii autorów publikacji Guffon 2011 przedstawione retrospektywne dane wskazują na korzyści wynikające z zastosowania kwasu kargluminowego w ramach terapii farmakologicznej u pacjentów z NAGSD. Poziomy amoniaku i glutaminy szybko wróciły do normy po wprowadzeniu kwasu kargluminowego. Korzyści w perspektywie długoterminowej obejmują ciągłą kontrolę parametrów metabolicznych, zaprzestanie stosowania diety ograniczającej spożycie białka, poprawę wzrostu i stabilny rozwój neurologiczny/psychomotoryczny. Nie zidentyfikowano istotnych kwestii związanych z bezpieczeństwem terapii. Podawanie kwasu kargluminowego u pacjentów z NAGSD zapewnia kontrolę parametrów metabolicznych, zapobiegając dekomensacji metabolicznej i komplikacjom neurologicznym.

Najczęstsze ($\geq 17\%$ pacjentów) działania niepożądane występujące niezależnie od przyczyny to bóle brzucha, wymioty i zapalenie migdałków. Najwięcej działań niepożądanych raportowano w zakresie zaburzeń żołądkowo-jelitowych (15 zdarzeń) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (14 zdarzeń). Ze względu na retrospektywne raportowanie zdarzeń niepożądanych nie zawsze możliwe jest oszacowanie częstości ich występowania czy też ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek.

Poszczególne opisy przypadków

Najczęściej terapię rozpoczynano od podania benzoesu sodu, fenylomaślanu sodu, argininy, cytruliny lub karnityny (w przypadku ostrej hiperamonemii leki stosowano dożylnie) oraz wprowadzono dietę ograniczającą spożycie białka. W większości przypadków kwas kargluminowy podawano po diagnozie NAGSD – pełnej lub częściowej, przy czym tylko w przypadku 6 pacjentów po pełnej diagnozie NAGSD, tj. wykazaniu niedoboru NAGS w analizie mutacji. Na 22 opisanych przypadków w: 5 nie podano informacji na temat stosowania innego leczenia niż kwas kargluminowy; 5 zastosowano dializy; 5 kwas kargluminowy zastosowano jednocześnie z innymi lekami; 22 podanie kwasu kargluminowego spowodowało spadek, a następnie normalizację poziomu amoniaku w surowicy; 5 wskazano na brak anomalii neurologicznych i rozwojowych; 3 rozwój był upośledzony; podanie kwasu kargluminowego skutkowało poprawą ataksji i zniknięciem drgawek i drżenia; 2 odnotowano zgon (po 5 dniach dyskontynuacji kwasu kargluminowego oraz w wieku 9,5 roku pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie); 4 odnotowano nawroty hiperamonemii pomimo terapii kwasem kargluminowym (1 w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych, 1 w przebiegu zapalenia ucha środkowego, 1 po redukcji dawki kwasu kargluminowego, 1 po zmianach w terapii/odżywianiu); 3 nie raportowano nawrotów hiperamonemii w okresie obserwacji pacjenta; 15 nie podano informacji na temat nawrotów hiperamonemii; 6 stwierdzono normalizację/wyraźne zmniejszenie poziomu aminokwasów w surowicy (przeważnie glutaminy lub kwasu glutaminowego) po podaniu kwasu kargluminowego; w 1 raportowano nieco podwyższony poziom glutaminy w trakcie badań kontrolnych w czasie terapii z zastosowaniem kwasu kargluminowego. W publikacji Shubiger 1991 i Plecko 1998 podano informację, iż nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu kwasu kargluminowego. W pracy Gessler 2010 wskazano, iż nie zaobserwowano efektów ubocznych związanych z wątrobą po zastosowaniu kwasu kargluminowego.

Kluczowe ograniczenia AKL wnioskodawcy

- 1) Niniejsza AKL w całości opiera się na dowodach naukowych niskiej jakości, tj. opisach przypadków klinicznych, z czego część dostępna jest wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych. Należy jednak uwzględnić, że ultra rzadkie występowanie wnioskowanego wskazania wpływa negatywnie na dostępność wysokiej jakości dowodów naukowych. Nie można również wykluczyć, że włączone do AKL opisy przypadków klinicznych mogą być obciążone błędem publikacji („publication bias”) – przypadki kliniczne, których leczenie zakończyło się niepowodzeniem, jeśli takie miały miejsce, mogły nie zostać opublikowane;
- 2) opis serii przypadków Guffon 2011 może uwzględniać pacjentów opisanych oddzielnie w ramach poszczególnych opisów przypadków włączonych do przeglądu systematycznego niniejszej AKL;
- 3) ze względu na retrospektywne raportowanie zdarzeń niepożądanych w publikacji Guffon 2011 nie zawsze możliwe jest oszacowanie częstości ich występowania czy też ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek;
- 4) w większości prac włączonych do AKL nie podano informacji o wystąpieniu bądź niewystąpieniu zdarzeń niepożądanych lub nawrotów hiperamonemii;
- 5) postępowanie kliniczne w ramach poszczególnych opisów przypadków znacząco różni się w zakresie schematu dawkowania kwasu kargluminowego oraz interwencji stosowanych przed i w trakcie terapii kwasem kargluminowym;

- 6) wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w przypadku ciężkiej postaci hiperamonemii), a także w przypadku złego stanu ogólnego pacjenta i wymiotów zalecane jest podanie leczenia od razu dożylnie - kwas kargluminowy jest dostępny wyłącznie w formie doustnej (można go również podać poprzez sondę nosowo-żołądkową).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki scenariusza podstawowego analizy użyteczności kosztów wskazują, że wartość współczynnika ICUR dla porównania NCGA w opakowaniu zawierającym 5 tabl. lub 60 tabl. z opieką standardową w horyzoncie dożywnym z perspektywy NFZ wynosi odpowiednio **622 202/614 655 zł/QALY**, natomiast z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) odpowiednio **619 313/610 908 zł/QALY**. Na podstawie tych wartości wypływa wniosek, że lek jest nieefektywny kosztowo.

Wyniki analizy progowej dla proggu aktualnego na dzień przekazywania AWA:

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ze względu na brak alternatywnej technologii medycznej refundowanej we wnioskowanym wskazaniu.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 125 955 PLN, Wartości progowe z perspektywy płatnika publicznego wyniosły odpowiednio **402,54 zł** oraz **4 830,44 zł** dla opakowania 200 mg x 5 tabl. oraz 200 mg x 60 tabl. Wartości progowe z perspektywy wspólnej wyniosły odpowiednio **414,72 zł** oraz **4 976,60 zł** dla opakowania 200 mg x 5 tabl. oraz 200 mg x 60 tabl.

Na wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości największy wpływ miało przyjęcie założenia o podawaniu maksymalnej dawki NCGA u pacjentów leczonych przewlekle, zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej (z perspektywy NFZ ICUR: 2 603 550 zł/QALY dla opakowania Carbaglu 5 tabletek oraz 2 572 106 zł/QALY dla opakowania Carbaglu 60 tabl, z perspektywy wspólnej: ICUR: 2 603 921 zł/QALY dla opakowania Carbaglu 5 tabletek oraz 2 568 902 zł/QALY dla opakowania Carbaglu 60 tabl.).

Kluczowe ograniczenia AE wnioskodawcy:

- 1) Niska jakość danych źródłowych, na których oparto kluczowe założenia analizy;
- 2) Niepewność związana z przyjętymi użytecznościami stanów zdrowia (NCGA - jakość życia odpowiadająca pacjentom w pełnym zdrowiu; opieka standardowa – jakość życia odpowiadająca pacjentom z upośledzeniem umysłowym);
- 3) Założenie o średniej długości życia pacjentów leczonych Carbaglu na poziomie średniej długości życia populacji generalnej;
- 4) Brak uwzględnienia prawdopodobieństwa utraty pacjentów z modelu przed osiągnięciem średniego wieku w momencie zgonu uwzględnionym w modelu;
- 5) Brak uwzględnienia kosztów hospitalizacji po stronie interwencji;
- 6) Błąd w ekstrakcji danych dotyczących średniej wagi pacjentów w 1. r.ż.;

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem AWB było oszacowanie wpływu na budżet NFZ wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Carbaglu (kwas kargluminowy), stosowanego w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej.

Scenariusz istniejący analizy zakłada utrzymanie dotychczasowej sytuacji, w której jedyną opcją terapeutyczną jest opieka standardowa, uwzględniająca leczenie obejmujące podanie wymiataczy azotu/wolnych rodników oraz leczenie zaostrzeń choroby. W scenariuszu nowym przyjęto natomiast założenie, że na listę leków refundowanych wpisany zostanie kwas kargluminowy, który będzie stanowił podstawę leczenia wszystkich pacjentów z wnioskowanym rozpoznaniem, zastępując dotychczasowe metody terapeutyczne.

Założono, że wnioskowana interwencja będzie dostępna dla pacjenta we wnioskowanym wskazaniu w aptece w ramach odpłatności ryczałtowej. Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w 2-letnim horyzoncie czasowym (2016 i 2017 r.).

Z przedstawionych oszacowań wynika, że włączenie preparatów Carbaglu 200 mg x 5 tabl. oraz Carbaglu 200 mg x 60 tabl. związane jest ze **wzrostem wydatków płatnika publicznego** względem scenariusza istniejącego w **każdym z wariantów scenariusza najbardziej prawdopodobnego**.

Jeżeli rocznie będzie diagnozowany jeden pacjent z hiperamonemią związaną z niedoborem NAGS, wydatki NFZ wzrosną w porównaniu do obecnej sytuacji o **ok. ██████████ zł** w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek lub **ok. ██████████ zł** w I/II roku refundacji, gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 60 tabletek.

Zakładając, że w każdym roku będzie diagnozowanych dwóch pacjentów można spodziewać się zwiększenia kosztów ponoszonych przez NFZ o ok. ██████████. zł w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek lub ██████████. zł gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 60 tabletek. Przyjmując założenie, że oba produkty (zawierające 5 i 60 tabletek) będą stosowane z taką samą częstością (50%), należy spodziewać się wzrostu wydatków NFZ o ok. ██████████ zł w pierwszym roku i ok. ██████████ zł w drugim roku refundacji.

Kluczowe ograniczenia AWB wnioskodawcy:

- 1) Brak uwzględnienia kosztów dla NFZ generowanych przez pacjentów z ostrą hiperamonemią pierwotną, u których leczenie NCGA należy rozpocząć przed ustaleniem etiologii choroby;
- 2) Przyjęcie założenia, że wszyscy pacjenci diagnozowani są w okresie noworodkowym (30% pacjentów z opisów przypadków włączonych do AKL jest starszych niż 1 rok).
- 3) Przyjęcie błędnej wartości średniej masy ciała pacjentów w pierwszym roku życia (co przekłada się na wielkość dawki leku, a tym samym jego koszt).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wszystkie rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wnioskowanego wskazania, były pozytywne, przy czym jedna z ograniczeniami (zastosowanie leku jest ograniczone do ekspertów świadczących ponadregionalne usługi specjalistyczne dla przedmiotowej choroby). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na korzyść terapeutyczną dla pacjentów (utrzymanie prawidłowego poziomu amoniaku we krwi) wynikającą z zastosowania leku w ramach pierwszej linii terapii hiperamonemii z powodu pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy, mimo ograniczonych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego leku ze względu na rzadkie występowanie choroby.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bachmann 1981** Bachmann C, Krahenbuhl S, Colombo JP, Schubiger G, Jaggi KH, Tonz O. N-acetylglutamate synthetase deficiency: a disorder of ammonia detoxification. *N Engl J Med* 1981;304:543.
- Bachmann 1982** Bachmann C, Colombo JP, Jaggi K. N-acetylglutamate synthetase (NAGS) deficiency: diagnosis, clinical observations and treatment. *Adv Exp Med Biol* 1982;153:39-45.
- Belanger-Quintana 2003** Bélanger-Quintana A, Martínez-Pardo M, García MJ, Wermuth B, Torres J, Pallarés E, Ugarte M. Hyperammonaemia as a cause of psychosis in an adolescent. *Eur J Pediatr*. 2003 Nov;162(11):773-5.
- Caldovic 2004** Caldovic L, Morizono H, Daikhin Y, Nissim I, McCarter RJ, Yudkoff M, Tuchman M. Restoration of ureagenesis in N-acetylglutamate synthase deficiency by N-carbamylglutamate. *J Pediatr*. 2004 Oct;145(4):552-4.
- Cartagena 2013** Cartagena A, Prasad AN, Rupa CA, Strong M, Tuchman M, Ah Mew N, Prasad C. Recurrent encephalopathy: NAGS (N-acetylglutamate synthase) deficiency in adults. *Can J Neurol Sci*. 2013 Jan;40(1):3-9.
- Corne 2011** Corne C, Fouilhoux A, Aquaviva C, Besson G. First French case of NAGS deficiency. 20 years of follow up. *Mol Genet Metab*. 2011;102:275.
- Elpeleg 2002** Elpeleg O, Shaag A, Ben-Shalom E, Schmid T, Bachmann C. N-acetylglutamate synthase deficiency and the treatment of hyperammonemic encephalopathy. *Ann Neurol* 2002; 52(6): 845-9.
- Forget 1999** Forget PP, van Oosterhout M, Bakker JA, Wermuth B, Vles JS, Spaapen LJ. Partial N-acetylglutamate synthetase deficiency masquerading as a valproic acid-induced Reye-like syndrome. *Acta Paediatr*. 1999;88:1409-11.
- Gessler 2010** Gessler P, Buchal P, Schwenk HU, Wermuth B. Favourable long-term outcome after immediate treatment of neonatal hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2010 Feb;169(2):197-9.
- Guffon 1995** Guffon N, Vianey-Saban C, Bourgeois J, Rabier D, Colombo JP, Guibaud P. A new neonatal case of N-acetylglutamate synthase deficiency treated by carbamylglutamate. *J Inherit Metab Dis*. 1995;18(1):61-5.
- Guffon 2005** Guffon N, Schiff M, Cheillan D, Wermuth B, Häberle J, Vianey-Saban C. Neonatal hyperammonemia: the N-carbamoyl-L-glutamic acid test. *J Pediatr*. 2005 Aug;147(2):260-2.
- Guffon 2011** Guffon N, Gessler P, Galloway P, Martinez-Pardo M, Meli C, Mulder M.F, Nordenstrom A, Plecko B, Scheible D, Valayannopoulos V, Haberle J. Treatment of NAGS deficiency: Retrospective data on 23 patients treated with carglumic acid over 16 years. *Molecular Genetics and Metabolism* (2011) 102:3 (286-287).
- Haberle 2011** Häberle J. Role of carglumic acid in the treatment of acute hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:327-32.
- Hinnie 1997** Hinnie J, Colombo JP, Wermuth B, Dryburgh FJ. N-Acetylglutamate synthetase deficiency responding to carbamylglutamate. *J Inherit Metab Dis*. 1997 Nov;20(6):839-40.
- Kiykim 2014** Kiykim E, Zubarioglu T. Low Dose of Carglumic Acid for Treatment of Hyperammonemia due to N-Acetylglutamate Synthase Deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2014) 37:1 SUPPL. 1 (S179-S180).
- Kiykim 2014** Kiykim E, Zeybeck AC, Cansever M, Altay S, Zubarioglu T, Aydin A. Use of low dosage of Carglumic Acid in the Treatment of Hyperammonemia due to N-Acetylglutamate Synthase Deficiency. *Indian Pediatr*. 2014 Sep 8;51(9):755-6.
- Morris 1998** Morris AA, Richmond SW, Oddie SJ, Pourfarzam M, Worthington V, Leonard JV. N-acetylglutamate synthetase deficiency: favourable experience with carbamylglutamate. *J Inherit Metab Dis*. 1998 Dec;21(8):867-8.
- Plecko 1998** Plecko B, Erwa W, Wermuth B. Partial N-acetylglutamate synthetase deficiency in a 13-year-old girl: diagnosis and response to treatment with N-carbamylglutamate. *Eur J Pediatr*. 1998 Dec;157(12):996-8.
- Sayarifard 2014** Sayarifard F, Shafeghati Y, Sagheb S, Hadipour F, Setoudeh A, Hadipour F, Abassi F, Sarkhail P. A first Iranian case of N-acetyl-glutamate synthase (NAGS) deficiency treated by carbamylglutamate. *J Inherit Metab Dis* (2014) 37 (Suppl 1):S27–S185
- Schubiger 1991** Schubiger G, Bachmann C, Barben P, Colombo JP, Tönz O, Schüpbach D. N-acetylglutamate synthetase deficiency: diagnosis, management and follow-up of a rare disorder of ammonia detoxication. *Eur J Pediatr*. 1991 Mar;150(5):353-6.

- Tuchman 2008** Tuchman M, Caldovic L, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I, Korson M, Burton B, Yudkoff M. N-carbamylglutamate markedly enhances ureagenesis in N-acetylglutamate deficiency and propionic acidemia as measured by isotopic incorporation and blood biomarkers. *Pediatr Res.* 2008 Aug;64(2):213-7.
- Van Leynseele 2013** Van Leynseele A, Jansen A, Goyens P, Martens G, Peeters S, Jonckheere A, De Meirleir L. Early treatment of a child with NAGS deficiency using N-carbamyl glutamate results in a normal neurological outcome. *Eur J Pediatr.* 2013 Nov 14.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- EIMD 2014** Rekomendacje kliniczne European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases, Urea cycle disorders: Quick reference guide, 2014;
http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2014/e-imd-20140716-085102-695/src/htm_fullText/en/UCD%20guideline_Quick%20reference%20guide_201408.pdf
- SMC 2013** Rekomendacje refundacyjne Scottish Medicines Consortium, carglumic acid 200mg dispersible tablets (Carbaglu®) No. 299/06, 2013;
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/899_13_carglumic_acid_Carbaglu/carglumic_acid_Carbaglu
- SMC 2006** Rekomendacje refundacyjne, Scottish Medicines Consortium, carglumic acid 200mg dispersible tablets (Carbaglu®) SMC No. (899/13), 2006;
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/carglumic_acid_200mg_Carbaglu_299_06.pdf
- AWMF 2012** Rekomendacje kliniczne Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, UCD GUIDELINE – AWMF-Leitlinien-Registernummer 027/006, 2012;
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006l_S3_Harnstoffzyklusstoerungen_Diagnostik_Therapie_2012-07.pdf
- NORD 2012** Rekomendacje kliniczne The National Organization for Rare Disorders, The Physician's Guide to Urea Cycle Disorders, 2012;
http://nordphysicianguides.org/wp-content/uploads/2012/02/NORD_Physician_Guide_to_Urea_Cycle_Disorders.pdf
- NECMP 2013** Rekomendacje kliniczne New England Consortium of Metabolic Programs, Neonate/Infant/Child with Hyperammonemia, 2013;
<http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/urea-cycle-disorders/neonate-infant-child-with-hyperammonemia/>
- RDCRN** Rekomendacje kliniczne Rare Diseases Clinical Research Network, Urea Cycle Disorders Treatment Guidelines; <http://www.rarediseasesnetwork.org/ucdc/physicians/guidelines-main.htm>
- MedScape 2014** Rekomendacje kliniczne MedScape, Hyperammonemia Treatment & Management 2014;
<http://emedicine.medscape.com/article/1174503-treatment>
- BIMDG 2014** Rekomendacje kliniczne BIMDG 2014, HYPERAMMONAEMIA: UREA CYCLE DISORDERS, NAGS deficiency, 2014;
http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-NAGSv3_249891_18032015.pdf
- NMBN 2013** Rekomendacje kliniczne National Metabolic Biochemistry Network, Guidelines for the investigation of hyperammonaemia, 2013;
<http://www.metbio.net/docs/metbio-guideline-amup100834-21-07-2010.pdf>
- Haberle 2012** Haberle J, Boddaert N, Burlina a et. al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:32.;
<http://www.ajrd.com/content/pdf/1750-1172-7-32.pdf>
- Häberle 2011** Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr.* 2011 Jan; 170 (1): 21-34; <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00431-010-1369-2>
- MNGHA 2014** Rekomendacje kliniczne Ministry of National Guard Health Affairs, Guidelines: Diagnosis, Treatment and Monitoring, Urea Cycle disorders, 2014,

Pozostałe publikacje

- Roth 2014** Karl S Roth, N-Acetylglutamate Synthetase Deficiency, MedScape, 2014
<http://emedicine.medscape.com/article/941090-overview#a4>
- Ah Mew 2015** Nicholas Ah Mew, Brendan C Lanpher, Andrea Gropman, Kimberly a Chapman, Kara L Simpson, Urea Cycle Disorders Consortium, and Marshall L Summar, GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2003-2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>, dostęp 03.11.2015.
- Caldovic 2007** Caldovic, L., Morizono, H., Tuchman, M. Mutations and polymorphisms in the human N-acetylglutamate synthase (NAGS) gene. *Hum. Mutat* 28: 754-759, 2007.

- Chawla 2014** Jasvinder Chawla, Hyperammonemia (Updated: Apr 21, 2014), Medscape <http://emedicine.medscape.com/article/1174503-overview>
- Batshaw 2014** <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719214002558>
- ChPL Carbaglu** Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbaglu;
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR -
Product Information/human/000461/WC500021584.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000461/WC500021584.pdf)
- EPAR 2011** Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR), Initial scientific discussion for the approval of Carbaglu, 2011
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Scientific Discussion/human/000461/WC500021582.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000461/WC500021582.pdf)
- Nissen 2014** Nissen, Trygve, and Rolf Wynn. "The clinical case report: a review of its merits and limitations." BMC research notes 7.1 (2014): 264.
- FDA 2010** http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022562lbl.pdf

