

Produkt leczniczy Carbaglu® (kwas kargluminowy) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową lub kwasicą propionową - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel./Fax: +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, luty 2022



## SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY .....	3
INDEKS SKRÓTÓW.....	4
STRESZCZENIE.....	5
<b>1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>7</b>
1.1. CEL ANALIZY .....	7
1.2. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	7
1.2.1. POPULACJA .....	7
1.2.2. <i>Perspektywa</i> .....	8
1.2.3. <i>Horyzont czasowy</i> .....	8
1.2.4. <i>Porównywane scenariusze</i> .....	8
1.2.5. <i>Dyskontowanie</i> .....	9
1.2.6. <i>Współczynnik compliance</i> .....	9
1.3. OSZACOWANIE POPULACJI.....	9
1.3.1. <i>Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana</i> .....	9
1.3.2. <i>Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego</i> .....	11
1.3.3. [REDAKOWANE].....	12
1.3.4. <i>Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie</i> .....	12
1.4. UDZIAŁY W RYNKU.....	13
1.4.1. <i>Scenariusz „istniejący”</i> .....	13
1.4.2. <i>Scenariusz „nowy”</i> .....	13
1.5. KOSZTY.....	14
1.5.1. <i>Koszt produktu leczniczego Carbaglu®</i> .....	14
1.5.2. <i>Koszt diagnostyki i monitorowania</i> .....	16
1.5.3. <i>Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Carbaglu® w ramach RDTL</i> .....	17
1.6. ZUŻYCIE ZASOBÓW .....	18
1.7. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....	18
1.7.1. <i>Analiza podstawowa</i> .....	18
1.7.2. <i>Analiza wrażliwości</i> .....	19
1.8. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	21
1.8.1. <i>Aspekty społeczne i etyczne</i> .....	21
1.9. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE .....	22
<b>2. ZAŁĄCZNIKI.....</b>	<b>24</b>
2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA DANYCH EPIDEMIOLOGICZNYCH.....	24
2.1.1. <i>Diagram wyszukiwania danych epidemiologicznych</i> .....	25
2.1.2. <i>Charakterystyka publikacji dotyczących danych epidemiologicznych włączonych do przeglądu</i> .....	26
<b>3. PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>29</b>
<b>4. SPIS TABEL.....</b>	<b>31</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: 04 kwietnia 2019 r.

Data aktualizacji analizy: luty 2022 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Kulińskiego 17

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 6038

Raport wykonano na zlecenie firmy:

*Orphan Europe*

## INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IVA	Kwasica izowalerianowa (ang. <i>isovaleric aciduria</i> )
MMA	Kwasica metylomalonowa (ang. <i>methylmalonic aciduria</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OA	Acyduria organiczna
PA	Kwasica propionowa (ang. <i>propionic acidemia</i> )
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	Instrument Dzielenia Ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu Carbaglu® w leczeniu pacjentów u których w przebiegu kwasic organicznych - acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej wystąpiła hiperamonemia w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: proprionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [22].

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy Orphan Europe.

### Metodyka i założenia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Populację docelową, wskazaną we wniosku o refundację produktu leczniczego Carbaglu® w ramach programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: proprionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [22], stanowią pacjenci u których w przebiegu kwasic organicznych - acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej wystąpiła hiperamonemia. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2023-2024).

W analizie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- Scenariusza „istniejącego”, w którym produkt Carbaglu® jest refundowany w ramach *Ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL)* we wskazaniu: *acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa (ICD-10: E71.1)* [21, 20] oraz we wskazaniu dodatkowym *acyduria izowalerianowa* (założono, że dla części pacjentów z IVA wymagających dodatkowego wsparcia kwasem kargluminowym zostaną złożone wnioski w ramach RDTL).
- Scenariusza „nowego”, zakładającego uzyskanie przez produkt Carbaglu® refundacji w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: proprionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [22].

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu MS Excel® dołączonym do bieżącej analizy. Oszacowanie populacji docelowej wykonano na podstawie dostępnych danych oraz opinii ekspertów klinicznych.

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

### Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Carbaglu® w ramach nowego programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: proprionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [22] roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) na uwzględnione w analizie produkty medyczne we wskazaniach IVA, MMA i PA zmniejszyłyby się odpowiednio o 984 PLN, 2 296 PLN oraz 1 640 PLN w pierwszym roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego (tj. finansowanie produktu Carbaglu® w ramach RDTL). W kolejnym roku refundacji wydatki NFZ we wskazaniu IVA, MMA i PA zmniejszyłyby się odpowiednio o 1 968 PLN, 2 624 PLN oraz 1 968 PLN, co związane jest z prognozowaną liczebnością populacji docelowej kwalifikującej się do podania produktu.

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji preparatu Carbaglu® przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Wskazanie	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne NFZ [PLN]	
	I rok	II rok
IVA	-984	-1,968
MMA	-2,296	-2,624
PA	-1,640	-1,968

#### Wnioski końcowe

Pacjenci z populacji docelowej dotknięci hiperamonemią znajdują się w bardzo trudnej sytuacji z uwagi na brak polskich wytycznych klinicznych, które wskazywałyby kierunek oraz sposób postępowania, jak również brak zarejestrowanego w tym wskazaniu leczenia. Wielokrotnie, w celu obniżenia poziom amoniaku do bezpiecznego poziomu wymagane jest podanie kilku produktów leczniczych jednocześnie. Opanowanie fazy ostrej choroby (acute episode) nie jest równoważne z zakończeniem leczenia. Specyfika tej wrodzonej choroby metabolicznej, wymusza nieustanne działanie terapeutyczne umożliwiające pacjentom normalne funkcjonowanie.

Celem postępowania w tej szczególnej populacji chorych jest odblokowanie cyklu mocznikowego poprzez jego aktywację oraz umożliwienie prawidłowej podaży białka naturalnego. Odpowiedzią na tą niezaspokojoną potrzebę medyczną jest produkt leczniczy Carbaglu® zawierający kwas kargluminowy.

Refundacja produktu leczniczego Carbaglu® w ramach proponowanego programu lekowego oznaczałaby dla tej niewielkiej grupy pacjentów z hiperamonemią spowodowaną kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową, umożliwienie dostępu do innowacyjnej technologii medycznej dającej szansę na poprawę rokowań i ogólnej jakości życia pomimo piętna rzadkiego schorzenia.

## 1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu Carbaglu® w leczeniu pacjentów u których w przebiegu kwasic organicznych - acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej wystąpiła hiperamonemia w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [22].

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Orphan Europe*.

### 1.2. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [24] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Carbaglu® w leczeniu pacjentów u których w przebiegu kwasic organicznych - acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej wystąpiła hiperamonemia kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [22].

Wpływ zmian założeń analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 365, dołączonym do niniejszego dokumentu. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

#### 1.2.1 Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Carbaglu® jest wskazany w leczeniu [6]:

- *hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej;*
- *hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową;*
- *hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową;*
- *hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową.*

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy, tabletki 200 mg), lek ten miałby być finansowany w ramach leczenia hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową.

Populację docelową stanowią pacjenci z hiperamonemią spowodowaną kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową, kwalifikujący się do programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [22].

Populacja docelowa w niniejszej analizie zawiera się w populacji zdefiniowanej w charakterystyce produktu leczniczego Carbaglu® [6]. Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.3.

### 1.2.2.Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W ramach programu lekowego pacjent otrzymuje leki nieodpłatnie, stąd perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent), obejmująca także koszty z perspektywy pacjenta, nie została uwzględniona.

### 1.2.3.Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1]: „W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego, co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych”.

Na podstawie powyższych informacji w ramach niniejszej analizy BIA zdecydowano się na uwzględnienie dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2023 – 2024) uznając go za w pełni wystarczający do ustabilizowania się potencjalnej liczby pacjentów, u których możliwe będzie zastosowanie rozważanego leczenia produktem Carbaglu®.

### 1.2.4.Porównywane scenariusze

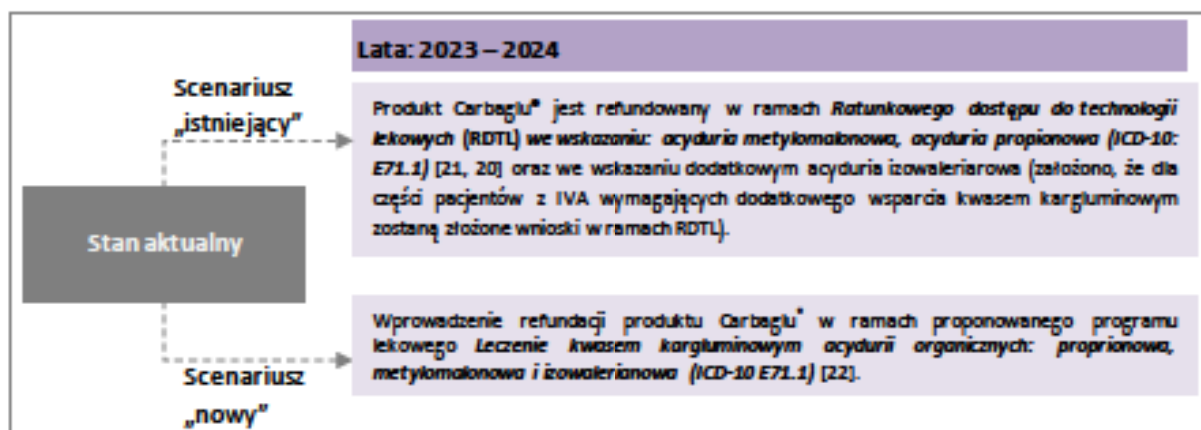
W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- Scenariusza „istniejącego”, w którym produkt Carbaglu® jest refundowany w ramach *Ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu: acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa (ICD-10: E71.1) [21,20]* oraz we wskazaniu dodatkowym *acyduria izowalerianowa* (założono, że dla części pacjentów z IVA wymagających dodatkowego wsparcia kwasem kargluminowym zostaną złożone wnioski w ramach RDTL finansowanego z Funduszu Medycznego),
- Scenariusza „nowego”, zakładającego uzyskanie przez produkt Carbaglu® refundacji w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1) [22]*.

Poniższy rysunek przedstawia zarys ogólnych założeń w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych.



Rysunek 1. Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”



### 1.2.5. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

### 1.2.6. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę zaawansowanie choroby oraz fakt, że większość leków przyjmowana jest pod nadzorem lekarza (program lekowy), nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest istotnie niższy.

## 1.3. Oszacowanie populacji

### 1.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Carbaglu® jest wskazany w leczeniu [6]:

- hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej;
- hiperamonemii spowodowanej kwasimą izowalerianową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasimą metylomalonową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasimą propionową.

Dane NFZ [23] wskazują, iż liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym o kodzie E71.1 (Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach) wynosiła około 120-130 osób.

Szczegółową charakterystykę pacjentów z rozpoznaniem o kodzie E71.1 przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2. Liczebność pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym E71.1 w latach 2015-2017 wg danych NFZ [23]

Rozpoznanie	2015	2016	2017	Średni wiek pacjentów (min; max) w latach	Średni odsetek pacjentów <18 r.ż
E71.1	129	121	131	29 (0; 96)	75,85%

Warto zwrócić uwagę, że rzeczywista liczba pacjentów z omawianym wskazaniem będzie niższa od wartości przedstawionych w tabeli z uwagi na fakt, iż kod E71.1 zawiera także inne jednostki chorobowe, które nie są przedmiotem niniejszej analizy.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Carbaglu® [4] liczebność pacjentów, u której wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 198. W wyżej wymienionej analizie w celu oszacowania pacjentów przyjęto dane z rocznika demograficznego GUS z 2014 r. wskazujące na liczbę mieszkańców Polski równą 38 502 396. Posługując się powyższą wartością oraz danymi o chorobowości pochodzącymi z Europejskiej Agencji Leków wyznaczono liczebność chorych w poszczególnych wskazaniach. Poniższa tabela przedstawia szczegółowy rozkład liczebności chorych.

**Tabela 3. Liczebność polskiej populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana [4]**

Wskazanie	Chorobowość	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem
Pierwotny niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej	0,00125 na 10 000	5
Kwasica izowalerianowa	0,01 na 10 000	39
Kwasica metylomalonowa	0,02 na 10 000	77
Kwasica propionowa	0,02 na 10 000	77
<b>Łącznie</b>		<b>198</b>

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego prof. J. Książka, szacowana populacja chorych na MMA w Polsce wynosi 4 osoby, na IVA 5 osób, na PA 10 osób. Natomiast liczba nowych zachorowań wynosi 2 osoby na rok [23]. Warto podkreślić, iż eksperci kliniczni zebrani podczas tegorocznego panelu, wyznaczyli liczbę nowych zachorowań na 2 - 4 nowe przypadki w ciągu roku dla każdego z rozważanych OA.

**Tabela 4. Liczebność polskiej populacji w opinii eksperta klinicznego prof. J. Książka [23]**

Wskazanie	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku
Kwasica izowalerianowa	5	2
Kwasica metylomalonowa	4	2
Kwasica propionowa	10	2

Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu AOTMiT [23] w latach 2015–2017 w ramach realizowanego programu badań przesiewowych, IVA rozpoznano u 5 noworodków w 2015 r., 4 w 2016 r.; MA rozpoznano u 2 noworodków w 2015 r., 2 w 2017 r.; PA rozpoznano u 2 noworodków w 2016 r. Średnia liczba noworodków, u których stwierdzono wystąpienie OA wynosi odpowiednio: IVA - 3, MA - 1, PA - 1. Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 5. Liczba noworodków, u których w latach 2015-2017 w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015-2018” stwierdzono wystąpienie rzadkich wad metabolicznych i wezwano do dalszej diagnostyki lub leczenia zapobiegawczego [23]**

Wskazanie	Liczba noworodków wezwanych do dalszej diagnostyki lub leczenia zapobiegawczego	Średnia liczba noworodków, u
-----------	---	------------------------------

	2015	2016	2017	których stwierdzono wystąpienie OA
Kwasica izowalerianowa	5	4	0	3
Kwasica metylomalonowa	2	0	2	1
Kwasica propionowa	0	2	0	1

Dane pochodzące z wcześniej wymienionego raportu AOTMiT [23], wskazują liczbę pacjentów, którzy w latach 2016 – marzec 2018 złożyli wnioski o refundację produktu L – Carnityne Crystalline w ramach importu docelowego. Warto zwrócić uwagę, iż pacjenci poniżej <18 r.ż. stanowili ok. 88% wszystkich chorych, którzy uzyskali zgodę na refundację produktu. Charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Liczebność populacji, która uzyskała zgodę na import docelowy żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline w latach 2016 - marzec 2018 [23]

Wskazanie	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach	Wiek pacjentów (lata)
Kwasica izowalerianowa	8	4, 7, 9, 11, 5, 5, 12, 32
Kwasica metylomalonowa	10	33, 3, 1, 3, 9, 10, 4, 32, 15, 6
Kwasica propionowa	9	9, 14, 9, 26, 9, 25, 10, 8, 6

### 1.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego

Populację docelową, wskazaną we wniosku o refundację produktu leczniczego Carbaglu<sup>®</sup> w ramach programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [22], stanowią pacjenci u których w przebiegu kwasic organicznych - acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej wystąpiła hiperamonemia.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego Carbaglu<sup>®</sup> [6], choć jest wobec tych wskazań nieznacznie zawężone kryteriami kwalifikacji do programu lekowego [22].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku MMA i PA również uwzględniono włączenie wszystkie nowe przypadki choroby w latach horyzontu czasowego (patrz Tabela 5).

Tabela 7. Liczebność populacji docelowej

Wskazanie	[REDACTED]	Średnia liczba noworodków, u których stwierdzono wystąpienie OA	I rok	II rok
Kwasica izowalerianowa	█	3	3	6
Kwasica metylomalonowa	█	1	7	8
Kwasica propionowa	█	1	5	6

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.3.4.Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

1. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,
2. w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana,

3. docelowej (tj. pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)*) [22].

Tabela 9. Zestawienie oszczędności liczebności populacji

Wariant populacji		Stan aktualny	I rok	II rok
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana		Maksymalnie 198 rocznie		
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	IVA	█		
	MMA	█	–	–
	PA	█		
Docelowa	IVA	█	3	6
	MMA	█	7	8
	PA	█	5	6

## 1.4. Udziały w rynku

### 1.4.1. Scenariusz „istniejący”

Z uwagi na wydanie pozytywnej opinii AOTMiT [21, 20] jak również brak wpisania Carbaglu na wykaz produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych [31] możliwe jest finansowanie terapii w ramach RDTL we wskazaniu MMA, PA jak również IVA, stąd w ramach scenariusza istniejącego założono, że wszyscy chorzy (100%) z populacji docelowej otrzymają terapię produktem Carbaglu w ramach RDTL.

Tabela 10. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Parametr	I rok refundacji	II rok refundacji
Carbaglu® w ramach RDTL	100,00%	100,00%
Carbaglu® w ramach programu lekowego	0,00%	0,00%
Suma:	100,00%	100,00%

### 1.4.2. Scenariusz „nowy”

W przypadku objęcia refundacją wszyscy pacjenci będą stosować wnioskowaną technologię medyczną Carbaglu® w ramach programu lekowego, stąd w scenariuszu „nowym” przyjęto, że 100% chorych z populacji docelowej będzie leczonych produktem leczniczym Carbaglu® zastępując tym samym dotychczas stosowane leczenie w ramach RDTL.

Tabela 11. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Parametr	I rok refundacji	II rok refundacji
Carbaglu® w ramach RDTL	0,00%	0,00%
Carbaglu® w ramach programu lekowego	100,00%	100,00%
Suma:	100,00%	100,00%

## 1.5. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

Biorąc pod uwagę fakt, iż jedynym kosztem różniącym jest koszt monitorowania i diagnostyki, w niniejszym modelu BIA uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszt produktu leczniczego Carbaglu® (wnioskowana technologia medyczna);
- Koszt diagnostyki i monitorowania w nowym programie lekowym *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: proprionowa, metylomalonowa i izowalerianowa* (ICD-10 E71.1) [22];
- Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach RDTL dla produktu Carbaglu®.

### 1.5.1 Koszt produktu leczniczego Carbaglu®

W scenariuszu nowym przyjęto, iż od stycznia 2023 roku produkt leczniczy Carbaglu® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów u których w przebiegu kwasic organicznych - acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii priopionowej wystąpiła hiperamonemia w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: proprionowa, metylomalonowa i izowalerianowa* (ICD-10 E71.1) [22].

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat kosztów produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy) uwzględnionych w scenariuszu nowym niniejszej analizy.

Tabela 12. Koszt produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy) – scenariusz nowy

Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa <sup>1</sup>	Carbaglu®
Nazwa międzynarodowa <sup>1</sup>	Acidum carginicum/kwas kargluminowy
Postać i dawka produktu leczniczego <sup>1</sup>	tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 200mg
Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>	60 tabl.
GTIN (EAN)	05909990213894
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe <sup>2</sup>	200 mg (WHO) 25 mg w fazie przewlekłej (dawka początkowa 50 mg z miareczkowaniem i próba zejścia do najmniejszej możliwej dawki)
Założenie dotyczące grupy limitowej	Utworzenie nowej grupy limitowej (brak alternatywnych opcji terapeutycznych). Podstawa limitu zgodnie z zapisami

Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
	ustawy refundacyjnej (Carbaglu 200 mg, 60 tabl., 05909990213894) <sup>5</sup>
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną) <sup>1</sup>	Nie dotyczy. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Carbaglu® w ramach programu lekowego.
Instrument dzielenia ryzyka <sup>1</sup> [PLN]	Brak

<sup>1</sup> Informacja uzyskana od Wnioskodawcy.

<sup>2</sup> Baza WHO (stan na dzień 20.03.2019) [29].

<sup>3</sup> Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Carbaglu® przedstawiono w dalszej części rozdziału.

<sup>4</sup> Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [27] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

<sup>5</sup> Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 13 ust. 11) podstawą limitu w rozważanej grupie limitowej będzie produkt Carbaglu 200 mg, (60 tabl. 05909990213894) [27].

średniej dobowej dawki na pacjenta przyjęto wiek pacjentów z populacji docelowej z IVA, MMA i PA przedstawiony w analizie AOTMIt [23].

Tabela 13. Struktura wiekowa populacji docelowej [23]

Wskazanie	IVA	MMA	PA
Wiek pacjentów (lata)	4	33	9
	7	3	14
	9	1	9
	11	3	26
	5	9	9
	5	10	25
	12	4	10
	32	32	8
		15	6
		6	
Średnia (lata)	11	12	13

W celu określenia masy pacjentów dla przyjętej średniej wieku (11, 12 i 13 lat) posłużono się danymi pochodzącymi z publikacji Kulaga 2015 [15]. Na jej podstawie ustalono, iż masa ciała pacjentów w I roku refundacji wynosi odpowiednio: 11 lat dla IVA (39,65 kg), 12 lat dla MMA (44,30 kg) oraz 13 lat dla PA (50 kg). W przypadku niemowląt (tj. rokrocznie diagnozowanych noworodków w ramach programu badań przesiewowych; patrz Tabela 7) wykorzystano odpowiednio 3,33 kg w I roku oraz 9,27 kg w II roku refundacji.

Tabela 14. Masa ciała pacjentów w Polsce

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)		Ogółem (kg)
	Mężczyźni	Kobiety	

0	3,37	3,28	3,33
1	9,65	8,89	9,27
2	12,16	11,45	11,81
3	15,50	14,9	15,20
4	17,5	17	17,25
5	19,7	19,1	19,40
6	22,4	21,7	22,05
7	25,5	24,5	25,00
8	28,8	27,7	28,25
9	32,4	31,3	31,85
10	36	34,8	35,40
11	39,7	39,6	39,65
12	44,6	44	44,30
13	50,6	49,4	50,00
14	55,1	52,8	53,95
15	61,4	55,1	58,25
16	64,2	55,9	60,05
17	68,9	57,2	63,05
18	71,2	57,7	64,45
19+	Założono wartości dla 18 lat		64,45

### 1.5.2. Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt monitorowania i diagnostyki wyznaczono w oparciu o zapis proponowanego programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [22]. W omawianym projekcie wymieniono następujące grupy badań diagnostycznych:

- **Badania przy kwalifikacji**
  - Oznaczenie parametrów biochemicznych: poziom amoniaku;
  - Ilościowe oznaczenie poziomu aminokwasów (glutamina, izoleucyna, leucyna, walina, glicyna, metionina, treonina) w osoczu/surowicy;
  - Oznaczenie poziomu ketonów w moczu;
  - Morfologia z rozmazem;
  - Gazometria krwi;
  - Profil kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS;
  - Profil acetylokarnityny w suchej kropli krwi;
  - Wzrost (masa, długość/wysokość, BMI);
  - Aktywność enzymów wątrobowych: ALAT;
  - Ciśnienie tętnicze krwi, tętno;
  - Badanie przedmiotowe;
  - EKG;
  - Konsultacja neurologiczna;
  - Konsultacja dietetyczna;
  - Konsultacja psychologiczna.
  
- **Monitorowanie leczenia**
  - Poziom amoniaku w osoczu;



- Gazometria krwi;
- Ilościowe oznaczenie poziomu aminokwasów (glutamina, izoleucyna, leucyna, walina, glicyna, metionina, treonina) w osoczu/surowicy;
- Morfologia z rozmazem;
- Wzrost (masa, długość/wysokość, BMI);
- Badanie przedmiotowe;
- Aktywność enzymów wątrobowych – ALAT;
- Oznaczenie wolnej karnityny w osoczu;
- EKG;
- Konsultacja psychologiczna;
- Konsultacja dietetyczna;
- Konsultacja neurologiczna;
- Badanie EEG, MRI OUN (w uzasadnionych przypadkach).

W oparciu o powyższe informacje (badania wykonywane, co najmniej raz na 180 dni) oraz zarządzeniem nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zmianami), w niniejszej analizie przyjęto, iż ryczałt roczny w programie lekowym będzie tożsamy z wyceną dwóch wizyt w ramach grupy *W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu* (tj. 328 PLN = 2 x 164 PLN).

Tabela 15. Koszty kwalifikacji do programu

Badanie / parametr	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punktowa	Całkowity koszt [PLN]*	Źródł
Poziom amoniaku	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	164	164	[30]
Ilościowe oznaczenie poziomu aminokwasów (glutamina, izoleucyna, leucyna, walina, glicyna, metionina, treonina) w osoczu/surowicy				
Oznaczenie poziomu ketonów w moczu				
Morfologia z rozmazem				
Gazometria krwi				
Profil kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS				
Profil acetylokarnityny w suchej kropli krwi				
Wzrost (masa, długość/wysokość, BMI)				
Aktywność enzymów wątrobowych: ALAT				
Ciśnienie tętnicze krwi, tętno				
Badanie przedmiotowe				
EKG				
Konsultacja neurologiczna				
Konsultacja dietetyczna				
Konsultacja psychologiczna				

\* przyjęto koszt 1 PLN za jednostkę rozliczeniową

### 1.5.3. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Carbaglu® w ramach RDTL

Pacjenci dotychczas leczeni kwasem kargluminowym otrzymują produkt Carbaglu w ramach RDTL. W celu każdorazowego przedłużenia leczenia w ramach RDTL na kolejne 3 miesiące niezbędne jest potwierdzenie skuteczności leczenia, co w konsekwencji oznacza konieczność wykonania większości badań kwalifikujących do leczenia (tożsamy z badaniami kwalifikującymi do programu lekowego), stąd prawdopodobny koszt roczny

diagnostyki w ramach RDTL może być znacznie wyższy, niż w przewidzianym projekcie programu dla Carbaglu® [22]. W ramach niniejszej analizy zdecydowano się na podejście konserwatywne

Zgodnie z informacją od wnioskodawcy aktualnie leczonych jest 4 pacjentów Carbaglu® w ramach RDTL. W celu każdorazowego przedłużenia leczenia w ramach RDTL na kolejne 3 miesiące niezbędne jest potwierdzenie skuteczności leczenia, co w konsekwencji oznacza konieczność wykonania w skali roku minimum 4 konsultacji, których roczny koszt wyniesie 656 PLN (=4 x 164 PLN).

## 1.6. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w przeliczeniu na mg produktu leczniczego Carbaglu®. Wartości uzyskane zestawiono w postaci zbiorczej tabeli.

Tabela 16. Zużycie zasobów w przeliczeniu na mg produktu Carbaglu®

Rok	Analiza podstawowa		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
<b>PA</b>						
2023	1 753 947	1 753 947	730 000	730 000	7 542 997	7 542 997
2024	1 975 590	1 975 590	789 828	789 828	8 820 391	8 820 391
<b>MMA</b>						
2023	4 772 437	4 772 437	970 170	970 170	9 944 697	9 944 697
2024	5 558 446	5 558 446	1 098 000	1 098 000	11 902 111	11 902 111
<b>IVA</b>						
2023	131 613	131 613	0	0	607 492	607 492
2024	499 438	499 438	0	0	2 305 276	2 305 276

## 1.7. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach, oszacowano koszt całkowity leczenia hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2020-2021. Oszacowań dokonano w kalkulatorze wykonanym w programie MS® Office Excel (*BIA\_Carbaglu\_2022.xlsm* dołączonym do bieżącej analizy). Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane koszty z perspektywy płatnika publicznego wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Carbaglu® w leczeniu pacjentów z hiperamonemią spowodowaną kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową. [redacted] oraz masę ciała wyznaczoną na podstawie publikacji Kułaga 2015 [15] (patrz Tabela 14). Szczegółowe kalkulacje dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym integralną część niniejszej analizy.

**Tabela 17. Wpływ refundacji preparatu Carbaglu® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej**

Rok	Liczba pacjentów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
		Łączne koszty [PLN]	W tym koszt refundacji produktu Carbaglu® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszt refundacji produktu Carbaglu® [PLN]	
<b>IVA</b>						
2023	3	268 751	266 783	267 767	266 783	-984
2024	6	1 016 310	1 012 374	1 014 342	1 012 374	-1 968
<b>MMA</b>						
2023	7	9 678 442	9 673 850	9 676 146	9 673 850	-2 296
2024	8	11 272 357	11 267 109	11 269 733	11 267 109	-2 624
<b>PA</b>						
2023	5	3 558 575	3 555 295	3 556 935	3 555 295	-1 640
2024	6	4 008 505	4 004 569	4 006 537	4 004 569	-1 968

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Carbaglu® w ramach nowego programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminyowym acyduńi organicznych: propionowa, metylo-malonowa i izowaleryanowa (ICD-10 E71.1)* [22] roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) na uwzględnione w analizie produkty medyczne we wskazaniach IVA, MMA i PA zmniejszyłyby się odpowiednio o 984 PLN, 2 296 PLN oraz 1 640 PLN w pierwszym roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego (tj. finansowanie produktu Carbaglu® w ramach RDTL). W kolejnym roku refundacji wydatki NFZ we wskazaniu IVA, MMA i PA zmniejszyłyby się odpowiednio o 1 968 PLN, 2 624 PLN oraz 1 968 PLN, co związane jest z prognozowaną liczebnością populacji docelowej kwalifikującej się do podania produktu.

### 1.7.2. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ dawkowania na spadek lub wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego.

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące warianty:

- Scenariusz minimalny – przyjęto minimalną dawkę 10 mg na kg masy ciała oraz minimalną liczbę nowych pacjentów w okresie 2 lat (tj. 0 nowych pacjentów włączonych do programu dla IVA, MMA i PA w okresie 2023-2024; patrz Tabela 5)
- Scenariusz maksymalny - przyjęto dawkę 100 mg na kg masy ciała oraz maksymalną liczbę nowych pacjentów w programie lekowym (tj. 5 nowych pacjentów dla IVA, 2 dla MMA i 2 dla PA w skali roku w okresie 2023-2024; patrz Tabela 5)

W poniższej tabeli zestawiono założenia przyjęte w analizie wrażliwości dotyczące dawkowania w populacji docelowej.

**Tabela 18. Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych**

Wariant analizy	2023	2024
Scenariusz minimalny	10 mg/kg	10 mg/kg
Scenariusz maksymalny	100 mg/kg	100 mg/kg

Tabela 19 przedstawia wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy płatnika publicznego w poszczególnych wariantach. Szczegółowe kalkulacje zamieszczono w arkuszu MS Office Excel dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 19. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Rok	Liczba pacjentów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
		Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Carbaglu® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Carbaglu® [PLN]	
<b>IVA</b>						
Analiza podstawowa						
2023	3	268,751	266,783	267,767	266,783	-984
2024	6	1,016,310	1,012,374	1,014,342	1,012,374	-1,968
Scenariusz minimalny						
2023	0	0	0	0	0	0
2024	0	0	0	0	0	0
Scenariusz maksymalny						
2023	5	1,234,681	1,231,401	1,233,041	1,231,401	-1,640
2024	10	4,679,413	4,672,853	4,676,133	4,672,853	-3,280
<b>MMA</b>						
Analiza podstawowa						
2023	7	9,678,442	9,673,850	9,676,146	9,673,850	-2,296
2024	8	11,272,357	11,267,109	11,269,733	11,267,109	-2,624
Scenariusz minimalny						
2023	6	1,970,495	1,966,559	1,968,527	1,966,559	-1,968
2024	6	2,229,609	2,225,673	2,227,641	2,225,673	-1,968
Scenariusz maksymalny						
2023	8	20,163,397	20,158,149	20,160,773	20,158,149	-2,624
2024	10	24,132,436	24,125,876	24,129,156	24,125,876	-3,280
<b>PA</b>						
Analiza podstawowa						
2023	5	3,558,575	3,555,295	3,556,935	3,555,295	-1,640
2024	6	4,008,505	4,004,569	4,006,537	4,004,569	-1,968
Scenariusz minimalny						
2023	4	1,482,352	1,479,728	1,481,040	1,479,728	-1,312
2024	4	1,603,625	1,601,001	1,602,313	1,601,001	-1,312
Scenariusz maksymalny						
2023	6	15,293,779	15,289,843	15,291,811	15,289,843	-1,968
2024	8	17,884,400	17,879,152	17,881,776	17,879,152	-2,624

Dla założeń przyjętych w scenariuszach skrajnych w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Carbaglu® całkowite inkrementalne wydatki płatnika w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej ulegną minimalnej modyfikacji.

## 1.8. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Obecnie pacjenci z hiperamonemią stanowią grupę o szczególnie niezaspokojonych potrzebach pod względem poprawy i utrzymania jakości życia na oczekiwanym poziomie. Celem postępowania w tej szczególnej populacji chorych jest odblokowanie cyklu mocznikowego poprzez jego aktywację oraz umożliwienie prawidłowej podaży białka naturalnego. Odpowiedzią na tę niezaspokojoną potrzebę medyczną jest produkt leczniczy Carbaglu® zawierający kwas kargluminyowy. Wprowadzenie refundacji produktu Carbaglu® w ramach nowej grupy limitowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, lecz wręcz przeciwnie – wcześniej podjęte leczenie dzieci umożliwi im kontynuację edukacji i tym samym możliwość podjęcia późniejszej pracy, co przyczyni się do zwiększenia produktu krajowego brutto.

### 1.8.1. Aspekty społeczne i etyczne

Problem zdrowotny, którego dotyczy analiza jest chorobą rzadką. Przeprowadzona w ramach niniejszej analizy strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych wykazała, iż rozpowszechnienie choroby jest bardzo zróżnicowane. Nie odnaleziono polskich danych epidemiologicznych. Częstość występowania IVA w USA szacuje się na 1: 250 000, częstość występowania MMA szacuje się pomiędzy 1: 80 000 a 1: 100 000 urodzeń, natomiast częstość występowania PA na świecie jest szacowana na 1: 50 000 – 1: 100 000 żywych urodzeń [23].

Pierwsze symptomy acydurii mogą wystąpić w różnym wieku – od okresu niemowlęcego, wczesnego dzieciństwa, do lat późniejszych. Objawy schorzenia i ich nasilenie są zróżnicowane w zależności od rodzaju wskazania (IVA, MMA, PA).

W dzisiejszym świecie choroba rzadka powinna stać się wyzwaniem nie tylko dla pacjenta, jego rodziny i otoczenia, ale także dla systemu opieki zdrowotnej. Polskie realia unaoczniają nam fakt, iż obecnie pacjenci z populacji docelowej dotknięci hiperamonemią znajdują się w bardzo trudnej sytuacji z uwagi na brak wytycznych klinicznych, które wskazywałyby kierunek oraz sposób postępowania, jak również brak zarejestrowanego w tym wskazaniu leczenia [13]. Wielokrotnie w celu obniżenia poziomu amoniaku do bezpiecznego poziomu wymagane jest podanie kilku produktów leczniczych jednocześnie. Opanowanie fazy ostrej choroby (acute episode) nie jest równoważne z zakończeniem leczenia. Specyfika tej wrodzonej choroby metabolicznej, wymusza nieustanne postępowanie terapeutyczne umożliwiające pacjentom normalne funkcjonowanie.

Omawiane w analizie zaburzenie genetyczne, może stać się przyczyną wielu poważnych problemów zdrowotnych. W następstwie uniemożliwionego rozkładu białka dostarczonego z pożywieniem do organizmu, pojawia się szereg komplikacji prowadzących do kumulacji szkodliwych produktów przemiany materii, które uszkadzają narządy wewnętrzne pacjenta (nerki, wątrobę, mózg). Warto podkreślić, iż nieodwracalna dekompensacja metaboliczna powikłana infekcjami, takimi jak np. posocznica czy zapalenie opon mózgowych może doprowadzić do zgonu dziecka [13].

Pacjenci ze zdiagnozowaną acydurią organiczną mogą przejawiać różne problemy na tle zdrowotnym i społecznym. W związku z powyższym, powinni być objęci nieustanną opieką lekarza, dietetyka, rehabilitanta, a niekiedy także psychologa. Zastosowanie rozważanego produktu medycznego w sposób istotny wpłynie pozytywnie nie tylko na jakość życia młodych pacjentów, lecz również na jakość życia ich opiekunów. Warto podkreślić, iż wprowadzenie możliwości terapii refundowanym produktem Carbaglu® zwiększy poziom satysfakcji pacjentów i ich opiekunów z otrzymywanej opieki medycznej.

Ocenę aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu Carbaglu® podsumowano w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych**

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	Brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane lub dyskryminowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	Z uwagi na rzadkie rozpowszechnienie choroby w populacji (maksymalnie 11-14 osób w skali roku) korzyść duża dla bardzo wąskiej grupy osób
Technologia, jako odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia albo dostęp do leczenia jest ograniczony	Tak, obecnie brak jest alternatywnych technologii lekowej dla pacjentów z hiperamonemią spowodowaną kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową
Powodowanie problemów społecznych	Nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie możliwości terapii refundowanym produktem Carbaglu® zwiększy poziom satysfakcji pacjentów i ich opiekunów z otrzymywanej opieki medycznej
Groźba niezakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	Brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	Nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie ponadprzeciętnego lęku	Nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	Proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących pła lub rodzinnych	Nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	Refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach, z wyjątkiem wprowadzenia nowego programu lekowego.
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta/opiekuna	Stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta/opiekuna
Potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych	Stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględnienia indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie	Podobnie jak w przypadku każdego innego produktu stosowanego w omawianym schorzeniu

## 1.9. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Populację docelową stanowią pacjenci z hiperamonemią spowodowaną kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową kwalifikujący się do programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [22]. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2023-2024).

W analizie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- Scenariusza „istniejącego”, w którym produkt Carbaglu® jest refundowany w ramach *Ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu: acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa (ICD-10: E71.1)* [21, 20] oraz we wskazaniu dodatkowym *acyduria izowalerianowa* (założono, że dla części pacjentów z IVA wymagających dodatkowego wsparcia kwasem kargluminowym zostaną złożone wnioski w ramach RDTL),
- Scenariusza „nowego”, zakładającego uzyskanie przez produkt Carbaglu® refundacji w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [22].

#### Wyniki analizy BIA

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Carbaglu® w ramach nowego programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [22] roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) na uwzględnione w analizie produkty medyczne we wskazaniach IVA, MMA i PA zmniejszyłyby się odpowiednio o 984 PLN, 2 296 PLN oraz 1 640 PLN w pierwszym roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego (tj. finansowanie produktu Carbaglu® w ramach RDTL). W kolejnym roku refundacji wydatki NFZ we wskazaniu IVA, MMA i PA zmniejszyłyby się odpowiednio o 1 968 PLN, 2 624 PLN oraz 1 968 PLN, co związane jest z prognozowaną liczebnością populacji docelowej kwalifikującej się do podania produktu.

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji preparatu Carbaglu® przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Wskazanie	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne NFZ [PLN]	
	I rok	II rok
IVA	-984	-1,968
MMA	-2,296	-2,624
PA	-1,640	-1,968

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego dla produktu Carbaglu® wykazano oszczędności w przypadku każdej z trzech rozważanych populacji: IVA, MMA i PA. Równocześnie z uwagi na aktualny brak złożonych wniosków o RDTL w grupie chorych z IVA potencjalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją produktu Carbaglu wyniosą około 266 783 PLN w I roku refundacji oraz 1 012 374 PLN w II roku refundacji (patrz koszty roczne w scenariuszu nowym w Tabela 17).

## 2. ZAŁĄCZNIKI

### 2.1. Strategie wyszukiwania danych epidemiologicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania danych epidemiologicznych dla acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej i acydurii propionowej wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

**Tabela 22. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 28.11.2018 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	((prevalence OR incidence OR epidemiology))	2 490 714
2.	(Search ("Propionic Acidemia") OR ("Acidemia, Propionic") OR ("Acidemias, Propionic") OR ("Propionic Acidemias") OR ("Glycinemia, Ketotic") OR ("Glycinemias, Ketotic") OR ("Ketotic Glycinemias") OR ("Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia") OR ("Ketotic Glycinemia") OR ("PCC Deficiency") OR ("Deficiencies, PCC") OR ("Deficiency, PCC") OR ("PCC Deficiencies") OR ("Propionicaemia") OR ("Propionicaemias") OR ("Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency") OR ("Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA") OR ("Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA") OR ("Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase") OR ("Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase") OR ("Propionyl CoA Carboxylase Deficiency") OR ("Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies") OR ("Acidemia Propionic") OR ("Acidemia Propionics") OR ("Propionic, Acidemia") OR ("Propionics, Acidemia") OR ("Ketotic Hyperglycinemia") OR ("Hyperglycinemia, Ketotic") OR ("Hyperglycinemias, Ketotic") OR ("Ketotic Hyperglycinemias") OR ("Propionicaaciduria") OR ("Propionicaacidurias") OR ("Propionic Aciduria") OR ("Aciduria, Propionic") OR ("Acidurias, Propionic") OR ("Propionic Acidurias"))	1 182
3.	((("methylmalonic acidemia") OR ("Isolated Methylmalonic Acidemia") OR ("Acidemia, methylmalonic") OR ("Methylmalonic Aciduria")))	1 086
4.	((("Isovaleric acidemia") OR ("Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency") OR ("Isovaleryl CoA carboxylase deficiency") OR ("Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency") OR ("Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency") OR ("Isovaleric acidemia")))	209
5.	#2 OR #3 OR #4	2 211
6.	#1 AND #5	115

**Tabela 23. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 28.11.2018 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Propionic Acidemia) OR (Acidemia, Propionic) OR (Acidemias, Propionic) OR (Propionic Acidemias) OR (Glycinemia, Ketotic) OR (Glycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Glycinemias) OR (Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia) OR (Ketotic Glycinemia) OR (PCC Deficiency) OR (Deficiencies, PCC) OR (Deficiency, PCC) OR (PCC Deficiencies) OR (Propionicaemia) OR (Propionicaemias) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency) OR (Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA) OR (Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA) OR (Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Propionyl CoA Carboxylase Deficiency) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies) OR (Acidemia Propionic) OR (Acidemia Propionics) OR (Propionic, Acidemia) OR (Propionics, Acidemia) OR (Ketotic Hyperglycinemia) OR (Hyperglycinemia, Ketotic) OR (Hyperglycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Hyperglycinemias) OR (Propionicaaciduria) OR (Propionicaacidurias) OR (Propionic Aciduria) OR (Aciduria, Propionic) OR (Acidurias, Propionic) OR (Propionic Acidurias)	36
2.	(Isovaleric acidemia) OR (Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA	4



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency) OR (Isovaleric acidemia)	
3.	(methylmalonic acidemia ) OR (Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR (Methylmalonic Aciduria)	13
4.	#1 OR #2 OR #3	44

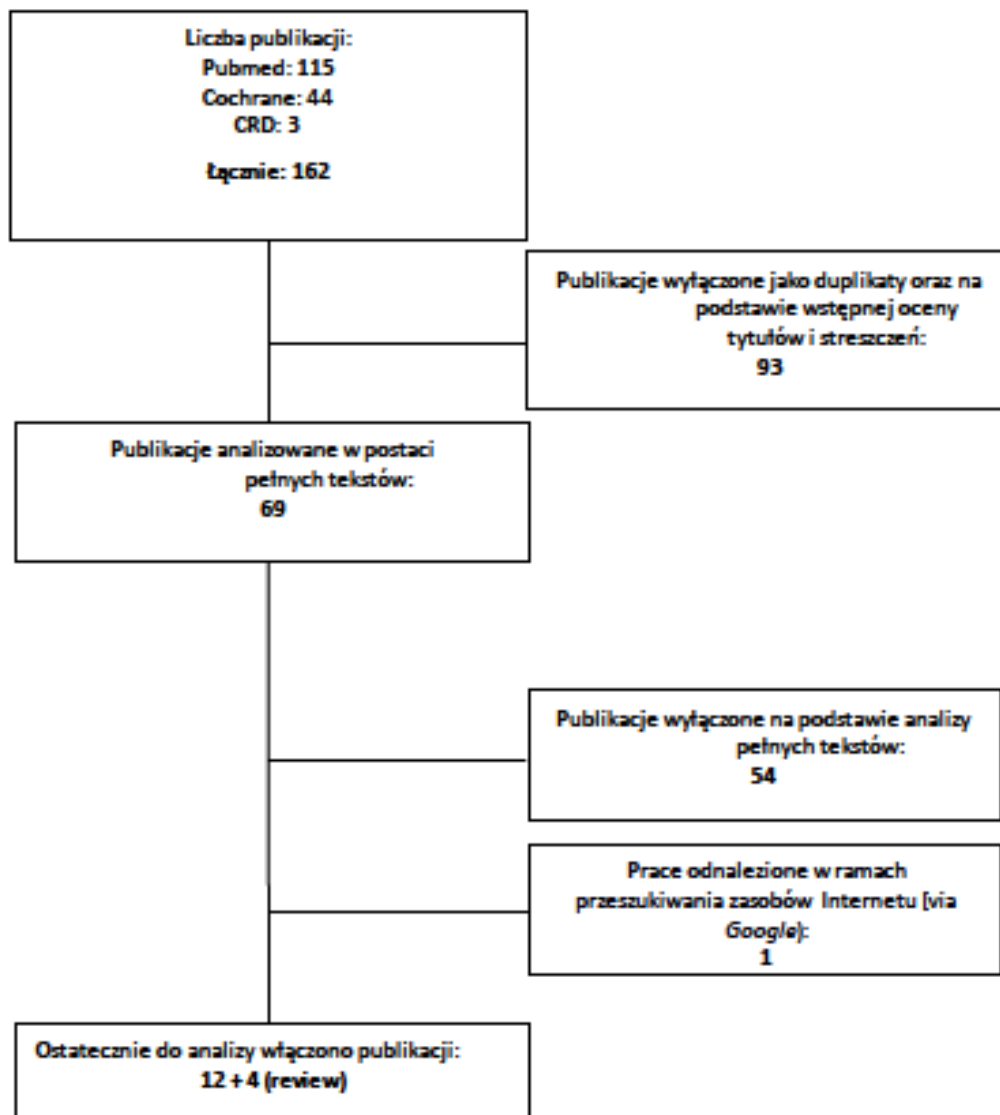
Tabela 24. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 05.12.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	((Propionic Acidemia) OR (Acidemia, Propionic) OR (Acidemias, Propionic) OR (Propionic Acidemias) OR (Glycinemia, Ketotic) OR (Glycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Glycinemias) OR (Hyperglycinemia With Ketosidosis And Leukopenia) OR (Ketotic Glycinemia) OR (PCC Deficiency) OR (Deficiencies, PCC) OR (Deficiency, PCC) OR (PCC Deficiencies) OR (Propionicaacidemia) OR (Propionicaacidemias) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency) OR (Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA) OR (Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA) OR (Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Propionyl CoA Carboxylase Deficiency) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies) OR (Acidemia Propionic) OR (Acidemia Propionics) OR (Propionic, Acidemia) OR (Propionics, Acidemia) OR (Ketotic Hyperglycinemia) OR (Hyperglycinemia, Ketotic) OR (Hyperglycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Hyperglycinemias) OR (Propionicaaciduria) OR (Propionicaacidurias) OR (Propionic Aciduria) OR (Aciduria, Propionic) OR (Acidurias, Propionic) OR (Propionic Acidurias)) OR ((Isovaleric acidemia) OR (Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency) OR (Isovaleric acidemia)) OR ((methylmalonic acidemia) OR (Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR (Methylmalonic Aciduria))	3

### 2.1.1. Diagram wyszukiwania danych epidemiologicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania danych epidemiologicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – dane epidemiologiczne



### 2.1.2. Charakterystyka publikacji dotyczących danych epidemiologicznych włączonych do przeglądu

Tabela 25. Publikacje dotyczące danych epidemiologicznych włączone do przeglądu

Publikacja (kraj)	Cel	Dane epidemiologiczne		
		PA	NA	MMA
<i>Al-Shamai 2014 (254) [2]</i>	Określenie rodzaju mutacji i częstości występowania wrodzonych błędów metabolizmu (IEM)	Chorobowość 2.2-4.9:100 000	Chorobowość 1.1-1.9:100 000	-
<i>Bavends 2014 (Australia) [3]</i>	Określenie markerów pomocnych w przewidywaniu potrzeb leczenia niemowląt z kwasicami organicznymi i zaburzeniami cyklu mocznikowego	Zapadalność 1:128 304 95% CI 1.59 217-1384 913	Zapadalność 1:128 304 95% CI 1.59 217-1384 913	-

Publikacja (kraj)	Cel	Dane epidemiologiczne		
		PA	IVA	MMA
	diagnozowanymi przez NBS			
Couce 2016 (Hiszpania) [7]	Wieloośrodkowe badanie pacjentów z IVA zdiagnozowanych przez NBS lub objawy kliniczne. Określenie genotypu i fenotypu zdiagnozowanych pacjentów	-	Chorobowość 1:326 629 (zdiagnozowani przez NBS)	-
Coulombe 1981 (USA) [8]	Badanie przesiewowe noworodków mające na celu wykrycie MMA	-	-	Zapadalność 1:48 000
Hadi-Taieb 2012 (Tunezja) [9]	Określenie charakterystyki aminokwasopatii i kwasów organicznych w celu oszacowania ich zapadalności	Zapadalność 1:23 176	-	Zapadalność 1:16 144
Han 2015 (Chiny) [10]	Ocena zapadalności na MMA, kliniczna prezentacja, cechy biochemiczne, analiza mutacji i metody leczenia we wczesnych stadiach choroby CbC (methylmalonic acidemia i homocysteinemia)	-	-	Zapadalność 1:3 920
Hassan 2015 (Egipt) [11]	Oszacowanie obciążenia zaburzeniami metabolicznymi wykrywalnymi za pomocą MS/MS, pierwsze badanie pilotażowe noworodków	Zapadalność 1:25 000	Zapadalność 1:12 500	Zapadalność 1:12 500
Hong 2017 (Chiny) [12]	Analiza wyników badań przesiewowych noworodków pod kątem kwasów organicznych	Chorobowość 1:310 200	Chorobowość 1:265 900	-
Lehnert 1984 (Niemcy) [16]	Oszacowanie zapadalności na dziedziczne choroby metaboliczne za pośrednictwem badań przesiewowych	Zapadalność 1:50 000	-	-
Mosammar 2010 (Arabia Saudyjska) [17]	Ocena częstości występowania wrodzonych błędów metabolizmu	Zapadalność 4:100 000	Zapadalność 4:100 000	-
Najafi 2016 (Iran) [19]	Ocena danych demograficznych i klinicznych u pacjentów pediatrycznych z kwasową organiczną		Zapadalność dla kwasów organicznych 27:100 000	
Tu 2011 (Chiny) [26]	Ocena występowania MMA w Chinach	-	-	Zapadalność 1:26 000

**Tabela 23. Dodatkowo włączone przeglądy badań**

Publikacja (kraj)	Cel	Dane epidemiologiczne		
		PA	IVA	MMA
Chapman 2018 (USA) [5]	Określenie częstości występowania MSUD, PA i MMA na podstawie danych z badań przesiewowych noworodków	Zapadalność 1:242 741	-	Zapadalność 1:69 354
Chapman 2018 (Niemcy)	Określenie częstości występowania MSUD,	Zapadalność 1:202 617	-	Zapadalność 1:159 199

Publikacja [kraj]	Cel	Dane epidemiologiczne		
		PA	IVA	MMA
[5]	PA i MMA na podstawie danych z badań przesiewowych noworodków			
Chapman 2018 (Kuwejt) [5]	Określenie częstości występowania MSUD, PA i MMA na podstawie danych z badań przesiewowych noworodków	Zapadalność 1:59 426	-	Zapadalność 1:19 809
Moorthie 2014 (Europa, Ameryka Północna, Australia i Nowa Zelandia) [18]	Dokonanie przeglądu systematycznego i metaanalizy w celu oszacowania rozpowszechnienia pięciu dziedzicznych chorób metabolicznych	-	Chorobowość 0.19:100 000, 95% CI [0.36, 0.83] diagnoza kliniczna 0.79:100 000, 95% CI [0.55, 1.13] na podstawie MS/MS	-
Moorthie 2014 (Świat) [18]	Dokonanie przeglądu systematycznego i metaanalizy w celu oszacowania rozpowszechnienia pięciu dziedzicznych chorób metabolicznych	-	Chorobowość 0.36:100 000, 95% CI [0.08, 1.61] diagnoza kliniczna 0.96:100 000, 95% CI [0.63, 1.45] na podstawie MS/MS	-
Seone 2014 (Europa) [25]	Ocena skuteczności klinicznej badań przesiewowych wykonywanych pod kątem chorób: PA, MMA, HT1	Zapadalność 3.75:100 000	-	Zapadalność 1.9:100 000
Vaidyanathan 2011 (USA) [28]	Przegląd dostępnych informacji na temat kwasu propionowego	Zapadalność 1:35 000	Zapadalność 1:250 000	Zapadalność 1:50 000

### 3. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
  2. Al-Shamsi A, Herteçant J.L., Al-Hamad S., Souid A.K., Al-Jasmi F.; Mutation Spectrum and Birth Prevalence of Inborn Errors of Metabolism among Emiratis: A study from Tawam Hospital Metabolic Center, United Arab Emirates; *Sultan.Qaboos.Univ Med.J.*; 14; 1; e42-e49; 2014.
  3. Barends M, Pitt J., Morrissy S., Tzanakos N., Boneh A.; Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidurias and urea cycle disorders identified through newborn screening; *Mol.Genet.Metab.*; 113; 1-2; 46-52; 2014.
  4. Carbaglu (kwas kargluminowy) w leczeniu niedoboru syntazy N – acetyloglutaminy. Analiza wpływu na budżet. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/decenia\\_mz/2015/137/AW/137\\_AW\\_3\\_OT\\_4350\\_28\\_Carbaglu\\_hiperamonemia\\_2015.12.04.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/decenia_mz/2015/137/AW/137_AW_3_OT_4350_28_Carbaglu_hiperamonemia_2015.12.04.pdf)
  5. Chapman K.A, Gramer G., Viall S., Summar M.L.. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Apr 5;15:106-109. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.03.011. eCollection 2018.
  6. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Carbaglu®. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/carbaglu-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/carbaglu-epar-product-information_en.pdf)
  7. Couce M.L., Aldamiz-Echevarria L., Bueno M.A., Barros P., Belanger-Quintana A., Blasco J., Garcia-Silva M.T., Marquez-Armenteros A.M., Vitoria I., Vives I., Navarrete R., Fernandez-Marmiesse A., Perez B., Perez-Cerda C.; Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia; *J.Hum.Genet.*; 1-6; 2016.
  8. Coulombe J.T., Shih V.E., Levy H.L.; Massachusetts Metabolic Disorders Screening Program. II. Methylmalonic aciduria; *Pediatrics*; 67; 1; 26-31; 1981.
  9. Hadj-Taieb S., Nasrallah F., Hammami M.B., Elasmí M., Sanhaji H., Moncef F., Kaabachi N.; Aminoacidopathies and organic acidurias in Tunisia: a retrospective survey over 23 years; *Tunis Med.*; 90; 3; 258-261; 2012.
  10. Han B., Cao Z., Tian L., Zou H., Yang L., Zhu W., Liu Y.; Clinical presentation, gene analysis and outcomes in young patients with early-treated combine methylmalonic acidemia and homocysteinemia (cblC type) in Shandong province, China. *Brain Dev* (2015). <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.10.016>
  11. Hassan F.A., El-Mougy F., Sharaf S.A., Mandour I., Morgan M.F., Selim L.A., Hassan S.A., Salem F., Oraby A., Girgis M.Y., Mahmoud I.G., El-Badawy A., El-Nekhely I., Moharam N., Mehaney D.A., Elmonem M.A.; Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: The first newborn screening pilot study; *J.Med.Screen.*; 23; 3; 124-129; 2016.
  12. Hong F., Huang X., Zhang Y., Yang J., Tong F., Mao H., Huang X., Zhou X., Yang R., Zhao Z.; [Screening for newborn organic aciduria in Zhejiang province: prevalence, outcome and follow-up]; *Zhejiang Da.Xue.Xue.Bao.Yi.Xue.Ban.*; 46; 3; 240-247; 2017.
- 
- 
15. Kufaga Z. Siatki centylowe dla oceny wzrastania i stanu odżywienia polskich dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 roku życia *Standardy medyczne/Pediatrics v 2015 v T. 12 v 119-135* <https://www.nestlenutrition-institute.org/docs/default-source/poland-document-library/publications/secured/ef16c1c00983215ed6749d689aa58f06.pdf?sfvrsn=0>
  16. Lehnert W., Niederhoff H.; Seven years of experience with selective screening for organic acidurias; *Eur.J.Pediatr.*; 142; 208-210; 1984.
  17. Moammar H., Cheriyan G., Mathew R., Al-Sanna N.; Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008; *Ann.Saudi.Med.*; 30; 4; 271-277; 2010.
  18. Moorhith S., Cameron L., Sagoo G.S., Bonham J.R., Burton H.; Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases; *J.Inherit.Metab.Dis.*; 37; 6; 889-898; 2014.
  19. Najafi R., Hashemipour M., Mostofizadeh N., Ghazavi M., Nasiri J., Shahsanai A., Famori F., Najafi F., Moafi M.; Demographic and Clinical Findings in Pediatric Patients Affected by Organic Acidemia; *Iran J.Child Neurol.*; 10; 2; 74-81; 2016.
  20. 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 [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/decenia\\_mz/2018/207/REF/Rdtt\\_49\\_2018\\_TN.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/decenia_mz/2018/207/REF/Rdtt_49_2018_TN.pdf)
21. 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 [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/decenia\\_mz/2018/206/REF/Rdtt\\_50\\_2018\\_TN.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/decenia_mz/2018/206/REF/Rdtt_50_2018_TN.pdf)
  22. Projekt program lekowego Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1) – dostarczony przez wnioskodawcę.
  23. Raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych Nr: OT.4311.18.2018. L- Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundacji [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/decenia\\_mz/2018/054/RPT/OT.4311.18.2018\\_L-Carnitine\\_Crystalline.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/decenia_mz/2018/054/RPT/OT.4311.18.2018_L-Carnitine_Crystalline.pdf)
  24. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
  25. Seoane Mato D., Cantero Muñoz P., Atienza Merino G. [Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism. Part II: Methylmalonic acidemia, Propionic acidemia, Tyrosinemia type I] [Preview] Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T) 2014.
  26. Tu W.J.; Methylmalonic acidemia in mainland China; Ann.Nutr.Metab; 58; 4; 281; 2011.
  27. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
  28. Vaidyanathan K., Narayanan M.P., Vasudevan D.M.; Organic acidurias: an updated review; Indian J.Clin.Biochem; 26; 4; 319-325; 2011.
  29. WHO. ATC/DDD Index 2019 [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) data dostępu 20.03.2019r.
  30. Zarządzenie 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zmianami)
  31. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych; Warszawa, 20 lutego 2022; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologii-lekowych>

## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	6
Tabela 2. Liczebność pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym E71.1 w latach 2015-2017 wg danych NFZ [23].....	9
Tabela 3. Liczebność polskiej populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana [4] .....	10
Tabela 4. Liczebność polskiej populacji w opinii eksperta klinicznego prof. J. Książyka [23] .....	10
Tabela 5. Liczba noworodków, u których w latach 2015-2017 w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015-2018” stwierdzono wystąpienie rzadkich wad metabolicznych i wezwano do dalszej diagnostyki lub leczenia zapobiegawczego [23].....	10
Tabela 6. Liczebność populacji, która uzyskała zgodę na import docelowy żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline w latach 2016 - marzec 2018 [23].....	11
Tabela 7. Liczebność populacji docelowej.....	12
<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span> .....	12
Tabela 9. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	13
Tabela 10. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”.....	13
Tabela 11. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”.....	13
Tabela 12. Koszt produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy) – scenariusz nowy.....	14
Tabela 13. Struktura wiekowa populacji docelowej [23].....	15
Tabela 14. Masa ciała pacjentów w Polsce .....	15
Tabela 15. Koszty kwalifikacji do programu .....	17
Tabela 16. Zużycie zasobów w przeliczeniu na mg produktu Carbaglu® .....	18
Tabela 17. Wpływ refundacji preparatu Carbaglu® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej.....	19
Tabela 18. Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych.....	19
Tabela 19. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych .....	20
Tabela 20. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych.....	22
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	23
Tabela 22. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 28.11.2018 r.).....	24
Tabela 23. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 28.11.2018 r.) .....	24
Tabela 24. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 05.12.2018 r.).....	25
Tabela 25. Publikacje dotyczące danych epidemiologicznych włączone do przeglądu .....	26