



Opinia nr 34/2019

z dnia 18 kwietnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu:

niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2)

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: niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne publikacje naukowe oraz niezaspokojone potrzeby medyczne populacji docelowej, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2).

W ramach oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa wykonano wyszukiwanie aktualizujące w stosunku do przeglądu wykonanego w 2015 roku na potrzeby oceny produktu Carbaglu w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu. Aktualnie odnalezione doniesienia naukowe, podobnie jak w przeglądzie z 2015 roku, stanowią opisy przypadków. Ze wszystkich publikacji wynika, że kwas kargluminowy może być skuteczny w normalizacji poziomu amoniaku. W związku z faktem, że powyższy wniosek pochodzi z doniesień o charakterze opisów przypadków, jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności terapii nadal jest ograniczone. Należy jednak mieć na uwadze ultra rzadką częstość występowania choroby, co w znacznym stopniu ogranicza możliwość zaprojektowania badań obejmujących większą liczebność populacji, które umożliwiłyby opracowanie wyników pod kątem statystycznym. Niemniej jednak pacjenci w badaniach stosowali także inne leki, tym samym trudno stwierdzić w jakim stopniu pozytywny efekt kliniczny determinowany jest przez zastosowanie kwasu kargluminowego.

Nie odnaleziono publikacji odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii, zatem ocenę oparto na Charakterystyce Produktu Leczniczego Carbaglu, z której



wynika, że jedynym częstym działaniem niepożądanym w populacji z niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej jest potliwość. Ponadto w opracowaniu Agencji z 2015 roku zawarto dane pochodzące z dokumentu amerykańskiej agencji *Food and Drug Administration (FDA)*, z którego wynika, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi niezależnie od przyczyny są: bóle brzucha, wymioty i zapalenie migdałków oraz, że większość działań niepożądanych było związanych z zaburzeniami jelitowymi oraz zakażeniami pasożytniczymi.

Wytyczne kliniczne wskazują, że kwas kargluminowy jest lekiem pierwszej linii w terapii NAGSD. Eksperci kliniczni potwierdzają konieczność zastosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2) 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

Niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGSD, ang. *N-Acetylglutamate synthase deficiency*) spowodowany jest defektem genu regulującego wytwarzanie NAGS, co skutkuje mniejszą ilością lub aktywnością tego enzymu w organizmie. Syntaza N-acetyloglutaminianowa (NAGS, ang. *N-Acetylglutamate synthase*) katalizuje reakcję, w wyniku której powstaje N-acetyloglutaminian (NAG, ang. *N-Acetylglutamate*).

Biochemiczny efekt niedoboru NAGS to niezdolność do utworzenia prawidłowej formy NAG, co skutkuje brakiem aktywacji syntazy karbamoilofosforanowej odpowiedzialnej za katalizę reakcji rozpoczynającej cykl kwasu moczowego.

Kliniczne objawy niedoboru NAGS pojawiają się w momencie, gdy amoniak nie może zostać przekształcony w fosforan karbonylu i dochodzi do przerwania cyklu moczowego. To prowadzi do akumulacji alaniny i glutaminy, a ostatecznie amoniaku (hiperamonemia).

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu $>50 \mu\text{mol/l}$ ($>100 \mu\text{mol/l}$ u noworodków). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły. Choroba objawia się hipotonią, napadami padaczkowymi, wymiotami i zmianami neurologicznymi (włączając w to stupor). Może, poprzez inhibicję sekrecji insuliny, mieć również efekt diabetogeny.

Wyróżniane są wczesna oraz późna postać choroby. Wczesna choroba objawia się u noworodków. Postać późna występuje rzadziej niż wczesna.

Częstość występowania zaburzeń cyklu moczowego szacuje się na 1:35 000. Występowanie niedoboru NAGS w Unii Europejskiej szacuje się na 0,00125 / 10 000 osób.

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 może wystąpić u pacjentów w każdym wieku po okresie noworodkowym. Ryzyko przedwczesnej śmierci może wynosić 45%, w zależności od bazowego defektu.

Prognozy dotyczące rokowań dla pacjentów z NAGS nie zostały dotąd jednoznacznie określone ze względu na bardzo niskie rozpowszechnienie choroby. Zgodnie z przekazanymi opiniami ekspertów rokowanie w przypadku respektowania zaleceń jest dobre.

Alternatywne technologie medyczne

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 m. in. w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej.

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia (niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej) jest szersze niż wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Carbaglu, które dotyczy bezpośrednio efektu niedoboru NAGS w postaci hiperamonemii.

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

W ramach oceny skuteczności zostały przedstawione dowody naukowe opublikowane po 2015 roku. Związane jest to z faktem, że w 2015 roku wykonano przegląd systematyczny w ramach analizy weryfikacyjnej nr AOTMiT-OT-4350-28/2015 dotyczącej zastosowania leku Carbaglu w zbliżonym wskazaniu. Podobnie jak w przypadku wspomnianej analizy weryfikacyjnej, nie odnaleziono publikacji będących dowodami naukowymi wyższej jakości niż serie/opisy przypadków. Zaaktualizowany przegląd dowodów uwzględnia dodatkowo 6 publikacji typu *case-study* odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii:

- Williams 2018 – publikacja opisująca 3 przypadki: jedną dziewczynkę w wieku 3 lat i 9 miesięcy oraz dwie w wieku poniżej 6 lat;
- Van de Logt 2016 – publikacja opisująca przypadek kobiety w wieku 59 lat;
- Reigstad 2017 – publikacja opisująca przypadek dziewczynki w wieku poniżej 1 roku życia;
- Kim 2015 – publikacja opisująca przypadek chłopca w wieku poniżej 1 roku życia, pacjent był pod obserwacją do 9 r.ż.;
- Cavichi 2018 – publikacja opisująca przypadek kobiety w wieku 52 lat;
- Al Kaabi 2016 – publikacja opisująca przypadek dziewczynki w wieku poniżej 1 roku życia.

We wszystkich przypadkach pacjenci mieli zdiagnozowany niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej oraz otrzymywali kwas kargluminowy. Wśród pacjentów opisanych w ramach przypadków, parametrami badanymi po podaniu kargluminowego był poziom amoniaku oraz objawy kliniczne.

Skuteczność

W żadnej z publikacji nie zawarto informacji o zgonie pacjenta.

Williams 2018

U pierwszego pacjenta nastąpiła normalizacja poziomu amoniaku (poziom amoniaku przed podaniem kwasu kargluminowego: 194 $\mu\text{mol/l}$) oraz normalizacja hiperamonemii z szybką odpowiedzią po podaniu kwasu kargluminowego. Występowały nawroty hiperamonemii gdy kwas kargluminowy nie był stosowany.

U drugiego pacjenta poziom amoniaku unormalizował się (poziom amoniaku przed podaniem kwasu kargluminowego: 236 $\mu\text{mol/l}$) i dziecko powróciło do swojej normalnej aktywności. Przy kontynuacji leczenia nie obserwowano żadnych manifestacji klinicznych (nawet podczas epizodów gorączki), poprawę apetytu, w tym tolerancję na białko z diety, prawidłowy rozwój neurologiczny. Nie nastąpił nawrót hiperamonemii.

U trzeciego pacjenta nastąpiła normalizacja parametrów biochemicznych (poziom amoniaku przed podaniem kwasu kargluminowego: 85 $\mu\text{mol/l}$) oraz wzrost apetytu. Brak jest informacji o nawrocie hiperamonemii.

Van de Logt 2016

U pacjenta odnotowano obniżenie poziomu amoniaku do 26 μM (poziom amoniaku przed podaniem kwasu kargluminowego: 80 μM). Nastąpił nawrót hiperamonemii.

Reigstad 2017

Po początkowym wzroście poziomu amoniaku do 2455 $\mu\text{mol/l}$ (z poziomu amoniaku 2235 $\mu\text{mol/l}$), po 3 godzinie został obniżony do 1746 $\mu\text{mol/l}$, a następnie po 16 godzinach do 36 $\mu\text{mol/l}$ (prawidłowa wartość). Po 7 dniach od wybudzenia dziecka nastąpiła częściowa martwica jelita grubego. Stopniowo zmniejszono podaż leków obniżających poziom amoniaku i wypisano dziecko w 5 tygodniu życia. Po wypisie pacjentkę dalej leczono kwasem kargluminowym. W 7 miesiącu życia dziecko rozwijało się prawidłowo. Nie nastąpił nawrót hiperamonemii.

Kim 2015

U pacjenta odnotowano hiperamonemię w 1 r.ż. (800 $\mu\text{mol/l}$), w 2 r.ż. częste epizody oraz nawracające epizody co 3-4 miesiące po 2 r.ż. (od 112 do 357 $\mu\text{mol/l}$). W 8 r.ż. pacjent zaczął przyjmować kwas kargluminowy. W czasie pierwszych 4 mies. terapii nie odnotowano występowania epizodów hiperamonemii i zwiększono podaż białka w diecie. Po roku terapii (w wieku 9 lat) poziom amoniaku był prawidłowy, zwiększyła się masa ciała i wzrost pacjenta. Po zmniejszeniu dawki kwasu kargluminowego kryzysy metaboliczne nie wystąpiły w czasie następnych 5 mies.

Cavichi 2018

Poziom amoniaku u pacjentki przy przyjęciu do szpitala wynosił 45 $\mu\text{mol/l}$ i szybko wzrósł do 330 $\mu\text{mol/l}$. Po stopniowej dyskontynuacji podaży benzoesu sodu i L-argininy nie odnotowano dalszych epizodów zaburzeń świadomości i bólów głowy. Po 6 mies. stosowania kwasu kargluminowego odnotowano normalizację poziomu amoniaku i aminokwasów.

Al Kaabi 2016

U pacjenta odnotowano niechęć do jedzenia, obniżoną aktywność, letarg, tachypnoe, drgawki, wysoki poziom amoniaku (387 μM , następnie 809 μM i 1194 μM), zasadowicę oddechową, hipotonię, podwyższony poziom glutaminy i glicyny, niewykrywalny poziom cytruliny.

Po otrzymaniu kwasu kargluminowego odnotowano normalizację poziomu amoniaku, poprawę świadomości i aktywności. Stopniowo zwiększono ilość białka w diecie oraz zaprzestano wykonywanie dializ i podawania insuliny. Następnie zaprzestano podawania kwasu kargluminowego (przy dalszej

podażą cytruliny, benzoesu sodu i ograniczenia białka w diecie), co pozwoliło na utrzymanie prawidłowego poziomu amoniaku.

Po wypisie ze szpitala rodzice zgłaszali problemy z karmieniem dziecka, zmniejszoną aktywność (poziom amoniaku 571 μM). Ponownie rozpoczęto podawanie kwasu kargluminowego, co unormowało poziom amoniaku w ciągu 8 godz., dziecko odzyskało prawidłową aktywność.

Bezpieczeństwo

Nie zidentyfikowano nowych publikacji odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanym wskazaniu.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Carbaglu nie odnotowano działań niepożądanych dla kwasu kargluminowego w kwasicy organicznej, które występują bardzo często. Do działań niepożądanych występujących:

- często należy zwiększenie potliwości;
- niezbyt często należy zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Do działań o nieznanym częstości występowania należy wysypka.

W ramach ostrzeżeń w ChPL zawarto informację dot. konieczności monitorowania efektów leczenia. Wskazano, że 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.

Ponadto zawarto w ChPL zalecenia dietetyczne, wskazujące, że 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 ang. *Food and Drug Administration*).

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że odnaleziono jedynie opisy przypadków odnoszących się do zastosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanym wskazaniu zatem nie ma możliwości wyciągnięcia jednoznacznego wniosku o jego skuteczności. Ponadto nie można wykluczyć, że włączone opisy przypadków klinicznych mogą być obciążone błędem publikacji („publication bias”). Należy jednak mieć na uwadze, że brak wysokiej jakości dowodów naukowych jest związany z rzadkim charakterem choroby.

Dodatkowym ograniczeniem włączonych publikacji jest fakt, że w większości z opisanych przypadków, pacjenci oprócz wnioskowanej technologii lekowej, otrzymywali inne leki w celu obniżenia poziomu

amoniaku, a ponadto schematy otrzymywanych leków mogły się znacząco od siebie różnić, co także mogło mieć wpływ na ostateczny wynik terapii.

Należy również mieć na uwadze brak doniesień naukowych odnoszących się do bezpieczeństwa stosowanej technologii lekowej, co powoduje konieczność oparcia oceny profilu bezpieczeństwa na ChPL Carbaglu.

Efektywność technologii alternatywnych

W ocenianym wskazaniu, po wyczerpaniu terapii finansowanych ze środków publicznych, brak jest aktywnego leczenia i możliwe jest stosowanie wyłącznie 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. Należy mieć jednak na uwadze, że wskazanie rejestracyjne produktu Carbaglu jest nieznacznie węższe niż oceniane.

Ocena konkurencyjności cenowej

Trzymiesięczna terapia według informacji zawartych we wniosku MZ obejmuje podanie 7 opakowań produktu leczniczego Carbaglu. Zgodnie z danymi zawartymi we wniosku koszt netto jednego opakowania wyniesie [REDACTED].

Uwzględniając dane przekazane we wniosku Ministra Zdrowia, wartość netto 3 miesięcznej terapii wyniesie [REDACTED].

Obecnie jest zarejestrowany inny produkt leczniczy zawierający kwas kargluminowy (Ucedane), jednak ze względu na brak dostępności w Polsce oraz brak wiarygodnych danych dotyczących jego ewentualnego kosztu, nie uwzględniono go w oszacowaniach.

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

Według opinii ekspertów obecnie w Polsce jest 2 pacjentów, którzy przyjmowaliby 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.

Uwzględniając powyższe oszacowania, koszt netto 3 miesięcznej terapii lekiem Carbaglu dla tej populacji wyniesie [REDACTED], natomiast roczny koszt netto wyniesie [REDACTED].

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

- EMID (ang. *European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases*) 2014 – europejskie;
- Haberle 2012, Haberle 2011 – wytyczne europejskie.

Przedstawione 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

podaż 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, podaż 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 nieznannej etiologii. W przypadku rozpoznania ostrej hiperamonemii bardzo istotne jest niezwłoczne rozpoczęcie terapii, jeszcze przed postawieniem szczegółowej diagnozy.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.03.19 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.687.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) tabletki a 200 mg we wskazaniu: niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2), 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 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) oraz opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Nr: OT.422.30.2019 Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej.