

## Rekomendacja nr 95/2015

z dnia 21 grudnia 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny  
doustnej 200 mg, 5 tabletek; Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki  
do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 60 tabletek we  
wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym  
niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej.**

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii polegającej na stosowaniu kwasu kargluminowego u pacjentów z hiperamonemią spowodowaną pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGSD).

Analiza kliniczna opiera się na dowodach naukowych niskiej jakości, obejmujących opisy przypadków. Wyniki wskazują na obniżenie i utrzymanie w normie parametrów metabolicznych takich jak: poziom amoniaku i glutaminy u pacjentów z NAGSD przyjmujących kwas kargluminowy.

Analiza ekonomiczna wykazała, że lek jest kosztowo nieefektywny, dodatkowo posiada ona wiele ograniczeń. Założono, że osoby chore leczone Carbaglu żyją średnio równie długo co populacja ogólna, zaś w ramieniu komparatora maksymalny wiek jaki może osiągnąć pacjent to 20 lat (w wariancie podstawowym). Oszacowana jakość życia opiera się na założeniach opartych o opinię eksperta klinicznego i założeniach przyjętych przez autorów analizy. Nie uwzględniono kosztów hospitalizacji po stronie wnioskowanej interwencji czy też kosztów diagnostyki.

Zaproponowana kategoria dostępności refundacyjnej implikuje trudności w oszacowaniu populacji korzystającej z wnioskowanego preparatu. Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie wnioskowanej terapii w stanach nagłych także w przypadku podejrzenia (bez postawienia

pełnej diagnozy) wnioskowanego wskazania. W związku z powyższym lek może być stosowany u pacjentów nie zdiagnozowanych, mających hiperamonemię o innej etiologii niż wnioskowana, których nie uwzględniono w analizach. Przedłożone wyliczenia dotyczą przypadku leczenia 1-2 osób rocznie. Jednocześnie ekspert kliniczny wskazuje, że w Polsce nie ma pacjentów z wnioskowanym rozpoznaniem.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na dużą rozbieżność w obciążeniu budżetu płatnika w zależności od przyjętego wariantu obliczeń. w zależności od przyjętego zakresu zmienności wybranych parametrów. Koszty będą o 74% niższe lub o 410% wyższe od scenariusza podstawowego, co skutkuje małą wiarygodnością przedstawionych oszacowań

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 5 tabletek, kod EAN: 5909990213900, proponowana cena zbytu netto - [REDACTED]
- Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 60 tabletek, kod EAN: 5909990213894, proponowana cena zbytu netto - [REDACTED]

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

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym wnioskiem, z deklarowanym poziomem odpłatności dla pacjenta – ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Hiperamonemia to stan, w którym stężenie amoniaku w osoczu znajduje się na poziomie  $>50 \mu\text{mol/l}$  ( $>100 \mu\text{mol/l}$  u noworodków). Współwystępowanie hiperamonemii z objawami klinicznymi jest traktowane jako stan nagły. Choroba objawia się hipotonią, napadami padaczkowymi, wymiotami i zmianami neurologicznymi (włączając w to stupor). Poprzez inhibicję sekrecji insuliny może 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. Biochemiczny efekt niedoboru NAGS, pełniącej funkcję katalizatora, to niezdolność do utworzenia prawidłowej formy N-acetyloglutaminianu (NAG), , co skutkuje brakiem aktywacji syntazy karbamoilofosforanowej odpowiedzialnej za katalizę reakcji rozpoczynającej cykl kwasu mocznikowego.

Kliniczne objawy niedoboru NAGS pojawiają się gdy amoniak nie może zostać przekształcony w fosforan karbonylu (CP) i dochodzi do przerwania cyklu moczniowego, co prowadzi do akumulacji alaniny i glutaminy, i ostatecznie amoniaku (hiperamonemia). Po wstępnej diagnostyce w kierunku hiperamonemii (wysoki poziom glutaminy i alaniny, brak/normalny poziom kwasu orotowego, brak lub bardzo niski poziom ( $< 5 \mu\text{mol/l}$ ) cytruliny w 48-72 godzinie życia jest wskazaniem na NAGSD, OTCD lub CPSD) ostateczna diagnoza stawiana jest na podstawie wyników testów genetycznych i/lub enzymatycznych (biopsja wątroby).

W celu potwierdzenia diagnozy stosuje się badania enzymatyczne i/lub analizy DNA. Wytyczne wskazują, że metodą z wyboru w celu ostatecznej diagnozy NAGSD jest analiza genetyczna, a gdy ta jest niedostępna rekomenduje się analizę enzymatyczną.

Pacjenci z całkowitym niedoborem enzymu cyklu kwasu moczowego 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 (po okresie noworodkowym) może wystąpić u pacjentów w każdym wieku. Ryzyko przedwczesnej śmierci może wynosić 45%, w zależności od bazowego defektu.

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

W Polsce dotychczas nie zdiagnozowano żadnego pacjenta, u którego wystąpiło wnioskowane wskazanie. W opinii eksperta klinicznego nie ma oszacowań epidemiologicznych dla Polski, w kraju nie ma pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Piśmiennictwo wskazuje, że częstość występowania zaburzeń cyklu moczowego szacuje się na 1:35 000 osób. Występowanie niedoboru NAGS w Unii Europejskiej szacuje się na 0,00125 / 10 000 osób.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W przypadku wystąpienia ostrej hiperamonemii kluczowa jest wczesna diagnoza. Rozpoczęcie detoksykacji amoniaku i pomiary w celu odwrócenia katabolizmu nie mogą być opóźnione, chyba że podjęto decyzję o wdrożeniu opieki paliatywnej.

W przypadku opieki standardowej stosuje się:

- Wymiatacze azotu/wolnych rodników: l-arginina (preparat Medargin – dostępny w Polsce); benzoesan sodu (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 (dostępne w Polsce); fenylomaślan sodu (dostępny w Polsce); fenylooctan sodu (preparaty nie zarejestrowane w Europie).
- Dieta eliminacyjna (ograniczenie spożywania białek i suplementacja): preparaty spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (dostępne w Polsce): EAA Supplement, Milupa ucd-1, Milupa ucd-2, Cyclinex-1.

Obecnie nie ma w Polsce refundowanych produktów leczniczych we wnioskowanym rozpoznaniu. Brak jest również innych produktów leczniczych zarejestrowanych w leczeniu pierwotnej hiperamonemii spowodowanej niedoborem NAGS.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Carbaglu zawiera kwas kargluminowy (NCGA). Kwas kargluminowy jest zbliżony pod względem budowy do N-acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu moczowego. Wykazano in vitro, że kwas kargluminowy powoduje aktywację syntetazy karbamoilofosforanowej występującej w wątrobie. Syntetaza karbamoilofosforanowa wykazuje mniejsze powinowactwo do kwasu kargluminowego niż do N-acetyloglutaminianu, badania in vivo wykazały, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i u szczurów skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem z uwagi na ułatwione przepuszczenie przez błonę mitochondrialną i większą odporność na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminoacylazy obecnej w cytosolu.

Produkt leczniczy Cabarglu zgodnie z warunkami rejestracji jest wskazany w leczeniu:

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

Wnioskowanym wskazaniem do objęcia refundacją jest zastosowanie ocenianego produktu leczniczego w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Wnioskowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę kliniczną stosowania kwasu kargluminowego w pierwotnym niedoborze NAGS oparto na:

- 1 pracy w postaci abstraktu konferencyjnego (Guffon 2011) stanowiącej retrospektywny opis serii przypadków, który uzupełniono o dane pochodzące z dokumentu Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration - FDA 2010);
- 22 opisach pojedynczych przypadków (Sayarifard 2014, Kiykim 2014, Van Leynseele 2013, Cartagena 2013, Corne 2011, Gessler 2010, Tuchman 2008, Guffon 2005a, Caldovic 2004, Caldovic 2004, Belanger-Quintana 2003, Elpeleg 2002, Elpeleg 2002, Forget 1999, Huijmans 1998, Plecko 1998, Morris 1998, Hinnie 1997, Guffon 1995, Schubiger 1991, Bachmann 1981, Bachmann 1982).

Praca Guffon 2011 opisuje 23 pacjentów, których wiek w momencie rozpoczęcia terapii kwasem kargluminowym mieścił się w przedziale 0-13 lat (w wieku poniżej 30 dni terapię rozpoczęło 9 dzieci, w wieku powyżej 30 dni i mniej niż 11 miesięcy - 9 dzieci, w wieku 1-13 lat - 5 dzieci). Przed podjęciem leczenia średnia i mediana poziomu amoniaku wynosiła odpowiednio 218,9  $\mu\text{mol/l}$  (SD = 299,0) i 142,0  $\mu\text{mol/l}$  (wartość referencyjna: 50  $\mu\text{mol/l}$ ). Średni czas trwania terapii to 97,8 miesiąca, zaś całkowita ekspozycja na leczenie > 2300 miesięcy (187,4 pacjento-lat).

Opisy poszczególnych/pojedynczych przypadków obejmują pacjentów, u których hiperamonemię zdiagnozowano  $\leq 6$  miesiąca życia (15/22 pacjentów (68%)), przy czym u 12/15 (79%) diagnozę postawiono już w trakcie pierwszych 8 dni życia. Pozostali pacjenci to dzieci w wieku 4-13 lat (4 pacjentów) oraz osoby dorosłe w wieku 20-40 lat (3 pacjentów).

Opisane powyżej dowody naukowe są niskiej jakości. Wskazać należy jednak, że wnioskowane wskazanie ma status choroby sieroczej i badania wysokiej jakości mogą nigdy nie być dostępne.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

##### *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 także spadły

do wartości prawidłowych 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 spożycia białka, co w opinii autorów 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 dwóch pacjentów zaobserwowano odzyskanie funkcji psychomotorycznej. Leczenie kwasem kargluminowym nie wpłynęło na pogorszenie stanu żadnego z pacjentów o prawidłowym statusie neurologicznym/psychomotorycznym. W przypadku dwóch 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 pracy Guffon 2011 przedstawione retrospektywne dane wskazują na korzyści wynikające z zastosowania kwasu kargluminowego w ramach terapii farmakologicznej u pacjentów z NAGSD, obejmujące:

- ciągłą kontrolę parametrów metabolicznych (zapobiegając dekompensacji metabolicznej i komplikacjom neurologicznym),
- zaprzestanie stosowania diety ograniczającej spożycie białka,
- poprawę wzrostu i stabilny rozwój neurologiczny/psychomotoryczny.

Nie zidentyfikowano istotnych kwestii związanych z bezpieczeństwem terapii. .

#### *Dane z dokumentu zamieszczonego na stronie FDA*

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 z wykorzystaniem ostatnio zgłoszonego poziomu amoniaku w osoczu dla każdego z 13. analizowanych pacjentów (średni czas trwania terapii wynosił 8 lat; zakres: 1-16 lat). Średni poziom i mediana amoniaku wyniosły odpowiednio 23  $\mu\text{mol/l}$  i 24  $\mu\text{mol/l}$  (zakres 9-34  $\mu\text{mol/l}$ ).

#### *Opisy przypadków*

Najczęściej terapię rozpoczynano od podania benzoesu sodu, fenylomaślanu 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.

Szczegóły dot. przeprowadzonego leczenia kwasem kargluminowym i jego wyników zaprezentowano poniżej:

- Poziom amoniaku i aminokwasów:
  - spadek i normalizacja poziomu amoniaku w surowicy po podaniu kwasu kargluminowego wystąpiła w 22 przypadkach (100%),
  - wyraźne zmniejszenie / normalizacja poziomu aminokwasów w surowicy (najczęściej glutaminy lub kwasu glutaminowego) po podaniu kwasu kargluminowego miała miejsce w 6 przypadkach (27,3%),
  - podwyższony poziom glutaminy w trakcie badań kontrolnych w czasie terapii z zastosowaniem kwasu kargluminowego odnotowano w 1 przypadku (4,5%);
- Nawroty hiperamonemii:
  - w 3 przypadkach (13,6%) nie raportowano nawrotów w okresie obserwacji pacjenta,
  - w 4 przypadkach (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),
  - w 15 przypadkach (68,2%) nie podano informacji na temat nawrotów hiperamonemii;
- Wpływ na objawy neurologiczne i rozwój:
  - w 5 przypadkach (22,3%) nie zaobserwowano anomalii neurologicznych i rozwojowych,
  - w 3 przypadkach (13,6%) raportowano upośledzony rozwój (brak wczesnego uregulowania metabolizmu - przed diagnozą nie wdrażano leczenia kwasem kargluminowym);
  - w 1 przypadku (4,5%) odnotowano poprawę ataksji oraz zniknięcie drgawek i drżenia;
- Leczenie towarzyszące:
  - w 5 przypadkach (22,3%) kwas kargluminowy stosowano z innymi lekami (w tym: 3 z arginina, 1 z cytruliną, 1 z benzoesanem sodu),
  - w 5 przypadkach (22,3%) nie podano informacji na temat stosowania innego leczenia niż kwas kargluminowy,
  - w 5 przypadkach (22,3%) stosowano dializy (w tym: 3 hemodializy i 2 dializy otrzewnowe);
- Zgon (po 5 dniach dyskontynuacji kwasu kargluminowego oraz w wieku 9,5 roku pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie) odnotowano w 2 przypadkach (9,1%);

### Bezpieczeństwo

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

Na 22 opisy przypadków w publikacjach Shubiger 1991 i Plecko 1998 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.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Carbaglu są:

- występujące często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zwiększenie potliwości,
- występujące niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): zwiększenie aktywności aminotransferaz.

#### Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Ultra rzadkie występowanie wnioskowanego wskazania wpływa negatywnie na dostępność wysokiej jakości dowodów naukowych. Jedyne odnalezione dowody kliniczne to opisy przypadków - wszystkie sugerują pozytywny efekt kwasu kargluminowego w zmniejszaniu i normalizacji poziomu amoniaku w surowicy. Nie można jednak wykluczyć błędu publikacji („publication bias”) – przypadki kliniczne, w których leczenie zakończyło się niepowodzeniem, jeśli takie miały miejsce, mogły nie zostać opublikowane. Rodzaj zidentyfikowanych publikacji uniemożliwia wykonanie analizy statystycznej i determinuje deskryptywny charakter analizy.
- Część publikacji jest dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
- Retrospektywne raportowanie zdarzeń niepożądanych w publikacji Guffon 2011 uniemożliwia oszacowanie częstości ich występowania lub ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek.
- W większości opisów nie podano informacji o wystąpieniu bądź braku zdarzeń niepożądanych lub nawrotów hiperamonemii.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Dostępną postacią leku jest wyłącznie forma doustna (można go podać poprzez sondę nosowo-żołądkową). Większość odnalezionych wytycznych wskazuje się, że w przypadku ciężkiej postaci hiperamonemii lub złego stanu ogólnego pacjenta i wymiotów zalecane jest podanie kwasu kargluminowego dożylnie.
- Postępowanie kliniczne w ramach poszczególnych opisów przypadków różni się w zakresie schematu dawkowania kwasu kargluminowego oraz interwencji stosowanych przed i w trakcie terapii kwasem kargluminowym, co może mieć wpływ na uzyskiwane wyniki.
- Opis serii przypadków Guffon 2011 może uwzględniać pacjentów opisanych w poszczególnych opisach przypadków włączonych do przeglądu systematycznego.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme).

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualny próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii kwasem kargluminowym (Carbaglu) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej przeprowadzono w porównaniu do opieki standardowej obejmującej: podawanie wymiataczy azotu/ wolnych rodników i hospitalizację z powodu zaostrzeń choroby. W tym celu wykonano analizę kosztów użyteczności (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (równym 77 lat), w perspektywie płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Analiza wnioskodawcy wykazała, iż zastosowanie kwasu kargluminowego zamiast opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością (ICUR) w perspektywie NFZ dla ww. porównania wyniósł:

- 622 202 zł/QALY dla opakowania zawierającego 5 tabl.
- 614 655 zł/QALY dla opakowania zawierającego 60 tabl.

Z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł:

- 619 313 zł/QALY dla opakowania zawierającego 5 tabl.
- 610 908 zł/QALY dla opakowania zawierającego 60 tabl.

Na podstawie wyliczeń można wnioskować, że terapia ocenianym lekiem jest nieefektywna kosztowo (ICUR znajduje się powyżej ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy i aktualnym progu opłacalności, wartość progowa ceny zbytu netto produktu leczniczego Carbaglu wynosi z perspektywy NFZ:

- 402,54 zł dla opakowania 200 mg x 5 tabl.
- 4 830,44 zł dla opakowania 200 mg x 60 tabl.

Wartość progowa ceny zbytu netto z perspektywy wspólnej wynosi:

- 414,72 zł dla opakowania 200 mg x 5 tabl.
- 4 976,60 zł dla opakowania 200 mg x 60 tabl.

#### Ograniczenia

Na wiarygodność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają wpływ następujące fakty:

- Przyjęcie następujących założeń związanych z użytecznościami stanów zdrowia: NCGA - jakość życia odpowiadająca pacjentom w pełnym zdrowiu; opieka standardowa – jakość życia odpowiadająca pacjentom z upośledzeniem umysłowym. Na podstawie opisów przypadków nie ma możliwości uzyskania informacji o stanie zdrowia i długości życia pacjentów nieleczonych Carbaglu, wszystkie odnalezione publikacje dotyczą wyłącznie pacjentów leczonych wnioskowaną substancją czynną, wnioskowanie na ich podstawie o przebiegu



leczenia pacjentów poddawanych opiece standardowej jest niezasadne. Niektóre z analizowanych opisów przypadków zawierają dane o zgonach rodzeństwa obserwowanych pacjentów ze zbliżonymi objawami klinicznymi, brakuje jednak informacji o ich dokładnej diagnozie. Nie uzasadnione jest opieranie założeń o długości życia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem na podstawie tego typu danych. Na podstawie opinii jednego eksperta wnioskodawca przyjął, 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. Wobec pacjentów leczonych Carbaglu założono, że osiągają oni pełne zdrowie i charakteryzują się wskaźnikiem jakości życia odpowiadającym temu stanowi. Zgodnie z literaturą pacjenci z hiperamonemią spowodowaną niedoborem NAGS obarczeni są ryzykiem wystąpienia zaburzeń układu nerwowego, w tym śpiączki i upośledzenia umysłowego. Jako komparator w analizie 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 analizy wnioskodawcy mowa jest o zaburzeniach neurologicznych ogółem, a nie stricte o upośledzeniu umysłowym). 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.

- Nie uwzględniono kosztów diagnostyki, którą należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia. Do postawienia prawidłowej diagnozy hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej niezbędne jest wykonanie specjalistycznych badań laboratoryjnych (sekwencjonowanie DNA, enzymatyczne testy wątrobowe). Pominięcie tych kosztów powoduje zaniżenie kosztów wnioskowanej interwencji.
- Przyjęte założenia dot. śmiertelności pacjentów do 1 r.ż. oraz , oczekiwanej długości 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. Założenie to poparte jest opisami przypadków uwzględnionych w analizie klinicznej, jednakże 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 niski poziom wiarygodności opisywanych założeń.
- W modelu nie uwzględniono prawdopodobieństwa utraty pacjentów z modelu przed osiągnięciem 77 r.ż. (średniego wieku w momencie zgonu). W analizie założono, że średnia długość życia pacjentów leczonych preparatem Carbaglu jest identyczna ze średnią długością życia w populacji generalnej. Przy oszacowaniu wielkości efektu zdrowotnego przyjęto, 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 (nie odnaleziono danych dotyczących średniej długości życia pacjentów leczonych Carbaglu).
- W wyliczeniach dotyczących wnioskowanej interwencji nie uwzględniono kosztów hospitalizacji (uwzględniono je tylko w ramieniu komparatora). Założono, że pacjenci leczeni produktem leczniczym Carbaglu nie będą wymagali hospitalizacji, natomiast z przeglądu systematycznego wynika, że 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). W związku z powyższym, założenie jest niezasadne, ponadto wpływa na zaniżenie kosztów po stronie wnioskowanej interwencji.

