

Opinia nr 49/2018

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 propionowa (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 propionowa (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 [REDAKTOWANE].

Liczebność populacji docelowej w ocenianym wskazaniu przyjęto na podstawie opinii eksperta na poziomie 10 chorych rocznie. Przy założeniu leczenia pacjentów przez 12 miesięcy, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją produktu leczniczego Carbaglu wyniosą około [REDAKTOWANE] 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 propionowa (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 propionowa (PA) jest chorobą genetyczną powodującą niedobór aktywności karboksylazy propionilo-koenzymu A, który niezbędny jest do przemiany m.in. niektórych aminokwasów i cholesterolu.

Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii. Jednym z najcięższych zdarzeń jest hiperamonemia. U większości pacjentów, którzy osiągają dłuższy czas przeżycia występują upośledzenie rozwoju różnego stopnia i powikłania neurologiczne. Do innych powikłań acydurii propionowej należą neuropatia wzrokowa, kardiomiopatia, zespół wydłużonego QT, zapalenie trzustki, zapalenie skóry oraz zaburzenia immunologiczne.

Częstość występowania choroby na świecie jest szacowana na 1 przypadek na 100 000 żywych urodzeń. Chorobowość wynosi 1-9 na 1 000 000 osób.

Śmiertelność chorych na acydurię propionową w długim okresie czasu pozostaje wysoka, szczególnie wśród pacjentów cierpiących na postać ciężką. Rozpoczęcia detoksyfikacji amoniaku nie można opóźniać, gdyż hiperamonemia jest stanem zagrażającym życiu.

Alternatywne technologie medyczne

Z odnalezionych wytycznych wynika, iż technologiami medycznymi zalecanymi w leczeniu objawowej hiperamonemii, w tym przewlekłej hiperamonemii, u pacjentów ze zdiagnozowaną PA są benzoesan sodu oraz kwas kargluminowy. W zakresie stosowania w ocenianym wskazaniu fenyloalaninu 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 Carbaglu 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 w leczeniu hiperamonemii spowodowanej m.in. kwasicą propionową.

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

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; liczba pacjentów: 8, w tym 4 z PA;
- 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 16 z PA.

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 trakcie roku poprzedzającego rozpoczęcie ciągłego leczenia kwasem kargluminowym chorzy z acydurią propionową (PA; N=4) doświadczyli co najmniej 3 epizodów dekompensacji (od 3 do 11), a jeden z pacjentów wymagał hospitalizacji.

Podczas leczenia kwasem kargluminowym liczba epizodów dekompensacji była mniejsza (od 1 do 5) i żaden epizod nie wymagał hospitalizacji.

Podczas trwania badania u pacjentów z PA raportowano wzrost spożycia naturalnego białka o 20-50% oraz wzrost masy ciała średnio o 2,7 kg (zakres 0-6,5 kg). Zdaniem autorów publikacji było to częściowo spowodowane zmniejszeniem częstości występowania epizodów dekompensacji i poprawą apetytu.

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z publikacji u 3 z 4 pacjentów z PA stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia amoniaku w osoczu w porównaniu z wartościami początkowymi. Wartości odczytane z wykresu wskazują na redukcję u poszczególnych pacjentów o: ok. 165 μmol/l,

ok. 55 $\mu\text{mol/l}$ oraz ok. 60 $\mu\text{mol/l}$. U 1 pacjenta poziom amoniaku w osoczu nieznacznie wzrósł (o ok. 5 $\mu\text{mol/l}$).

Valayannopoulos 2016

Populacja z PA

W odniesieniu do dekompensacji w badaniu raportowano 19 epizodów u 16 pacjentów z PA z populacji, w której oceniano skuteczność leczenia. Średni czas trwania epizodów wynosił 9,8 dnia (SD=10,5). Dziewięć (47%) epizodów było leczonych dodatkowo lekami obniżającymi poziom amoniaku (w tym benzoesaniem sodu i fenylomaślanem sodu) oraz z zastosowaniem hemodializy/hemofiltracji przed lub podczas stosowania kwasu kargluminowego.

Terapia kwasem kargluminowym u pacjentów z PA skutkowała szybkim obniżeniem średniego stężenia amoniaku w osoczu do wartości zbliżonych do poziomu normalizacji – 60 $\mu\text{mol/l}$ (w ciągu pierwszych 3 dni). Stężenie amoniaku utrzymywało się na podobnym poziomie przez dalszą część leczenia. Ostatni dostępny pomiar wskazywał na średni poziom amoniaku wynoszący $47,8 \pm 20,4 \mu\text{mol/l}$.

Mediana czasu do osiągnięcia normalizacji poziomu amoniaku ($\leq 60 \mu\text{mol/l}$) u pacjentów z PA wyniosła 36 godzin.

Średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu u pacjentów z PA na końcu badania względem stanu początkowego wyniosła -307,3 $\mu\text{mol/l}$.

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 zdarzenia), z czego u 9 (15,8%) pacjentów zdarzenia uznano za związane z lekiem.

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

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 13 (22,8%) pacjentów (łącznie 22 zdarzenia), 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 benzoesu 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 występujących 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

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). Szczegóły przeszukiwania bazy VigiBase przedstawiono poniżej.

EMA

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 URPL (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 ze strony układu neurologicznego i krwionośnego). 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 PA.

Ponadto na niepewność analizy wpływają aspekty takie jak:

- udział małej grupy pacjentów z PA w badaniach (w badaniu Burlina 2016 – 4 pacjentów, a w badaniu Valayannopoulos 2016 – 16 pacjentów), co wynika z tego, że acyduria propionowa jest chorobą rzadką, jednakże znacząco ogranicza możliwość uogólniania wniosków;
- zastosowanie leczenia wspomagającego u części pacjentów (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 skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania BSC.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii produktem leczniczym Carbaglu wydana m.in. we wskazaniu „hiperamonemia spowodowana kwasicą propionową” została oceniona pozytywnie przez Europejską Agencję Leków (EMA).

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 540 tabletek po 200 mg.

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 PA w Polsce według opinii eksperta, uwzględnionej w ramach raportu OT.4311.18.2018 dotyczącego L-Carnitine Crystalline, wynosi 10 osób.

Roczny koszt leczenia populacji docelowej lekiem Carbaglu oszacowano [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 4 wytyczne odnoszące się do praktyki klinicznej:

- Baumgartner 2014– międzynarodowe;
- NIH (National Institute of Health) 2012 – europejskie;
- Reid Sutton 2012 – międzynarodowe;
- EMID (ang. European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases) 2014 – europejskie.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje prezentujące wytyczne leczenia acydurii propionowej. W niektórych wytycznych zamiast nazwy kwas kargluminowy stosowana była nazwa karbamylglutaminian lub N-karbamylglutaminian. Stosowane nazwy są synonimami.

Wytyczne wskazują, iż hiperamonemia jest jednym z najcięższych, zagrażających życiu zdarzeń występujących w przebiegu PA oraz że detoksyfikacji amoniaku nie można opóźnić. W leczeniu ostrej hiperamonemii zalecane są leki wychytujące azot, w tym: benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, fenyllooctan sodu i kwas kargluminowy (czasem wymagane stosowanie kilku leków jednocześnie). Jednakże wytyczne NIH z 2012 roku wskazują, iż w przypadku potwierdzenia rozpoznania PA można przerwać stosowanie benzoesanu sodu/fenylomaślanu sodu a terapią z wyboru jest kwas kargluminowy i hemodializa/filtracja. Ponadto wytyczne Reid Sutton 2012 wskazują, iż nie ma dowodów na poparcie roli benzoesanu sodu w leczeniu ostrej hiperamonemii, natomiast istnieją dowody wskazujące na przydatność kwasu kargluminowego.

W wytycznych Baumgartner 2014 wskazano, że u pacjentów ze zdiagnozowaną PA oraz z objawową hiperamonemią, gdy poziom amoniaku we krwi wynosi od 100 do 250 $\mu\text{mol/l}$ (u noworodków od 150 do 250 $\mu\text{mol/l}$), zaleca się rozpoczęcie leczenia benzoesanem sodu oraz rozważenie leczenia kwasem kargluminowym.

W 3 z 4 odnalezionych publikacji odniesiono się do leczenia długoterminowego hiperamonemii w przebiegu PA. W publikacji Baumgartner 2014 oraz w wytycznych EMID wskazano, iż zalecanym lekiem jest benzoesan sodu. Natomiast w publikacji Reid Sutton 2012 podano, iż nie ma dowodów poparcie roli benzoesanu sodu w leczeniu przewlekłej hiperamonemii, jednakże można rozważyć jego stosowanie w przypadkach trudnych do kontrolowania. Ponadto zaznaczono, iż brak jest dowodów na stosowanie kwasu kargluminowego w przewlekłej hiperamonemii, jednakże trwające badania wskazują na jego użyteczność w leczeniu przewlekłej hiperamonemii związanej z PA. W tym samym dokumencie podano również, iż fenylomaślan i koniugaty glicerol-fenylomaślan nie zostały ocenione w leczeniu hiperamonemii w przebiegu PA.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.11.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4942.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) tabletki a 200 mg we wskazaniu: acyduria propionowa (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 Opinia Rady Przejrzystości nr 307/2018 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 propionowa (ICD-10 E71.1) oraz opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Nr: OT.422.46.2018 Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: acyduria propionowa (ICD-10: E71.1).