



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego 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, dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.

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

Uzasadnienie

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tryb wydania stanowiska

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