



Opinia nr 50/2018

z dnia 7 grudnia 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: acyduria metylomalonowa (ICD-10: E71.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: acyduria metylomalonowa (ICD-10: E71.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz niezaspokojone potrzeby medyczne populacji docelowej, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: acyduria propionowa (ICD-10: E71.1).

W ramach analizy klinicznej zostały włączone badania retrospektywne, które wskazują na potencjalną skuteczność wnioskowanej technologii lekowej w zakresie obniżania poziomu amoniaku w osoczu krwi. Ponadto odnotowano wzrost odsetka epizodów dekompensacji metabolicznej z prawidłowym stanem w zakresie stanu neurologicznego, psychiatrycznego, układu oddechowego oraz czynności wątroby, które były oceniane w badaniu Valayannopoulos 2016 wśród pacjentów z różnymi rodzajami acydurii. Warto dodać, że stany dekompensacji metabolicznej, którym towarzyszy hiperamonemia, mogą powodować zgon pacjenta, zatem łagodzenie tych stanów jest działaniem koniecznym.

Bezpieczeństwo stosowania terapii zostało ocenione w badaniu Valayannopoulos 2016 oraz Chakrapani 2018, które zostało dodatkowo włączone do analizy. W badaniu Valayannopoulos 2016 odnotowano 7 zgonów (12,3%), które według badaczy nie były powiązane z terapią kwasem kargluminowym. Ogółem raportowano 25 zdarzeń niepożądanych (43,9%), w tym 13 ciężkich zdarzeń niepożądanych (22,8%). Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do zgonu były m.in. wstrząs kardiogeny czy niewydolność wielonarządowa.



Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze stosunkowo niską jakość przytoczonych dowodów naukowych, aczkolwiek zarówno ekspert kliniczny jak i wytyczne wskazują na możliwość stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanym wskazaniu.

Koszt 3-miesięcznej terapii 1 pacjenta lekiem Carbaglu dla płatnika publicznego, obliczony wg ceny i dawkowania podanego we wniosku MZ, wyniesie około [REDACTED].

Liczebność populacji docelowej w ocenianym wskazaniu przyjęto na podstawie opinii eksperta na poziomie 4 chorych rocznie. Przy założeniu leczenia pacjentów przez 12 miesięcy, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją produktu leczniczego Carbaglu wyniosą około [REDACTED] rocznie. Należy mieć na uwadze, że powyższe oszacowania są niepewne ze względu na dawkowanie zależne od masy ciała pacjenta.

Jednocześnie warto wskazać, że tryb wnioskowania o dostępność do technologii lekowej oparty na ratunkowym dostępie do technologii lekowej, nie wydaje się być odpowiednim rozwiązaniem systemowym dla wnioskowanej technologii lekowej ze względu na konieczność stosowania terapii przez długi czas.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: acyduria metylomalonowa (ICD-10: E71.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA), ICD-10 E71.1, jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Należy do grupy wrodzonych wad metabolizmu aminokwasów i skutkuje zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu.

U dzieci objawy najczęściej pojawiają się już w pierwszych dniach życia dziecka, najpóźniej po kilku tygodniach życia. Zalicza się do nich: wymioty, odwodnienie, brak apetytu, brak przyrostu masy ciała, senność (zdarza się, że zapadają w śpiączkę), zwiotczenie ciała, drgawki. W przypadku długotrwałych powikłań obserwuje się: niepełnosprawność intelektualną, choroby nerek, zapalenie trzustki. Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci.

Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby.

Późne przypadki MMA mogą wystąpić w każdym wieku (okresie niemowlęcym, dzieciństwie lub nawet później) i mają bardzo zróżnicowany obraz kliniczny. Rokowania są ogólnie słabe, z wyjątkiem form MMA reagujących na witaminę B12 (głównie MMA cblA), które, jeśli zostaną zdiagnozowane i leczone w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania.

Alternatywne technologie medyczne

Z odnalezionych wytycznych wynika, iż technologiami medycznymi zalecanymi w leczeniu objawowej hiperamonemii, w tym przewlekłej hiperamonemii, u pacjentów ze zdiagnozowaną MMA są benzoesan sodu oraz kwas kargluminowy. W zakresie stowania w ocenianym wskazaniu fenylomaślanu sodu wytyczne nie były zgodne. Obecnie benzoesan sodu jest dostępny dla pacjentów w Polsce w ramach refundacji (lek recepturowy).

Uwzględniając odnalezione wytyczne, opinie ekspertów oraz charakter zlecenia (ratunkowy dostęp do technologii lekowej) wskazujący na wykorzystanie wszystkich możliwych technologii lekowych

finansowanych ze środków publicznych, jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Carbalgu zawiera substancję czynną kwas kargluminowy w postaci tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg.

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, a u szczurów znacznie skuteczniej chroni przed zatruciem amoniakiem niż N-acetyloglutaminian.

Lek Carbalgu jest zarejestrowany m. in. w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową.

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia (acyduria metylomalonowa) jest szersze niż wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Carbalgu.

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

W ramach analizy klinicznej do przeglądu włączono badania:

- Burlina 2016 – obserwacyjne badanie retrospektywne; interwencja: kwas kargluminowy (dawka początkowa: 50 mg/kg masy ciała na dobę); okres obserwacji: 7-16 miesięcy; okres leczenia: 3-5 miesięcy; liczba pacjentów: 8, w tym 4 z MMA;
- Valayannopoulos 2016 – wielośrodkowe badanie retrospektywne fazy IIIb; interwencja: kwas kargluminowy; okres obserwacji: ≤18 h od przyjęcia ostatniej dawki leku, maks. 15 dni; liczba pacjentów: 57, w tym 21 z MMA.

Badanie dodatkowo włączone do opracowania:

- Chakrapani 2018 – analiza post-hoc badań retrospektywnych m.in: Valayannopoulos 2016; interwencje: kwas kargluminowy w monoterapii (34 pacjentów), benzoesan sodu i/lub fenylomaślanem sodu (22 pacjentów), kwas kargluminowy w skojarzeniu z benzoesanem sodu i/lub fenylomaślanu sodu (27 pacjentów); liczba pacjentów: 83 z różnymi rodzajami acydurii;

Skuteczność

W żadnym z włączonych do przeglądu badań nie oceniano jakości życia pacjentów.

Burlina 2016

W badaniu oceniano liczbę dekompensacji metabolicznych, które wystąpiły u pacjentów 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii oraz po jej zakończeniu. W grupie pacjentów z acydurią metylomalonową (n=4) ich liczba w ciągu roku przed rozpoczęciem leczenia kształtowała się w zakresie 3-5 epizodów/osobę. Po zakończeniu terapii żaden z pacjentów nie doświadczył epizodu dekompensacji metabolicznej.

Pacjenci byli leczeni kwasem kargluminowym przez okres 3-5 miesięcy.

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z publikacji u 2 z 4 pacjentów z MMA stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia amoniaku w osoczu w porównaniu z wartościami początkowymi. U 2 pozostałych również odnotowano redukcję stężenia natomiast wyniki nie były istotne statystycznie.

Valayannopoulos 2016

Populacja z MMA

W odniesieniu do dekompensacji w badaniu raportowano 25 epizodów u 21 osób, w populacji w której oceniano skuteczność leczenia. Średni czas trwania epizodów wynosił 7,8 dnia (SD=6,0). Dwanaście (48%) epizodów było leczonych dodatkowo lekami obniżającymi poziom amoniaku (w tym benzoesanem sodu i fenylomaślanem sodu) oraz z zastosowaniem hemodializy/hemofiltracji przed lub podczas stosowania kwasu kargluminowego.

Terapia kwasem kargluminowym u pacjentów z MMA skutkowała obniżeniem średniego stężenia amoniaku w osoczu do wartości zbliżonych do poziomu normalizacji – 60 $\mu\text{mol/l}$ (w ciągu średnio 5,2 dni). Stężenie amoniaku utrzymywało się na podobnym poziomie przez dalszą część leczenia.

Średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu u pacjentów z MMA na końcu badania względem stanu początkowego wyniosła -229,2 $\mu\text{mol/l}$.

Populacja z innymi rodzajami acydurii

W całej badanej populacji, u której wystąpiła dekompensacja, początkowe objawy epizodów związane były z objawami klinicznymi tj. ze słabym odruchem ssania, wymiotami, hipotonią mięśniową, hiperwentylacją, ospałością, śpiączką i nawracającą kwasicą ketonową.

W badaniu odnotowano wzrost odsetka epizodów z prawidłowym stanem w zakresie:

- stanu neurologicznego – początek badania: 12%, koniec badania: 52%;
- stanu psychiatrycznego – początek badania: 70,8%, koniec badania: 87,5%;
- układu oddechowego – początek badania: 61,3%, koniec badania: 83,9%;
- stanu związanego z czynnością wątroby – początek badania: 75%, koniec badania: 84,4%.

Zgodnie z opisem autorów publikacji, najczęściej występującym objawem neurologicznym była senność, której częstość występowania zmniejszyła się z 68% na początku badania do 28% punkt końcowy badania zdefiniowany jako koniec leczenia (ostatni dostępny pomiar stężenia amoniaku wykonany podczas leczenia kwasem kargluminowym lub wykonany ≤ 18 godz. po ostatnim podaniu leku lub po 15 dniach leczenia).

Nie odnotowano zmian w zakresie stanu psychoruchowego, w ramach którego odsetek prawidłowych stanów podczas epizodów wynosił 64%.

Analiza przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów w badaniu również wskazała na znaczną redukcję średniego stężenia amoniaku w subpopulacjach pacjentów podzielonych ze względu na wiek oraz inne sposoby leczenia. Zmiana stężenia amoniaku była wyższa u pacjentów stosujących dodatkowe leczenie, jednak mogło to być związane z różnicami w wartościach początkowych. Początkowy poziom amoniaku u pacjentów stosujących dodatkowo hemodializę/hemofiltrację wynosił 506,5 $\mu\text{mol/l}$, a u pacjentów, którzy nie stosowali hemodializy/hemofiltracji 206 $\mu\text{mol/l}$, natomiast wartości końcowe wyniosły odpowiednio 31 $\mu\text{mol/l}$ i 55,5 $\mu\text{mol/l}$.

Chakrapani 2018

W badaniu raportowano łącznie 98 epizodów dekompensacji metabolicznej.

Liczba epizodów dekompensacji metabolicznej u pacjentów stosujących:

- kwas kargluminowy w monoterapii – 38;
- benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu – 33;
- leczenie skojarzone – 27 epizodów.

Mediana czasu trwania epizodu wyniosła:

- 6,0 dni w grupach stosujących terapię skojarzoną i kwas kargluminowy w monoterapii;
- 8,5 dnia w grupie stosującej benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu.

Wyniki badania wskazują, że kwas kargluminowy redukuje stężenie amoniaku w osoczu bardziej efektywnie niż tzw. wymiatacze (ang. scavengers) amoniaku (benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu). Jeszcze silniejszy efekt, niż w grupie otrzymującej kwas kargluminowy w monoterapii, uzyskano w przypadku zastosowania terapii skojarzonej. Ma to szczególne znaczenie w ciągu pierwszych godzin epizodu dekompensacji, aby ograniczyć możliwość wystąpienia potencjalnych komplikacji. Należy tu zaznaczyć, że w grupie leczenia skojarzonego wyjściowe stężenia amoniaku były wyższe niż w dwóch pozostałych grupach i bliższe zakresowi stężeń powiązanemu z występowaniem nieodwracalnych deficytów neurologicznych przy długotrwałej ekspozycji. Z tego powodu wysoka redukcja poziomu amoniaku w tej grupie może być bardziej istotna klinicznie.

Czas do osiągnięcia 50% redukcji stężenia amoniaku był krótszy w grupach pacjentów leczonych kwasem kargluminowym w monoterapii lub w skojarzeniu niż w grupie tzw. wymiataczy amoniaku w monoterapii.

Przed rozpoczęciem leczenia prawie wszystkie epizody dekompensacji były związane z objawami neurologicznymi (86% epizodów leczonych kwasem kargluminowym, 92% epizodów leczonych benzoesanem sodu i/lub fenylomaślanem sodu i 100% epizodów leczonych terapią skojarzoną). Pod koniec badania normalny stan neurologiczny raportowano w przypadku 50% epizodów leczonych kwasem kargluminowym, 36% epizodów leczonych benzoesanem sodu i/lub fenylomaślanem sodu i 45% epizodów leczonych terapią skojarzoną.

Bezpieczeństwo

W badaniu Burlina 2016 nie oceniano śmiertelności oraz bezpieczeństwa.

Valayannopoulos 2016

W badaniu pod względem bezpieczeństwa oceniano wszystkich 57 pacjentów, niezależnie od rodzaju acydurii.

Zgon stwierdzono u 7 (12,3%) pacjentów. Pacjenci ci zmarli z powodu typowych powikłań związanych z epizodem dekompensacji tj. wstrząs kardiogeny, niewydolność wielonarządowa, zaburzenia metaboliczne i zatrzymanie oddychania. Zgodnie z opinią badaczy zgony nie były związane ze stosowaniem leku, poza jednym zgonem pacjenta, który miał objawy neurologiczne przed rozpoczęciem terapii (tj. słaby odruch ssania, hipotonia mięśniowa, letarg i senność) i zmarł z powodu uszkodzeń neurologicznych 6 dni po przerwaniu leczenia kwasem kargluminowym. Zdaniem autorów publikacji zgon ten prawdopodobnie nie był związany z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane raportowano u 25 (43,9%) pacjentów (łącznie 74 zdarzeń), z czego u 9 (15,8%) pacjentów zdarzenia uznano za związane z lekiem.

Poważne zdarzenia niepożądane raportowano u 13 (22,8%) pacjentów (łącznie 23 zdarzeń).

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 13 (22,8%) pacjentów (łącznie 22 zdarzeń), z czego u 5 (12,3 %) pacjentów zdarzenia uznano za związane z lekiem.

Chakrapani 2018

W badaniu odnotowano trzy śmiertelne zdarzenia niepożądane w grupie kwasu kargluminowego, 13 śmiertelnych zdarzeń niepożądanych w grupie benzoesanu sodu i/lub fenylomaślanu sodu oraz sześć śmiertelnych zdarzeń niepożądanych w grupie leczenia skojarzonego.

W badaniu raportowano mniej zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie terapii skojarzonej (n=21) w porównaniu z grupą kwasu kargluminowego (n=61) oraz benzoesu sodu i/lub fenylomaślanu sodu (n=97).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Carbaglu nie odnotowano działań niepożądanych dla kwasu kargluminowego w kwasicy organicznej, które występują z częstością bardzo często lub często. Do działań niepożądanych występujących niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) należą:

- bradykardia, biegunka, wymioty, gorączka;

Do działań o nieznanym częstości występowania należy wysypka.

Monitorowanie 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.

Zalecenia dietetyczne

W przypadku złej tolerancji białka może być wskazane ograniczenie jego podaży oraz suplementacja argininy.

WHO (Światowa Organizacja Zdrowia, ang. World Health Organization)

W bazie VigiBase najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dla leku Carbaglu były: urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (25) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (23).

EMA (Europejska Agencja Leków, ang. European Medicines Agency)

W wydanej 19 listopada 2015 r. ocenie raportu bezpieczeństwa leku Carbaglu zdecydowano o wyraźnym zaznaczeniu w ulotce dla pacjenta i w ChPL informacji, że produkt jest przeznaczony wyłącznie do stosowania doustnego z uwagi na możliwość złej interpretacji wzmianki o podaniu przy użyciu strzykawki.

Nie odnaleziono natomiast komunikatów bezpieczeństwa na temat produktu leczniczego Carbaglu na stronach internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) oraz FDA (Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy mają wpływ następujące kwestie:

- nie odnaleziono badań wysokiej jakości (randomizowane badania kliniczne, badania prospektywne z grupą kontrolną) dot. ocenianej technologii medycznej. Odnaleziono badania charakteryzujące się niską jakością (brak grupy kontrolnej, retrospektywny charakter badania), co ogranicza wiarygodność wniosków wysnuwanych na podstawie przedstawionych wyników;
- żadne z włączonych do przeglądu badań nie oceniało jakości życia pacjentów ani wpływu na przeżycie, co ma istotne znaczenie w kontekście następstw choroby (wysoka śmiertelność, istotne zaburzenia o charakterze wieloukładowym). Ponadto krótki okres obserwacji w odnalezionych badaniach znacząco utrudnia wnioskowanie o długookresowej efektywności leczenia kwasem kargluminowym – w badaniu Valayannopoulos 2016 wynosił on maksymalnie 15 dni, w badaniu Burlina 2016 natomiast 7-16 miesięcy, jednak nie wiadomo czy maksymalny okres dotyczył pacjentów z MMA.

Ponadto na niepewność analizy wpływają:

- w badaniach wzięła udział mała grupa pacjentów z MMA (w badaniu Burlina 2016 – 4 pacjentów, a w badaniu Valayannopoulos 2016 – 21 pacjentów), co wynika z tego, że acyduria metylomalonowa jest chorobą rzadką;
- u części pacjentów konieczne było zastosowanie leczenia wspomagającego (np. leków zmniejszających poziom amoniaku w osoczu amoniaku czy hemodializy/hemofiltracji), co utrudnia jednoznaczną ocenę skuteczności zastosowanej interwencji;
- brak analizy statystycznej dla wszystkich badanych parametrów (m.in. brak wartości odchylenia standardowego).

Efektywność technologii alternatywnych

Nie oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania BSC.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) Europejskiej Agencji Leków uznał, że produkt leczniczy Carbaglu był skuteczny w redukcji stężenia amoniaku we krwi do normalnych poziomów i zdecydował, że korzyści związane ze stosowaniem leku Carbaglu są większe niż ryzyko z nim związane.

Ocena konkurencyjności cenowej

Trzymiesięczna terapia wg informacji zawartych we wniosku MZ obejmuje podanie 182 tabletek po 200 mg w ciągu 3 miesięcy terapii.

Koszt 3-miesięcznej terapii 1 pacjenta lekiem Carbaglu dla płatnika publicznego, obliczony wg ceny podanej we wniosku MZ, wyniesie [REDAKTOWANE], natomiast koszt rocznej terapii brutto wyniesie [REDAKTOWANE].

Należy jednak zaznaczyć, że w rzeczywistości o dawce leku decyduje lekarz m.in. na podstawie masy ciała pacjenta.

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

Liczba pacjentów z MMA w Polsce według informacji pochodzących od eksperta wynosi 4 osoby.

Roczny koszt leczenia populacji docelowej lekiem Carbaglu oszacowano na [REDAKTOWANE] przy założeniu, że pacjenci będą leczeni nieprzerwanie przez 12 miesięcy.

Należy mieć jednak na uwadze niepewności związane z dawkowaniem, które mogą znacząco wpłynąć na ostateczne kwoty.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne odnoszące się do praktyki klinicznej:

- Baumgartner 2014– międzynarodowe;
- BIMDG (British Inherited Metabolic Disease Group) 2008 – Wielka Brytania;
- EMID (ang. European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases) 2014 – europejskie.

Dekompensacji metabolicznej towarzyszy hiperamonemia, przy której rekomendowane jest podanie tzw. wymiataczy amoniaku (benzoesu sodu, fenylomaślanu sodu, octanu fenylu) lub rozważenie podania kwasu kargluminowego. Autorzy wytycznych Baumgartner 2014 zwrócili uwagę, że do stosowania fenolomaślanu sodu oraz octanu fenylu powinno się podchodzić z dużą ostrożnością ze względu na ryzyko dalszego zmniejszania poziomu glutaminy. Jeżeli nie jest możliwe ustabilizowanie poziomu amoniaku we krwi konieczne jest rozpoczęcie dializowania.

Brytyjskie wytyczne BIMDG 2008 zalecają podanie kwasu kargluminowego jedynie w przypadku dzieci, natomiast nie wspominają o podawaniu go w wytycznych dotyczących dorosłych pacjentów. W wytycznych Baumgartner 2014 podkreślono również, że nie ma jeszcze dowodów na długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo tego leku w acydurii metylomalonowej. Autorzy tych wytycznych jako lek stosowany w długoterminowym leczeniu MMA wymieniają benzoesan sodu.

Po ustabilizowaniu stanu pacjenta konieczne jest prowadzenie przez niego ścisłej diety do końca życia i systematyczne kontrolowanie poziomu amoniaku. Dieta polega na minimalizacji spożycia białka naturalnego, włączenie mieszanek zawierających suplement białka pozbawiony aminokwasów rozgałęzionych (waliny, izoleucyny), metioniny i treoniny oraz suplementacja karnityną.

U pacjentów, u których stan kliniczny jest trudny do ustabilizowania za pomocą leczenia dietetycznego/farmakologicznego, należy rozważyć transplantację wątroby lub nerek.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.10.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4938.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) tabletki a 200 mg we wskazaniu: acyduria metylomalonowa (ICD10: E71.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 308/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: acyduria metylomalonowa (ICD-10: E71.1) oraz opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Nr: OT.422.45.2018 Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: acyduria metylomalonowa (ICD-10: E71.1).