- Odnaleziono błąd w ekstrakcji danych dotyczących średniej wagi pacjentów w 1. r.ż. W analizie wnioskodawcy do oszacowania średniej masy ciała pacjentów w kolejnych latach ich życia wykorzystano siatki centylowe z portalu [www.pediatrics.mp.pl](http://www.pediatrics.mp.pl). Ich analiza wykazała, 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. Zaniżenie masy ciała skutkuje zaniżeniem kosztów stosowania kwasu kargluminowego. Siatki wzrastania wg WHO, dostępne na stronie Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci wykazują, że średnia masa ciała ważona strukturą płci wzrasta do wartości 7,35 kg względem 4,5 kg przyjętych pierwotnie w modelu wnioskodawcy. Masa ciała dla kolejnych lat życia przedstawiona w modelu była zbliżona do danych WHO.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015, poz. 345)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z brakiem na rynku leków refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dzisiaj”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją produktów leczniczych Carbaglu, stosowanych w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Według wnioskodawcy populacja stosująca preparat Carbaglu oszacowano na poziomie odpowiednio 1-2 osób oraz 2-4 osób w pierwszym i drugim roku.

Analiza wnioskodawcy wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego w każdym z rozpatrywanych wariantów scenariusza podstawowego.

Jeżeli rocznie będzie diagnozowany jeden pacjent z hiperamonemią związaną z niedoborem NAGS-, wydatki NFZ wzrosną w porównaniu do obecnej sytuacji o:

- [ ] w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek,
- [ ] 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:

- [ ] w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek,
- [ ] w I/II roku refundacji 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.

Przyjmując założenia wariantu maksymalnego (dotyczącego dawkowania), jeżeli rocznie będzie diagnozowany jeden pacjent z hiperamonemią związaną z niedoborem NAGS-, wydatki NFZ wzrosną w porównaniu do obecnej sytuacji o:

- [ ] w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek,
- [ ] w I/II roku refundacji, gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 60 tabletek.

Przy założeniu, że w każdym roku będzie diagnozowanych dwóch pacjentów można spodziewać się zwiększenia kosztów ponoszonych przez NFZ o:

- [ ] w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek,
- [ ] w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 60 tabletek.

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

Przyjęcie założeń wariantu maksymalnego skutkuje wzrostem kosztów inkrementalnych w każdym z przedstawionych wariantów o ok. 410% względem wartości ze scenariusza najbardziej prawdopodobnego.

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 [ ] w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek lub [ ] 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 [ ] w I/II roku refundacji gdy wykorzystywane będzie opakowanie zawierające 5 tabletek lub [ ] 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.

#### Ograniczenia

Wpływ na wiarygodność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają przede wszystkim poniższe założenia i źródła danych:

- Wnioskowane wskazanie ma status choroby sierocej. Jak wskazuje KK w dziedzinie chorób metabolicznych brak w Polsce pacjentów z tym rozpoznaniem. Dane epidemiologiczne dla UE przeliczone na populację Polski wskazują, że może być to nawet 5 pacjentów rocznie. Kalkulacje w ramach analizy przeprowadzono w dwóch scenariuszach w których zakładano 1 lub 2 nowe przypadki/rok pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że wnioskowana kategoria dostępności leku (sprzedaż apteczna na receptę) utrudnia kontrolę nad liczebnością populacji i może skutkować stosowaniem Carbaglu także w pozostałych zarejestrowanych wskazaniach, dla których wnioskodawca nie przedstawił analiz. Dodatkowo, w obliczeniach nie uwzględniono możliwości stosowania leku Carbaglu przed postawieniem szczegółowej diagnozy co również wpływa na wiarygodność przedstawionych szacunków. Z powyższych faktów wynika, że lek może być stosowany w znacznie większej populacji niż wskazuje na to wnioskodawca w swych analizach. Nie ma możliwości kodowania tejże jednostki chorobowej w ramach klasyfikacji ICD-10. Najbardziej szczegółowy kod ICD-10 to E72.24 – Hiperamonemia, określa 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. Nie ma żadnych przesłanek dotyczących realnego czasu, jaki w praktyce potrzebny jest na przeprowadzenie odpowiednich testów diagnostycznych w związku z tym niepewne jest czy pacjent będzie w tym czasie leczony w ramach hospitalizacji, czy skorzysta z leku w ramach refundacji otwartej.
- W analizie nie uwzględniono kosztów diagnostyki. Do postawienia prawidłowej diagnozy wnioskowanego wskazania (hiperamonemia spowodowana pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej) niezbędne jest wykonanie specjalistycznych badań laboratoryjnych: sekwencjonowanie DNA, enzymatyczne testy wątrobowe (wymagające przeprowadzenia biopsji wątroby). Pominięcie tej kategorii kosztowej może mieć wpływ na całkowity koszt wnioskowanej interwencji znacznie go zaniżając.
- Ograniczona dostępność danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego utrudnia ustalenie kosztów związanych z występowaniem działań niepożądanych. Ponadto zgodnie z ChPL zalecana jest systematyczna kontrola czynności wątroby, nerek i serca oraz badanie parametrów biochemicznych. W analizie koszty monitorowania leczenia uznano za koszty nieróżnicujące. Powyższe stanowisko może nie mieć przełożenia na realną praktykę związaną ze stosowaniem wnioskowanej interwencji.
- Brak uwzględnienia kosztów dla płatnika generowanych przez pacjentów z ostrą hiperamonemią pierwotną, u których leczenie NCGA należy rozpocząć przed ustaleniem etiologii choroby. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w przypadku podejrzenia wnioskowanego wskazania należy natychmiast wdrożyć leczenie za pomocą kwasu kargluminowego bez postawienia diagnozy potwierdzonej badaniami genetycznymi i/lub enzymatycznymi. Powoduje to, że lek może być stosowany przez krótszy okres czasu jednak będzie on generował koszty dla płatnika publicznego. Ponadto może nastąpić sytuacja, kiedy pacjent odpowiada na leczenie za pomocą preparatu Carbaglu, a podczas leczenia

szpitalnego diagnoza nie zostanie potwierdzona testami genetycznymi i po wyjściu ze szpitala bez diagnozy kontynuuje leczenie preparatem Carbaglu.

- W analizie założono, że wszyscy pacjenci będą diagnozowani w okresie noworodkowym. Przegląd systematyczny z opisów przypadków zawiera doniesienia które wskazują że około 30% pacjentów zostało zdiagnozowanych gdy mieli więcej niż 1 rok. Dawkowanie leku uzależnione jest od masy ciała chorego w związku z tym włączenie do analizy jako pacjentów rozpoczynających leczenie wyłącznie dzieci poniżej 1. r.ż. wiąże się z podawaniem relatywnie niskich dawek leku, co zaniża koszt interwencji. 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 [redacted] rocznie przy pozostałych założeniach zgodnych ze scenariuszem najbardziej prawdopodobnym analizy wnioskodawcy, a wydatki w kolejnych latach zwiększają się wraz z przyrostem masy ciała pacjenta.
- W ramach jednego z danych wejściowych do modelu w analizie przyjęto błędną wartość średniej masy ciała pacjentów w pierwszym roku życia. Powyższy błąd ma wpływ na stosowaną wielkość dawki leku, a co za tym idzie na koszt terapii. Jednocześnie wskazać należy, że w ramach analizy wpływu na budżet wariant maksymalny nie opierał się na wyliczeniach dotyczących zwiększenia populacji, lecz uwzględniał zwiększenie dawkowania leku. Wobec powyższego istnieje niespójność w założeniach dotyczących zużycia leku pomiędzy wariantem podstawowym analizy ekonomicznej a wariantem maksymalnym analizy wpływu na budżet.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentów dzielenia ryzyka.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, ze względu na proponowaną kategorię dostępności refundacyjnej, która utrudnia przewidzenie realnej praktyki stosowania rozpatrywanego leku oraz rozbieżności w danych dot. liczebności populacji pacjentów mogących stosować wnioskowany lek zaleca się wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.

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 oszacowanych w analizach 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.

**Docelowo zalecane jest zastosowanie narzędzi mających na celu zwiększenie efektywności kosztowej wnioskowanej technologii i formalne uregulowanie kwestii pokrycia kosztów diagnostyki genetycznej, np. także w ramach instrumentu dzielenia ryzyka.**

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie polega na refundacji leku złożonego, którego oba składniki są już obecnie refundowane w ramach odrębnych grup limitowych. W analizie wykorzystano substancje czynne refundowane w ramach grup limitowych 41.0, (Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny) oraz 45.0, (Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone). Przyjęto założenie, że obecnie zarejestrowany w Polsce preparat złożony kandesartan + amlodypina –

Caramlo (8 mg + 5 mg) (lub inne połączenie kandesartanu i amlodypiny) mógłby być refundowany w ramach grupy limitowej 45.0, (Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone).

Wnioskodawca wykazał, że wdrożenie zaproponowanego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości: 949 668 zł w 2016 roku i 2 659 070 zł w 2017 roku. Oszacowana kwota jest wyższa od wszystkich scenariuszy uwzględnionych w analizach wpływu na budżet, w tym scenariusza maksymalnego analizy wnioskodawcy (zakładający diagnozowanie 2 nowych pacjentów rocznie) oraz oszacowań Agencji.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 10 dokumentów odnoszących się do zaleceń klinicznych: MedScape 2014, European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases EIMD 2014, British Inherited Metabolic Disease Group BIMDG 2008 (aktualizacja 2014), New England Consortium of Metabolic Programs NECMP 2013, National Metabolic Biochemistry Network NMBN 2013, publikacja Haberle 2011 i 2012, The National Organization for Rare Disorders NORD 2012, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF 2012, Rare Diseases Clinical Research Network RDCRN (brak roku publikacji).

Odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie kwasu kargluminowego w leczeniu NAGSD. Publikacje EIMD 2014, Heberle 2012 i AWMF 2012 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. Stosowanie kwasu kargluminowego we wnioskowanych wskazaniach, tj. leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, stwarza konieczność przeprowadzenia diagnozy różnicującej w kierunku NAGSD. Wytyczne wskazują, że metodą z wyboru w celu ostatecznej diagnozy NAGSD jest analiza genetyczna, a gdy ta jest niedostępna rekomenduje się analizę enzymatyczną (EIMD 2014, Haberle 2011, AWMF 2012).

Odnaleziono 5 dokumentów refundacyjnych (Haute Autorité de Santé - HAS 2003, 2014, Scottish Medicines Consortium - SMC 2006 i 2013, College Voor Zorgverzekeringen - CVZ 2006) odnoszących się do finansowania produktu leczniczego Carbaglu.

Odnalezione dokumenty pozytywnie rekomendują stosowanie produktu leczniczego Carbaglu w rozpatrywanym wskazaniu. Jedna z rekomendacji (SMC 2006) zawiera ograniczenie - zastosowanie leku jest ograniczone do ekspertów świadczących ponadregionalne usługi specjalistyczne dla przedmiotowej choroby. W rekomendacjach zwraca się 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. W rekomendacjach zwraca się uwagę na fakt, że ze względu na rzadkie występowanie choroby, liczba dostępnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego leku jest ograniczona.

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Carbaglu jest finansowany w 12 krajach (na 30 wskazanych) UE i EFTA (opakowanie 5 tabl. – w 11 krajach). W przypadku refundacji, lek jest finansowany z poziomem 100% w następujących krajach: Austria, Belgia, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Portugalia, Wielka Brytania, Włochy, Szwecja.

W Danii, Finlandii, Norwegii i Szwecji finansowanie leku Carbaglu 5 i 60 tabl. jest ograniczone do leczenia opłaconego przez szpital. W Szwecji refundacja dotyczy opakowania 60 tabl. I obejmuje jedynie pacjentów wydających rocznie na leki więcej niż 250 euro. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.10.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2475.2.2015.DD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: 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 wnioskowanym wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015, poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 151/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Carbaglu (kwas kargluminowy), kod EAN 5909990213894, we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N – acetyloglutaminianowej oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 152/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Carbaglu (kwas kargluminowy), kod EAN 5909990213900, we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N – acetyloglutaminianowej.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 151/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Carbaglu (kwas kargluminowy), kod EAN 5909990213894, we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N – acetyloglutaminianowej
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Carbaglu (kwas kargluminowy), kod EAN 5909990213900, we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N - acetyloglutaminianowej
3. Analiza Weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4350-28/2015 Wniosek o objęcie refundacją leków CARBAGLU (kwas kargluminowy) we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej.