



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 92/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: niedobór syntazy N-acetyloglutaminowej (ICD10: E72.2)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg, 60 tabletek, kod EAN 05909990213894, we wskazaniu: niedobór syntazy N-acetyloglutaminowej (ICD-10: E72.2).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Pacjenci cierpiący na niedobór syntazy N-acetyloglutaminowej (NAGS) posiadają defekt w genie regulującym wytwarzanie NAGS, co skutkuje mniejszą ilością lub aktywnością tego enzymu w organizmie. NAGSD może prowadzić do niewydolności wątroby, obrzęku mózgu, niepełnosprawności intelektualnej i zgonu. Deficyt enzymu skutkuje hiperamonemią, prowadząca do ciężkiego, nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, w skrajnych przypadkach do śpiączki i zgonu. U chorych mogą pojawić się drgawki, opóźniony rozwój psychoruchowy, zaburzenia napięcia mięśniowego, zaburzenia czucia powierzchownego i głębokiego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu włączonych zostało 6 publikacji typu case-study opisujących łącznie 8 przypadków wystąpienia niedoboru syntazy N-acetyloglutaminowej, leczonych m.in. kwasem kargluminowym, są to badania opisowe w rodzaju IVD – opis przypadku.

Ze względu na fakt, że NAGSD stanowi chorobę bardzo rzadką, brak dostępnych badań klinicznych jest zrozumiałą.

Wszystkie opisy przypadków klinicznych jednomyślnie sugerują pozytywny efekt kwasu kargluminowego w zmniejszeniu i normalizacji poziomu amoniaku w surowicy. Nie można jednak wykluczyć, że włączone opisy przypadków klinicznych mogą być obarczone błędem publikacji.



Bezpieczeństwo stosowania

W żadnej z prac nie podano informacji o wystąpieniu bądź niewystąpieniu zdarzeń niepożądanych.

Działania niepożądane wg ChPL Carbaglu w NAGS to zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie potliwości i wysypka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji ds. Leków uznał, że preparat Carbaglu jest skuteczny w obniżaniu poziomu amoniaku we krwi do normalnego stężenia, i stwierdził, że korzyści ze stosowania preparatu Carbaglu przewyższają ryzyko. Komitet zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu Carbaglu do obrotu.

Zgodnie z opiniami ekspertów odnośnie do relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii „brak [jest] danych o działaniu niepożądanym”, a „Kwas kargluminowy jest bardzo dobrze tolerowany przez pacjentów i wydaje się nie mieć żadnych istotnych działań niepożądanych. Aktywując enzym CPS1 przywraca on prawidłową funkcję cyklu mocznikowego, umożliwiając skuteczną eliminację amoniaku. U pacjentów z deficytem [NAGS] może być stosowany w monoterapii. Pozwala na poprawę stanu zdrowia chorych/zatrzymanie postępu choroby i powrót do zwykłej diety bez ograniczeń białka. Korzyści zdrowotne zdecydowanie przewyższają ryzyko stosowania powyższego leku.”

Wniosek został złożony dla pierwszego w Polsce dziecka z potwierdzonym za pomocą badań genetycznych niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAG), u którego występuje przełom hiperamonemiczny niedający się opanować za pomocą standardowego leczenia (w tym benzoesanem sodu). W rozmowie potwierdzono, że jest to przypadek pierwotnego niedoboru NAG, skutkujący wystąpieniem hiperamonemii (zatem jest to wskazanie zarejestrowane dla leku Carbaglu).

Konkurencyjność cenowa

Produkt leczniczy Carbaglu nie jest finansowany ze środków publicznych. Oprócz leku Carbaglu, zarejestrowany „w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej” w procedurze centralnej jest produkt leczniczy Ucedane (data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2017).

Ucedane pomimo centralnej rejestracji prawdopodobnie nie jest dostępny w Polsce. Jako lek nierefundowany mógłby być zatem udostępniony po wniesieniu opłaty ryczałtowej pacjentowi jedynie w ramach importu docelowego (art. 39 ust. 1 Ustawy o refundacji). Przy czym nie jest pewne, czy taki wniosek o refundację uzyskałby zgodę Ministra Zdrowia (w tym

pozytywną rekomendację Prezesa Agencji), a dodatkowo należy brać pod uwagę czas oczekiwania na wydanie decyzji administracyjnej.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt 1 opakowania produktu leczniczego Carbaglu wynosi [REDACTED] brutto, natomiast koszt 3-miesięcznej terapii [REDACTED].

Prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosi w zależności od przyjętych założeń od [REDACTED] do [REDACTED] netto lub od [REDACTED] do [REDACTED] brutto (według opinii eksperta obecnie w Polsce jest 2 pacjentów, którzy przyjmowałiby oceniany lek przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych).

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wytyczne europejskie EIMD 2014 rekomendują stosowanie dializ, jeśli nie odnotowano odpowiedzi w ciągu 4 godzin od objęcia pacjenta opieką medyczną. Metodą z wyboru w przypadku detoksykacji amoniaku jest hemodiafiltracja. Ponadto zalecana jest podaż dużych dawek glukozy i lipidów (o ile wykluczono zaburzenia w utlenianiu kwasów tłuszczowych) celem inicjowania i utrzymania anabolizmu. W leczeniu długoterminowym wytyczne EIMD 2014 zalecają ograniczenie podaży białka, suplementację aminokwasów niezbędnych, stosowanie wymiataczy azotu (benzoesan sodu i fenylomaślan sodu), ewentualną suplementację l-argininą i stosowanie kwasu kargluminowego. Wytyczne wymieniają też przeszczepienie wątroby, jako jedyną skuteczną interwencję, która umożliwi pacjentowi stosowanie normalnej diety i uchroni przed terapią alternatywną.

Wytyczne europejskie Haberle 2011/2012 wskazują na możliwość zastosowania diety, podaży l-argininy (po wykluczeniu hiperargininemii), cytruliny (która może być stosowana w mitochondrialnych UCD), stosowania wymiataczy azotu (benzoesan i fenylomaślan sodu), kwasu kargluminowego, suplementacji składników odżywczych (aminokwasy niezbędne, witaminy, minerały, pierwiastki śladowe), zaś w przypadkach ostrej hiperamonemii – rozpoczęcia hemo(dia)filtracji.

Przedstawione rekomendacje 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 nieznanym etiologii. W przypadku rozpoznania ostrej hiperamonemii bardzo istotne jest niezwłoczne rozpoczęcie terapii, jeszcze przed postawieniem szczegółowej diagnozy.

Jako potencjalne komparatory dla ocenianej technologii rozważano tzw. wymiatacze amoniaku (benzoesan sodu / fenylomaślan sodu / fenyllooctan sodu), l-argininę, cytrulinę oraz dializowanie lub przeszczepienie wątroby. Nie uwzględniono diety niskobiałkowej, która jest stosowana niezależnie od przyjmowania ocenianej technologii

Zgodnie z art. 47d ust 1 i 47e ust 1 pkt 10 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych lub brak jest możliwości ich zastosowania. Ze względu na powyższe w ramach niniejszej analizy jako komparator dla kwasu kargluminowego w ocenianym wskazaniu przyjęto brak aktywnego leczenia. W rzeczywistości pacjenci będą przyjmować najlepsze leczenie wspomagające (BSC; ang. best supportive care) obejmujące terapie, które stosuje się również u pacjentów leczonych kwasem kargluminowym. Wybór BSC jako technologii alternatywnej do ocenianej potwierdzili też eksperci kliniczni.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.30.2019 „Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2)”. Data ukończenia: 11 kwiecień 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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