



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Carbaglu (kwas kargluminowy)  
w ramach programu lekowego:**  
„Leczenie kwasem kargluminowym acydurii  
organicznych: propionowej, metylomalonowej  
i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)”  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.58.2019

Data ukończenia: 31 marca 2022 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Recordati Rare Diseases SARL).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Recordati Rare Diseases 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Recordati Rare Diseases SARL.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BCAA</b>	inne określone zaburzenia metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych
<b>BIMDG</b>	British Inherited Metabolic Diseases Grup
<b>BMI</b>	body mass index
<b>BSC</b>	najlepsza terapia podtrzymująca
<b>CUA</b>	analiza użyteczności kosztów
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EEG</b>	elektroencefalografia
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>FDA</b>	Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IVA</b>	acyduria izowalerianowa
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
<b>MMA</b>	acyduria metylomalonowa
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCG</b>	kwas kargluminowy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>OW</b>	oddział wojewódzki
<b>PA</b>	acyduria propionowa
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>śsspz</b>	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. O refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. O świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 z późn. zm.)

---

<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. W sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. <b>Status rejestracyjny wnioskowanej technologii</b> .....	9
3.1.1.3. <b>Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii</b> .....	10
3.1.2. <b>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</b> .....	11
3.1.2.1. <b>Wnioskowany sposób finansowania</b> .....	11
3.1.2.2. <b>Wnioskowane wskazanie</b> .....	11
3.1.2.3. <b>Ocena analityków Agencji</b> .....	13
3.2. <b>Problem zdrowotny</b> .....	13
3.3. <b>Liczebność populacji wnioskowanej</b> .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	36

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	37
4.3.	Komentarz Agencji .....	38
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>39</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	49
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	50
5.4.	Komentarz Agencji .....	50
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>52</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	56
6.4.	Komentarz Agencji .....	57
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>58</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>59</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>60</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>62</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>64</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>67</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>71</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>72</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>74</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.10.2019 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.668.2019

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg, 60 tabl., kod EAN: 05909990213894
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego: „Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- 

Podmiot odpowiedzialny  
Recordati Rare Diseases  
Immeuble “Le Wilson”  
70, Avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Francja

---

Wnioskodawca  
Recordati Rare Diseases  
Immeuble “Le Wilson”  
70, Avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Francja

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.10.2019 r., znak PLR.4600.668.2019 (data wpływu do AOTMiT 17.10.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg, 60 tabl., kod EAN: 05909990213894,

w ramach programu lekowego „Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.11.2019 r., znak OT.4331.58.2019.JW.2. W ww. piśmie Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Postanowieniem z dnia 29.11.2019 r., znak PLR.4600.668.2019.17.KW (data wpływu do AOTMiT 29.11.2019 r.), Minister Zdrowia zawiesił postępowanie. Postanowieniem z dnia 8.03.2022 r., znak PLR.4600.668.2019.19.KWA, Minister Zdrowia ponownie podjął postępowanie w przedmiotowej sprawie.

Uzupełnienia analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań zostały przekazane Agencji w dniu 21.03.2022 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową lub kwasicą propionową. Instytut Arcana. Kraków, luty 2022.
- [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową, kwasicą metylomalonową lub kwasicą izowalerianową. Instytut Arcana. Kraków, luty 2022.
- [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Carbaglu (kwas kargluminowy) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową lub kwasicą propionową – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana. Kraków, luty 2022.
- [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Carbaglu (kwas kargluminowy) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową lub kwasicą propionową - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana. Kraków, luty 2022.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Carbaglu (acidum carginicum), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg, 60 tabl., kod EAN: 05909990213894
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	A16AA05 Aminokwasy i pochodne
<b>Substancja czynna</b>	kwas kargluminowy
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodne z treścią wnioskowanego programu lekowego dla terapii kwasem kargluminowym „Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)”
<b>Dawkowanie</b>	<u>Carbaglu stosowany w kwasicy izowalerianowej, metylomalonowej i propionowej:</u> Leczenie należy rozpocząć w momencie stwierdzenia hiperamonemii u pacjentów z kwasicą organiczną. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg, w razie potrzeby zwiększyć do 250 mg/kg. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby utrzymać prawidłowe stężenie amoniaku w osoczu.
<b>Droga podania</b>	doustna (połknięcie lub podanie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy z użyciem strzykawki, jeśli jest to konieczne)
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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. Pomimo, że syntetaza karbamoilofosforanowa wykazuje mniejsze powinowactwo do kwasu kargluminowego niż do N-acetyloglutaminianu, wykazano in vivo, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i u szczurów znacznie skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem. Te spostrzeżenia można wyjaśnić na podstawie następujących obserwacji: i) błona mitochondrialna jest bardziej przepuszczalna dla kwasu kargluminowego niż dla N-acetyloglutaminianu, ii) kwas kargluminowy jest bardziej odporny na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminoacylazy obecnej w cytosolu.

Źródło: ChPL Carbaglu

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny produktu leczniczego Carbaglu

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	24 stycznia 2003, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Cabarglu jest wskazany w leczeniu: · hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej; · hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową; · hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową; · hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie*

<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Ten produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.
---------------------------------------	---

\*Lek utracił status leku sierocego w styczniu 2013 (w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej) i w czerwcu 2021 (w ocenianych wskazaniach)

Źródło: ChPL Carbaglu

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Carbaglu był wcześniej kilkakrotnie przedmiotem oceny w Agencji. Pierwsza ocena była przeprowadzona w 2015 roku w ramach analizy weryfikacyjnej dla leku Carbaglu we wskazaniu niebędącym przedmiotem niniejszej oceny, tj. leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, efektem której było negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywna Rekomendacja Prezesa Agencji. W 2019 roku lek Carbaglu w tym wskazaniu był oceniany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej – zarówno Opinia Rady Przejrzystości jak i Opinia Prezesa były pozytywne.

Produkt leczniczy Carbaglu stosowany w leczeniu acydurii metylomalonowej oraz acydurii propionowej był poddany ocenie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej w 2018 roku, natomiast terapia Carbaglu w leczeniu acydurii izowalerianowej nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Oba wnioski dotyczące leku Carbaglu w leczeniu acydurii metylomalonowej oraz acydurii propionowej uzyskały pozytywną Opinię Rady Przejrzystości oraz pozytywną Opinię Prezesa AOTMiT. Głównym argumentem pozytywnego rozpatrzenia obu wniosków była obserwowana w badaniach redukcja osoczowego stężenia amoniaku u pacjentów z rozpoznaniem acydurii stosujących kwas kargluminowy. Profil działania leku nie wiązał się z zagrożeniami odmiennymi od tych występujących przy stosowaniu innych technologii we wnioskowanych wskazaniach. W opiniach zwracano uwagę na stosunkowo niską jakość przytoczonych dowodów naukowych, aczkolwiek zarówno ekspert kliniczny jak i wytyczne wskazywały na możliwość stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanej populacji chorych. Dodatkowo, Rada podkreśliła, że ze względu na dłuższy niż 3-miesięczny horyzont czasowy stosowania leku, przyjęty sposób finansowania w obu wskazaniach jest niewłaściwy, gdyż nie zabezpiecza chorego na stałe. Jednocześnie w Opinii Prezesa wskazano, że tryb wnioskowania o dostępność do technologii lekowej oparty na ratunkowym dostępie do technologii lekowej, nie wydaje się być odpowiednim rozwiązaniem systemowym dla wnioskowanej technologii lekowej ze względu na konieczność stosowania terapii przez długi czas.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Wcześniejsze oceny AOTMiT kwasu kargluminowego we wnioskowanych wskazaniach.**

Nr i data wydania	Lek/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
<b>Opinia Rady Przejrzystości</b> nr 308/2018 z dnia 3 grudnia 2018 r.	Carbaglu w leczeniu acydurii metylomalonowej (refundacja w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowej)	<b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: acyduria metylomalonowa (ICD-10: E71.1). <b>Uzasadnienie:</b> Brak jest badań wysokiej jakości, które umożliwiłyby porównanie skuteczności kwasu kargluminowego z technologią alternatywną. Stosowanie u większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych leczenia wspomagającego (np. wymiataczy amoniaku), utrudnia jednoznaczną ocenę skuteczności Carbaglu. W analizach post hoc w zróżnicowanej grupie pacjentów z rozpoznaniem acydurii organicznej o różnej etiologii, stosujących kwas kargluminowy, obserwowano jednak redukcję osoczowego stężenia amoniaku niż w grupie stosującej wymiatacze amoniaku. (...) Profil działania leku nie wiąże się z zagrożeniami odmiennymi od tych występujących przy stosowaniu innych technologii w tym wskazaniu. Lek jest obecnie zarejestrowany w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, kwasicy izowalerianową, metylomalonową lub propionową. Ponieważ hiperamonemia zawsze występuje w przebiegu acydurii metylomalonowej, wskazanie wnioskowane (acyduria metylomalonowa) jest zbieżne ze wskazaniem zarejestrowanym.
<b>Opinia AOTMiT</b> nr 50/2018 z dnia 7 grudnia 2018 r.		<b>AOTMiT (...) opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: acyduria metylomalonowa (ICD-10: E71.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <b>Uzasadnienie:</b> W ramach analizy klinicznej zostały włączone badania retrospektywne, które wskazują na potencjalną skuteczność wnioskowanej technologii lekowej w zakresie obniżania poziomu amoniaku w osoczu krwi. Ponadto odnotowano wzrost odsetka epizodów dekompensacji metabolicznej z prawidłowym stanem w zakresie stanu neurologicznego, psychiatrycznego, układu oddechowego oraz czynności wątroby(...) Warto dodać, że stany dekompensacji metabolicznej, którym towarzyszy hiperamonemia, mogą powodować zgon pacjenta, zatem łagodzenie tych stanów jest działaniem

Nr i data wydania	Lek/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
		koniecznym. (...) należy mieć na uwadze stosunkowo niską jakość przytoczonych dowodów naukowych, aczkolwiek zarówno ekspert kliniczny jak i wytyczne wskazują na możliwość stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanym wskazaniu.
<b>Opinia Rady Przejrzystości</b> nr 307/2018 z dnia 3 grudnia 2018 r.	Carbaglu w leczeniu acydurii propionowej (refundacja w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowej)	<b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: acyduria propionowa (ICD-10 E71.1). <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność kliniczną Carbaglu związaną z szybkim obniżeniem średniego stężenia amoniaku w osoczu i poprawą objawów choroby. Brak jest jednak badań wysokiej jakości, które umożliwiłoby porównanie skuteczności kwasu kargluminowego z technologią alternatywną. (...) Profil działania leku nie wiąże się z zagrożeniami odmiennymi od tych występujących przy stosowaniu innych technologii w tym wskazaniu. Lek jest obecnie zarejestrowany w leczeniu hiperamonemii, spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, kwasicą izowalerianową, metylomalonową lub propionową. Ponieważ hiperamonemia zawsze występuje w przebiegu acydurii propionowej, wskazanie wnioskowane (acyduria propionowa) jest zbieżne ze wskazaniem zarejestrowanym.
<b>Opinia AOTMiT</b> nr 49/2018 z dnia 7 grudnia 2018 r.		<b>AOTMiT (...) opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: acyduria propionowa (ICD-10: E71.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie:</u> W ramach analizy klinicznej zostały włączone badania retrospektywne, które wskazują na potencjalną skuteczność wnioskowanej technologii lekowej w zakresie obniżania poziomu amoniaku w osoczu krwi. Ponadto odnotowano wzrost odsetka epizodów dekompensacji metabolicznej z prawidłowym stanem w zakresie stanu neurologicznego, psychiatrycznego, układu oddechowego oraz czynności wątroby. (...) Warto dodać, że stany dekompensacji metabolicznej, którym towarzyszy hiperamonemia, mogą powodować zgon pacjenta, zatem łagodzenie tych stanów jest działaniem koniecznym. (...) należy mieć na uwadze stosunkowo niską jakość przytoczonych dowodów naukowych, aczkolwiek zarówno ekspert kliniczny jak i wytyczne wskazują na możliwość stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego (wnioskowane jest utworzenie nowego programu lekowego)
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Hiperamonemia w przebiegu acydurii propionowej, metylomalonowej oraz izowalerianowej zdiagnozowana na podstawie analizy profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS i profilu acylokarnityny we krwi metodą tandem MS/MS.
Kryteria wyłączenia	1) wystąpienie nadwrażliwości (alergii) na kwas kargluminowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku Carbaglu; 2) stwierdzenie braku skuteczności leczenia - weryfikacji skuteczności leczenia dokonuje, co 6 miesięcy Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii; 3) ciąża lub karmienie piersią; 4) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu.

<b>Dawkowanie</b>	<p>1.1 Leczenie należy rozpocząć w momencie stwierdzenia hiperamonemii u pacjentów z kwasicą organiczną. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg, w razie potrzeby do 250 mg/kg.</p> <p>Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby utrzymać prawidłowe stężenie amoniaku w osoczu.</p> <p>Leczenie kwasem kargluminowym należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu chorób metabolicznych.</p> <p>Zaleca się dzielenie całkowitej dobowej dawki leku na dwie do czterech dawek, podawanych przed posiłkami lub karmieniem dziecka. Dzielenie tabletek na pół umożliwia w większości przypadków uzyskanie wymaganego dawkowania. Niekiedy użycie ćwiartki tabletki może pomóc w uzyskaniu dawkowania zalecanego przez lekarza.</p> <p>Do tabletek należy dodać co najmniej 5-10 ml wody, do powstania zawiesiny i połączyć natychmiast lub podać szybko strzykawką przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.</p>
<b>Określenie czasu w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Stężenie amoniaku</li> <li>2) Ilościowe oznaczenie poziomu aminokwasów (glutamina, izoleucyna, leucyna, walina, glicyna, metionina, treonina) w osoczu/surowicy;</li> <li>3) Oznaczenie poziomu ketonów w moczu;</li> <li>4) Morfologia z rozmazem;</li> <li>5) Gazometria krwi;</li> <li>6) Profil kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS;</li> <li>7) Profil acetylokarnityny w suchej kropli krwi;</li> <li>8) Wzrost (masa, długość/wysokość, BMI);</li> <li>9) Aktywność enzymów wątrobowych: ALAT, AspAT., kinaza keratynowa (CK), stężenie bilirubiny całkowitej i związanej;</li> <li>10) Ciśnienie tętnicze krwi, tętno;</li> <li>11) Badanie przedmiotowe;</li> <li>12) EKG;</li> <li>13) Konsultacja neurologiczna;</li> <li>14) Konsultacja dietetyczna;</li> <li>15) Konsultacja psychologiczna.</li> </ol>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>Co najmniej raz na 180 dni:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Poziom amoniaku w osoczu;</li> <li>2) Gazometria krwi;</li> <li>3) Ilościowe oznaczenie poziomu aminokwasów (glutamina, izoleucyna, leucyna, walina, glicyna, metionina, treonina) w osoczu/surowicy;</li> <li>4) Morfologia z rozmazem;</li> <li>5) Wzrost (masa, długość/wysokość, BMI);</li> <li>6) Badanie przedmiotowe</li> <li>7) Aktywność enzymów wątrobowych – ALAT, AspAT., kinaza keratynowa (CK), stężenie bilirubiny całkowitej i związanej;</li> <li>8) Oznaczenie wolnej karnityny w osoczu;</li> <li>9) EKG;</li> <li>10) Konsultacja psychologiczna;</li> <li>11) Konsultacja dietetyczna;</li> <li>12) Konsultacja neurologiczna;</li> <li>13) Badanie EEG, MRI OUN (w uzasadnionych przypadkach),</li> </ol>
<b>Monitorowanie programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>

Skróty: ALAT – aminotransferaza alaninowa, BMI- body mass index, EEG - elektroencefalografia, EKG- elektrokardiografia, MRI –(ang. magnetic resonance imaging), rezonans magnetyczny, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, OUN- ośrodkowy układ nerwowy, OW – oddział wojewódzki

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane przez kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: proprionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)” jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego. Technologia lekowa Carbaglu zarejestrowana jest także w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, której nie dotyczy niniejszy wniosek. Dodatkowo wskazanie refundacyjne tj. leczenie hiperamonemii spowodowanej: kwasicą izowalerianową, metylomalonową lub propionową jest bardziej uszczegółowione w stosunku do rejestracyjnego w zakresie badań diagnostycznych potwierdzających rozpoznanie choroby.

#### Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowego programu lekowego „Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: proprionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)” oraz utworzenie nowej grupy limitowej. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ na dzień 21 lutego 2022 r. nie jest refundowany w Polsce lek o podobnym mechanizmie działania, ponadto dotychczasowa praktyka Ministerstwa Zdrowia, pokazuje, że produkty lecznicze stosowane w ramach programów lekowych kwalifikowane są do oddzielnych grup limitowych. Tym samym wnioskowanie o osobną grupę limitową dla kwasu kargluminowego jest zasadne.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Carbaglu w leczeniu acydurii organicznych: proprionowej, metylomalonowej i izowalerianowej, produkt leczniczy będzie dostępny w ramach programu lekowego przy odpłatności określonej jako lek wydawany bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Produkt leczniczy Carbaglu nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu, zatem nie ma ustalonej urzędowej ceny zbytu.

#### Instrument dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

#### Definicja

Kwasice (acydurie) organiczne to dziedziczne choroby metaboliczne związane z niedoborem lub brakiem enzymów zaangażowanych w rozkład aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (walina, izoleucyna, metionina, treonina), co powoduje nagromadzenie nieprawidłowych metabolitów, upośledzających cykl mocznikowy. Efektem tych zaburzeń jest hiperamonemia, czyli podwyższone stężenie amoniaku we krwi, stan bezpośrednio zagrażający życiu.

Acyduria propionowa (ang. *propionic acidemia*, PA), ICD-10 E71.1, zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór aktywności karboksylazy propionilo-koenzymu A.

Acyduria metylomalonowa (ang. *methylmalonic aciduria*, MMA), ICD-10 E71.1 wywołana jest niedoborem (lub brakiem) enzymu mutazy metylomalonylo - koenzymu A (MUT), odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów lub jego kofaktora - kobalaminy (witamina B12).

Acyduria izowalerianowa (ang. *isovaleric acidemia*, IVA), ICD-10 E71.1 jest kwasicą organiczną wynikającą z niedoboru dehydrogenazy izowalerylo-koenzymu A.

#### Epidemiologia

Częstość występowania kwasicy metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:50 000 urodzeń (Schiff 2016, Lo 2017).

Częstość występowania kwasicy proprionowej na świecie jest szacowana pomiędzy 1:50 000, a 1:150 000 żywych urodzeń. Chorobowość wynosi 1-9 na 1 000 000 osób. W niektórych krajach choroba ta występuje częściej, między innymi w Arabii Saudyjskiej i wynosi 1: 2 000 do 1:5 000 żywych urodzeń.

Częstość występowania kwasicy izowalerianowej szacuje się na 1:250 000 (Lo 2017). W populacji europejskiej chorobowość wynosi 1 na 100 000.



Liczbę nowych rozpoznań kwasic metabolicznych u noworodków w Polsce, będących efektem programu przesiewowego, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. 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<sup>1</sup>**

Wskazanie	Liczba noworodków wezwanych do dalszej diagnostyki lub leczenia zapobiegawczego		
	2015	2016	2017
Kwasica izowalerianowa	5	4	0
Kwasica metylomalonowa	2	0	2
Kwasica propionowa	0	2	0

### Etiologia i patogenez

Kwasice organiczne to choroby dziedziczone recesywnie autosomalnie, związane z mutacjami genetycznymi odpowiedzialnymi za kodowanie enzymów uczestniczących w przemianach aminokwasów.

### Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie najczęściej następuje podczas pierwszego zdarzenia dekompensacji w okresie noworodkowym (zwykle w pierwszym lub drugim tygodniu życia). Opiera się ono na prezentacji klinicznej i na analizie kwasów organicznych w osoczu i/lub moczu za pomocą chromatografii gazowo-cieczowej i spektrometrii masowej. Diagnostykę w kierunku kwasic organicznych należy przeprowadzić u każdego noworodka /dziecka u którego wystąpiła: kwasica metaboliczna (z podwyższoną luką anionową), podwyższony poziom mleczanów, hiperamonemia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, ciała ketonowe w moczu.

Badania obejmują oznaczanie organicznych kwasów w moczu, aminokwasów we krwi, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym, profil acylokarnityn w suchej kropli krwi i całkowitej osoczowej homocysteiny która umożliwia różnicowanie między różnymi typami MMA. Poziom kwasu propionowego jest podwyższony w kwasicy metylomalonowej i propionowej. Kwas metylomalonowy nie jest podwyższony w PA i tym samym pozwala rozróżnić MMA od PA za pomocą analizy kwasów organicznych w moczu. W profilu acylokarnityny propionylkarnityna jest podwyższona, ale nie jest ona specyficzna i nie pomaga odróżnić MMA i PA. Metylocytrynian i kwas 3-hydroksypropionowy są obecne w obu zaburzeniach. W MMA podwyższona jest metylomalonylokarnityna (izomer C4DC), natomiast w PA propionylglicyna, tiglylglicyna, 3-hydroksy-2-metylu, oraz 2-metyloacetoctan. Analiza aminokwasów zwykle wykazuje podwyższone stężenia glicyny i lizyny we krwi, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Brak niedokrwistości megaloblastycznej ze zwiększoną MCV i podwyższona homocysteina w osoczu różnicuje MMA z niedoboru witaminy B12 od zaburzeń wewnątrzkomórkowego metabolizmu kobalaminy. Oznaczanie liczb nieparzystych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (OLCFA) w błonach erytrocytów lub osoczu stanowi dodatkową diagnostykę i jest wykonywana tylko w nielicznych przypadkach.

W kwasicy izowalerianowej znacznie podwyższony jest poziom izowalerylokarnityny we krwi i izowaleryloglicyny w moczu. Wolny kwas izowalerianowy we krwi podczas epizodów ostrej dekompensacji metabolicznej może osiągnąć wartości kilkaset (100-500) razy wyższe niż normy. Nie przekłada się to jednak na wartość diagnostyczną z powodu szybkiego sprzęgania z innymi związkami. Wyróżnia się 2 formy IVA – ostrą noworodkową (pojawia się w pierwszych dniach życia) oraz przewlekłą (zwykle w pierwszym roku życia). Charakterystyczny zapach „spoconych stóp” występuje u niemal wszystkich pacjentów w chwili rozpoznania. Tandemowa spektrometria mas (MS / MS) i obliczenie stosunku izowalerylokarnityna do oktanoilokarnityny, butyrylokarnityny lub propionylkarnityny we krwi jest obecnie wykorzystywana do wykrywania IVA zanim wystąpią objawy kliniczne.

### Leczenie

Podstawowa strategia leczenia pacjentów z kwasicami organicznymi polega na odwrócenie katabolizmu poprzez zaprzestanie podaży białek i włączenie dożylnych płynów zawierających niebiałkowe źródło kalorii.

Choroba związana jest z epizodami dekompensacji metabolicznej, konieczne jest wtedy jak najszybsze rozpoczęcie leczenia. Zalecenie kliniczne wskazują na konieczność wdrożenia leczenia nawet przed

<sup>1</sup> Dane przekazane przez Departament Polityki Zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia (pismo z dnia 17.04.2018 znak: PZP.4053.4.2018.PCz) w ramach prac nad Opracowaniem Agencji na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS w ramach importu docelowego (OT.4311.18.2018)

potwierdzeniem diagnozy. Polega ono na ustabilizowaniu stanu pacjenta poprzez wstrzymanie podaży białka, dożylnie podanie glukozy i ewentualnie karnityny oraz wyrównanie zaburzeń jonowo - gazometrycznych. Całkowite zaprzestanie podaży białka trwa zwykle nie więcej niż 24-48 godzin i jest stopniowo przywracane, w zależności od równowagi kwasowo-zasadowej pacjenta i wyników innych testów laboratoryjnych. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta kluczowe znaczenie ma dieta ubogobiałkowa, włączenie mieszanek suplementujących niezbędne aminokwasy oraz podawanie karnityny. U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie witaminą B12 stosuje się również hydroksykobalaminę.

Epizodom dekomensacji towarzyszy hiperamonemia, jedno z najcięższych zdarzeń zagrażających życiu w przebiegu kwasic organicznych. Wytyczne rekomendują podanie tzw. wymiataczy amoniaku (benzoesanu sodu, fenylomałtanu sodu) lub rozważenie podania kwasu kargluminowego. Jeżeli nie jest możliwe ustabilizowanie poziomu amoniaku we krwi konieczne jest rozpoczęcie dializowania.

Pacjenci, u których pomimo odpowiedniego leczenia nadal występują częste dekomensacje, niekontrolowana hiperamonemia i opóźnienia rozwojowe mogą wymagać przeszczepu wątroby.

### Rokowanie

Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby. W przypadku braku wystąpienia uszkodzeń neurologicznych (np. encefalopatia) przed rozpoczęciem leczenia/kontrolowania choroby poprzez restrykcyjną dietę rokowanie jest dobre. W przypadku MMA rokowanie zależy od podtypu choroby – dla MUT<sup>0</sup> najgorsze, natomiast w przypadku mutacji Cb1A – najlepsze.

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

Późne przypadki MMA mogą wystąpić w każdym wieku (okresie niemowlęcym, dzieciństwie lub nawet później) i mają bardzo zróżnicowany obraz kliniczny. Rokowania są ogólnie słabe pomimo pozornie skutecznej terapii dietą niskobiałkową i karnityną, z wyjątkiem form MMA reagujących na witaminę B12 (głównie MMA cblA), które, jeśli zostaną zdiagnozowane i leczone w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania. Wczesne wykrycie i leczenie prowadzi do spadku śmiertelności w pierwszym roku życia i zwiększa przeżycie we wczesnym dzieciństwie. Dzięki zastosowaniu leczenia można uniknąć ostrych przełomów z hiperamonemią, co zmniejsza ryzyko zgonu oraz wystąpienia upośledzenia umysłowego i niedowładów (zespołu pozapiramidowego). Jednakże odsetek pacjentów z zaburzeniami rozwoju poznawczego wśród pacjentów z acydurią propionową wciąż pozostaje wysoki.

Źródło: OT.422.45.2018, OT.422.46.2018; APD Wnioskodawcy; Lo 2017, Schiff 2016, Baumgartner 2014, Orphanet

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli poglądowo przedstawiono informacje pozyskane z NFZ za lata 2014 - czerwiec 2021 w zakresie liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C71.1 (głównym lub współistniejącym). Przedstawione dane obejmują populację szerszą niż wnioskowana, ponieważ w ramach kodu ICD-10 C71.1, oprócz IVA, MMA, PA rozpoznaje się również takie schorzenia jak m.in. hiperleucynowa izoleucynemia, hiperwalinemia oraz inne określone zaburzenia metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych (BCAA). Nie są dostępne bardziej szczegółowe dane.

**Tabela 7. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: C71.1 z rozszerzeniami (główne bądź współistniejące) w latach 2014 – 2021\***

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*
Liczba pacjentów	107	126	121	131	121	145	141	116

\*Dane za rok 2021 obejmują miesiące: styczeń – czerwiec

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się w 2019 roku do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dotyczących liczebności populacji wnioskowanej. Szczegóły odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów

Ekspert	Rozpoznanie - hiperamonemia w przebiegu:	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
Prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	PA	Ok. 10	Ok. 2	Ok. 5	Szacunki własne
	MMA	Ok. 20	Ok. 3	Ok. 10	Szacunki własne
	IVA	Ok. 30	Ok. 3	Ok. 10	Szacunki własne
Dr hab. n. med. Jolanta Wierzbą Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej	PA	Klikunastu (zapadalność 1:50000-1:100000)	1-7	Brak informacji	Brak informacji
	MMA	Klikunastu (zapadalność 1:80000-1:100000)	1-7	Brak informacji	Brak informacji
	IVA	Klikunastu (zapadalność 1:60000)	1-7	Brak informacji	Brak informacji

Skróty: PA – acyduria propionowa, MMA – acyduria metylomalonowa, IVA –acyduria izowalerianowa

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazę informacji naukowej Medline,
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- European Society of Clinical Nutrition and Metabolism ([www.espen.org](http://www.espen.org))
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- British Inherited Metabolic Diseases Grup ([www.bimdg.org.pl](http://www.bimdg.org.pl))
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto przeszukano strony organizacji oraz towarzystw naukowych obejmujących swoją działalnością oceniane wskazanie. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.03.2022 r. Do przeglądu włączono publikacje w języku polskim lub angielskim. W ramach wyszukiwania poszukiwano słów kluczowych: *methylmalonic acidemia*, *propionic acidemia*, *isovaleric acidemia*, *hyperammonaemia*.

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych: Forny 2021 (międzynarodowe), Jurecki 2019 (amerykańskie) BIMDG 2017 (angielskie), Baumgartner 2014 (europejskie) oraz Chapman 2012 (międzynarodowe) dotyczących leczenia hiperamonemii spowodowanej acydurią metylomalonową i propionową. Odnalezione rekomendacje nie odnoszą się do rekomendowanego schematu leczenia hiperamonemii spowodowanej acydurią izowalerianową.

Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują, u pacjentów z hiperamonemią spowodowaną acydurią metylomalonową i propionową stosowanie kwasu kargluminowego (wg wytycznych BIMDG 2017 jedynie u dzieci, natomiast u pacjentów dorosłych zalecany jest benzoesan sodu), wymiataczy amoniaku tj. benzoesan sodu, fenylomaślan sodu. W europejskich wytycznych Baumgartner 2014 wskazano również, że w przypadku ostrej hiperamonemii oprócz ww. substancji należy dodatkowo zastosować również hydroksykobalaminę, biotynę i L-argininę.



Jednakże w międzynarodowych rekomendacjach Chapman 2012 podkreślono, że wymiataczy amoniaku zwłaszcza fenylomaślanu nie należy stosować u pacjentów z rozpoznaną acydurią i ostrą fazą hiperamonemii. W tym wypadku hemodializy/hemofiltracje i stosowanie kwasu kargluminowego są leczeniem z wyboru.

W żadnych odnalezionych wytycznych nie zalecono stosowania kwasu kargluminowego w długotrwałym leczeniu podtrzymującym. W wytycznych Baumgartner 2014 podkreślono wręcz, że nie ma dowodów na skuteczność kwasu kargluminowego w długotrwałym leczeniu. Należy jednak wskazać na fakt, iż badanie RCT Alfadhel 2021 dot. skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowej terapii podtrzymującej kwasem kargluminowym pacjentów z acydurią metylomalonową i propionową zostało opublikowane w 10.2021 r., a więc po dacie publikacji odnalezionych wytycznych klinicznych.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Forny 2021 (międzynarodowe)</b>            Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>Międzynarodowy konsensus ekspertów dotyczący diagnostyki, leczenia acydurii metylomalonowej (MMA) i propionowej (PA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku podejrzenia MMA lub PA, sugeruje się natychmiastowe rozpoczęcie leczenia mające na celu poprawę przeżycia pacjentów (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba)</li> <li>Rekomenduje się unikanie stanu katabolizmu u pacjentów, aby poprawić wyrównanie metaboliczne (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna)</li> <li>Sugeruje się dietę ubogobiałkową (pochodzenia naturalnego) z uwzględnieniem zapotrzebowania zależnego od wieku, w celu zapewnienia wyrównania metabolicznego (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba)</li> <li>Sugeruje się suplementację L-karnityną w celu poprawy równowagi metabolicznej (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba). L-karnityna może poprawić równowagę metaboliczną i pomóc uniknąć hiperamonemii. <b>Kwas kargluminowy</b> był badany w ramach leczenia hiperamonemii spowodowanej MMA i PA, lek był dobrze tolerowany przez pacjentów, jednak wymagane jest przeprowadzenie dalszych badań w celu udowodnienia jego skuteczność.</li> <li>Rekomenduje się ocenę odpowiedzi na pozajelitowe podanie witaminy B12 u wszystkich pacjentów z podejrzeniem MMA (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna)</li> <li>Sugeruje się rozważenie przeszczepienia wątroby u pacjentów z MMA i PA lub jednoczesnego przeszczepienia wątroby i nerki u pacjentów z MMA w celu poprawy równowagi metabolicznej (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba).</li> </ul> <p><i>Siła i jakość rekomendacji: w ocenie posłużono się metodologią GRADE</i>  <i>Źródło finansowania: The German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine; The Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism; Ministry of Culture and Science of the German State of North Rhine-Westphalia, Grant/Award Number: 005-1703-0016; Ministry of Health of the Czech Republic, Grant/Award Number: RVO VFN 64165; ITINERARE University Priority Research Programs of the University of Zurich, Switzerland; radiz, Rare Disease Initiative Zurich; Swiss National Science Foundation, Grant/Award Number: 31003A_175779; Faculty of Medicine of the University of Zurich, Filling the Gap Grant, Switzerland</i></p>
<p><b>Jurecki 2019 (amerykańskie)</b>            Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><b>Konsensus ekspertów dotyczący diagnostyki, leczenia acydurii propionowej (PA)</b>  <u>Postępowanie w przypadku wystąpienia hiperamonemii</u>            Należy rozważyć zastosowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>kwasu kargluminowego</b> w leczeniu wtórnej hiperamonemii będącej następstwem zahamowania syntezy N-acetyloglutaminianu przez podwyższony poziom kwasu propionowego. (jakość dowodów: słaba),</li> <li>przeciwutleniaczy i wymiataczy amoniaku podczas epizodów hiperamonemii w celu uzupełnienia postępowania dietetycznego u osób z PA, aby zapobiec/opóźnić wystąpienie lub zmniejszyć nasilenie neuropatii nerwu wzrokowego (jakość dowodów: niedostateczna)</li> </ul> <p><i>Siła i jakość rekomendacji:</i>  <i>Słabe zalecenie oznacza, że jakoś istniejących dowodów jest podejrzana lub że dobrze przeprowadzone badania (stopień I, II lub III) wykazują niewielką przewagę jednego podejścia nad drugim.</i>  <i>Niedostateczne zalecenia oznaczają, że brakuje zarówno odpowiednich dowodów (stopień V), jak i/lub niejasna jest równowaga między korzyściami a ryzykiem stosowania</i>  <i>Źródło finansowania: SERA by the Health Resources and Services Administration (HRSA) grant oraz Genetic Metabolic Dietitians International</i></p>
<p><b>BIMDG 2008 (aktualizacja z 2017) (angielskie)</b>            Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia acydurii propionowej (PA) oraz acydurii metylomalonowej (MMA)</b>  <u>Postępowanie w przypadku wystąpienia hiperamonemii u dzieci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeśli wystąpi hiperamonemia (&gt;200 µmol/l w ciągu pierwszych 24 godzin lub &gt;250 µmol/l) należy rozważyć podanie <b>kwasu kargluminowego</b> w dawce 250 mg/kg w pojedynczej doustnej dawce (jeżeli jest dostępna) lub benzoesanu sodu 250 mg/kg/d (w ciągłym wlewie lub dojelitowo).</li> </ul> <p><u>Postępowanie w przypadku wystąpienia hiperamonemii u dorosłych:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku hiperamonemii – podać benzoosan sodu w dawce 250 mg/kg mc./dobę w postaci ciągłej infuzji lub dojelitowo. Nie stosować walproinianu sodu.</li> </ul> <p>Odnotowano szereg przypadków ciężkich powikłań kardiologicznych u pacjentów z dekompenacją w przebiegu PA tj. kardiomiopatia rozstrzeniowa, wydłużenie odstępu QTc oraz arytmia. Dlatego u pacjentów powinno być prowadzone monitorowanie pracy serca podczas pobytu w szpitalu oraz pilna ocena kardiologiczna.</p> <p>W przypadku hiperamonemii spowodowanej acydurią izowalerianową (IA) nie odnaleziono informacji o zalecanym postępowaniu leczniczym.</p> <p><i>Siła i jakość rekomendacji: nd</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>Baumgartner/EIMD 2014 (europejskie)</b>  <u>Konflikt interesów:</u>  część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia acydurii propionowej (PA) oraz acydurii metylomalonowej (MMA)</b>  <u>Postępowanie w przypadku wystąpienia hiperamonemii</u>  Przewlekła hiperamonemia charakteryzująca się zaburzoną równowagą metaboliczną, wymaga interwencji oraz leczenia podstawowej przyczyny.</p> <p>Zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjentów z przekroczoną górną granicą normy: zaprzestanie podaży białka, podanie glukozy dożylnie w dawce w zależności od wieku, zwiększenie dawki karnityny do 200 mg/kg/dobę oraz należy monitorować poziom amoniaku we krwi co 3 godziny;</li> <li>u pacjentów z poziomem amoniaku wynoszących 100-250 <math>\mu\text{mol/l}</math> (w przypadku noworodków od 150 do 250) lub więcej należy rozważyć rozpoczęcie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>zalecenia jak w przypadku pacjentów z przekroczoną górną granicą normy oraz</li> <li>rozpoczęcie leczenia benzoosanem sodu (dawka 50 mg/kg jako bolus w postaci infuzji 90-120 min, następnie dawka podtrzymująca 250 mg/kg/d),</li> <li><b>rozważenie podania kwasu kargluminowego</b> w dawce 100 mg/kg, następnie 25-62 mg/kg co 6 godzin,</li> <li>detoksykacja pozaustrojowa w zależności od wieku i historii pacjenta</li> </ul> </li> </ul> <p>Ww. rekomendacje są z poziomu C i D.</p> <p>W przypadku wystąpienia <b>ostrej hiperamonemii</b> należy przerwać przyjmowanie protein i podać: glukozę, L-karnitynę, hydroksykobalaminę, biotynę, benzoosan sodu, fenylomaślan sodu, L-argininę, <b>kwas kargluminowy</b> (siła rekomendacji C-D).</p> <p>W wytycznych podkreślono fakt, że nie ma dowodów na skuteczność <b>kwasu kargluminowego w długotrwałym leczeniu</b>. Transplantację wątroby i/lub nerki należy rozważyć u pacjentów, u których stan kliniczny jest trudny do ustabilizowania za pomocą leczenia dietetycznego/farmakologicznego. Jednakże przeszczep powinien być traktowany jedynie jako leczenie objawowe mające na celu poprawę jakości życia, ale nie jako ostateczne wyleczenie choroby.</p> <p><i>Siła i jakość rekomendacji:</i>  <i>Poziom C – dowody składające się z badań ocenionych jako 2+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wskazujących na ogólną spójność wyników lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2++</i>  <i>Poziom D – dowody z poziomu 3 i 4 lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na 2+</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>Chapman 2012 (międzynarodowe)</b>  <u>Konflikt interesów:</u>  brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia acydurii propionowej (PA)</b>  <u>Postępowanie w przypadku wystąpienia hiperamonemii</u>  Zaleca się stosowanie benzoosanu sodu (w dawce w zależności od masy ciała: 0-20 kg dawka 250 mg/kg; &gt;20 kg dawka 5,5 g/m<sup>2</sup>) u pacjentów niezdiagnozowanych.</p> <p>U pacjentów z hiperamonemią spowodowaną PA zaleca się zastosowanie <b>kwasu kargluminowego</b> w dawce w zależności od masy ciała: 0-20 kg - dawka 100 mg/kg co 6 godzin; &gt;20kg – dawka 2,2 g/m<sup>2</sup> co 6 godzin.</p> <p>Wymiataczy amoniaku zwłaszcza fenylomaślanu nie należy stosować u pacjentów z rozpoznaną PA i ostrą fazą hiperamonemii; hemodializy/hemofiltracje i stosowanie <b>kwasu kargluminowego</b> są leczeniem z wyboru.</p> <p><i>Siła i jakość rekomendacji: brak informacji</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Skróty: MMA – acyduria metylomalonowa, PA – acyduria propionowa, IA – acyduria izowalerianowa, BIMDG – British Inherited Metabolic Disease Group, EIMD – European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz przedstawicieli organizacji pacjenckich. Otrzymano 4 odpowiedzi, spośród których 3 włączono do analizy. W tabelach poniżej zestawiono opinie ekspertów na temat dostępnych technologii medycznych we wnioskowanym wskazaniu z podziałem na stan ostrej (Tabela 10) i leczenie długoterminowe (Tabela 11).

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych w fazie ostrej we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Wyszczególnienie	Prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	1) Podaż hiperkaloryczna w razie dekompensacji w oparciu o stężoną glukozę i lipidy stosowane dożylnie 2) Dieta z ograniczeniem białka naturalnego (o ile tolerowane), 3) L-karnityna stosowana dożylnie lub doustnie	1) ograniczenie podaży białka przy równoczesnym zapewnieniu kaloryczności 2) obniżenie stężenia amoniaku poprzez hemodializy lub hemoperfuzję 3) dodatkowo L-karnityna oraz postępowanie dietetyczne natychmiast po stabilizacji pacjenta
<b>Możliwość zastąpienia wskazanych technologii przez ocenianą substancję</b>	Z technologii korzystają wszyscy pacjenci, technologie nie zostaną zastąpione przez Carbaglu	Technologie nie zostaną zastąpione
<b>Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	Brak informacji	Brak informacji
<b>Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	Brak informacji	Brak informacji
<b>Uzasadnienie</b>	1) technologia ratująca życie 2) leczenie z wyboru 3) leczenie z wyboru	-

**Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych w postępowaniu długoterminowym we wnioskowanym wskazaniu według ekspertów klinicznych**

Wyszczególnienie	Prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	1) Dieta z ograniczeniem białka naturalnego (w oparciu o FSMP [wytyczne dot. żywności specjalnego przeznaczenia żywieniowego, przyp. analityków]) 2) L-karnityna stosowana doustnie 3) Metronidazol	<u>Acyduria propionowa</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>dieta z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny</li> <li>suplementacja karnityny, Carbaglu,</li> </ul> <u>Acyduria metylomalonowa</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>dieta z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny</li> <li>suplementacja witaminy B12 w postaciach kobalaminozależnych, Carbaglu</li> </ul> <u>Acyduria izowalerianowa</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>dieta z ograniczeniem leucyny,</li> <li>suplementacja karnityny i glicyny</li> </ul>
<b>Możliwość zastąpienia wskazanych technologii przez ocenianą substancję</b>	Z odpowiednich technologii korzysta: <ol style="list-style-type: none"> <li>80% pacjentów</li> <li>80% pacjentów</li> <li>50% pacjentów</li> </ol> Struktura nie zmienia się w przypadku objęcia leku Carbaglu refundacją	Brak informacji

Wyszczególnienie	Prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
<b>Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	Brak informacji	Brak informacji
<b>Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	Brak informacji	Brak informacji
<b>Uzasadnienie</b>	1) leczenie z wyboru 2) leczenie z wyboru 3) technologia stosowana w sposób nieciągły	-

W opinii Pani Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, prof. dr hab. Jolanty Sykut-Cegielskiej, stosowanie Carbaglu powinno zastąpić konieczność stosowania benzoesu sodu w ocenianej populacji. „Zastosowanie Carbaglu może też zredukować spożycie ekwiwalentu białka poprzez zwiększenie tolerancji organizmu na białko naturalne, jednak dla indywidualnego pacjenta w zaleceniach co do proporcji białka naturalnego i ekwiwalentu uwzględnić należy różne czynniki.” Jako ważny problem wskazano również problem z dostępem do leczenia z zastosowaniem zalecanych preparatów zawierających L-karnitynę, a także na „nieprecyzyjne określenie rekomendowanego dawkowania preparatu Carbaglu we wskazaniach MMA, PA, IVA oraz dużą liczbę tabletek, które musi przyjąć pacjent jednorazowo czy na dobę”. Z technologii prawdopodobnie nie skorzystają pacjenci, u których nie dochodzi do hiperamonemii. Pani Profesor wskazała, że opiniowała lek Carbaglu do stosowania w ramach procedury RDTL u 2 pacjentów z MMA oraz 1 pacjenta z PA.

Zdaniem Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanty Wierzbę, w przypadku populacji chorych z acyduriami – propionową, metylomalonową i izowalerianową – konieczne jest zapobieganie wystąpienia incydentów dekompensacji metabolicznej, natomiast sama eliminacja aminokwasów skutkujących gromadzeniem się amoniaku nie jest gwarancją prawidłowego rozwoju pacjenta. „Wczesne zastosowanie Carbaglu może zapobiec nagłemu wzrostowi stężenia amoniaku, co może zapobiec konieczności leczenia pozaustrojowego (dializa, hemoperfuzja)”. Pani Profesor wskazała, iż w ramach procedury RDTL lek Carbaglu przyjmuje „kilku pacjentów rocznie”.

Pani Małgorzata Maćkowiak, Dyrektor Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie „Ars Vivendi” wskazała, iż największym problemem obserwowanym u pacjentów w ocenianej populacji jest narażenie na występowanie zdarzeń dekompensacji metabolicznej indukowanych czynnikami zewnętrznymi (stres, infekcje, zwiększona podaż białka). Wskazała, że „aktualne postępowanie dietetyczne, ze względu na zagrożenie niekontrolowanym wzrostem stężenia amoniaku nie odpowiada zaleceniom WHO (dot. prawidłowej podaży białka – przyp. analityków) co skutkuje poważnymi ograniczeniami rozwoju psychicznego i fizycznego dzieci z kwasicami organicznymi”. W opinii wskazano również na umożliwienie rodzicom, opiekunom i chorym kontrolowania i oceny stężenia amoniaku w warunkach domowych co ma umożliwić „względnie prawidłowy rozwój psychiczny i fizyczny”, a także iż „aktualnie w Polsce takie leczenie stosowane jest u kilku chorych (Centrum Zdrowia Dziecka)”.

W przedstawionych opiniach nie dostrzega się (innych niż wymienione) problemów związanych ze stosowaniem leczenia kwasem kargluminowym.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2022.18) obecnie nie ma refundowanych produktów leczniczych we wnioskowanym rozpoznaniu.

W przypadku części substancji zalecanych do stosowania w ocenianych wskazaniach, w tym środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (SSSPŻ), możliwe jest dokonywanie refundacji w ramach procedury importu docelowego. Wśród zidentyfikowanych środków znajdują się:

- benzoesan sodu – surowiec recepturowy, finansowany ryczałtem na podstawie art. 6 ust. 5 Ustawy o refundacji, wskazywany w wytycznych praktyki klinicznej jako środek stosowany w leczeniu stanów ostrych (tzw. „wymiatacz amoniaku”);



- ŚSSPŻ L-karnityna - była przedmiotem Analizy Weryfikacyjnej Agencji m.in. w analizowanych wskazaniach w 2020 roku (OT.4331.2.2020). W ramach ww. analizy pozyskano dane z Ministerstwa Zdrowia dotyczące zgód na refundację w procedurze importu docelowego, gdzie wykazano, iż w latach 2017-2019 wydano 136 zgód na import 1012 opakowań w analizowanej populacji. W latach 2016- marzec 2018 liczba pacjentów, dla których uzyskano zgodę na import docelowy wyniosła łącznie 27 osób (79 zgód);
- ŚSSPŻ (Milupa) Basic-p – był przedmiotem oceny Agencji w ocenianych wskazaniach w 2019 roku odnośnie oceny zasadności finansowania w ramach importu docelowego (OT.4311.2.2019). Na potrzeby ww. opracowania przekazano dane z okresu lipiec 2016 r. - styczeń 2019 r. gdzie wydano 50 zgód dla 15 pacjentów na sprowadzenie łącznie 723 opakowań produktu w analizowanej populacji;
- hydroksykobalamina - była przedmiotem oceny Agencji w 2021 roku m.in. we wskazaniu acyduria metylomalonowa w ramach dalszej zgody na refundację w ramach procedury importu docelowego (OT.4211.33.2021). Na potrzeby opracowania przekazano dane z okresu 2020- październik 2021, zgodnie z którymi wyrażono zgodę dla 9 pacjentów na import docelowy 4 różnych produktów zawierających hydroksykobalaminę.

W ramach ww. zlecenia wskazano również, iż w analizowanym wskazaniu sprowadzane są również inne ŚSSPŻ: Milupa Basic-P (patrz wyżej), Milupa OS2 Secunda, Milupa OS3 Advanta, MMA/PA Cooler 15, MMA/PA Anamix Junior, Isoleucine 50, Valine 50 z zaznaczeniem, że ww. środki były sprowadzane w celu prowadzenia leczenia z zastosowaniem diety eliminacyjnej lub suplementacji minimalnych ilości aminokwasów.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsza terapia podtrzymująca (BSC)	<p><i>Na dzień dzisiejszy nie ma w Polsce (poza preparatem Carbaglu) innego leku zarejestrowanego we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową i kwasicą propionową. Po konsultacjach z ekspertami klinicznymi ustalono, iż postępowaniem stosowanym u pacjentów z kwasicami organicznymi w Polsce jest stosowanie tzw. najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, ang. best supportive care), czyli postępowania, których celem jest zredukowanie poziomu amoniaku do bezpiecznego poziomu i zabezpieczenie prawidłowego rozwoju psychoruchowego pacjentów.</i></p> <p><i>Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania klinicznego ustalone z ekspertami klinicznymi oraz brak w warunkach polskich innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu hiperamonemii w przebiegu kwasicy propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej, uznano, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji w tym przypadku jest najlepsza terapia podtrzymująca (BSC).</i></p>	<p>Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wyboru komparatora.</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi przez wnioskodawcę wytycznymi praktyki klinicznej oraz w oparciu o dane pochodzące od ekspertów klinicznych, terapia BSC, która obniża poziom amoniaku do nietoksycznego poziomu, często jest terapią złożoną z kilku leków stosowanych jednocześnie.</p> <p>Hiperamonemia w przebiegu kwasicy organicznych jest stanem zagrożenia życia, w związku z powyższym należy wykorzystać wszystkie dostępne opcje terapeutyczne, do których należą m.in.: hiperalimentacja w oparciu o glukozę i lipidy, L-karnityna, hydroksykobalamina, biotyna, wymiatacze amoniaku: benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu, L-arginina, hemofiltracja, hemodializa oraz ograniczenie podaży białka. Po opanowaniu stanu ostrego czyli hiperamonemii, nieodzwonne jest postępowanie długoterminowe, wśród dostępnych opcji terapeutycznych wymieniono: dieta ograniczająca podaż białka naturalnego z podażą środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, L-karnityna, arginina, antybiotyki (metronidazol), benzoesan sodu, hydroksykobalamina.</p>

Uzasadnienie wnioskodawcy dotyczy sytuacji na dzień złożenia wniosku (kwiecień 2019 r.). Należy podkreślić, że w czerwcu 2021 roku Komisja Europejska zatwierdziła rozszerzenie wskazania dla produktu leczniczego Ucedane będącego lekiem generycznym względem wnioskowanego leku Carbaglu o leczenie hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową i kwasicą propionową w całej Unii Europejskiej: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/ucedane-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation.pdf>,

Charakterystyka Produktu Leczniczego Ucedane:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ucedane-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ucedane-epar-product-information_pl.pdf)  
[dostęp: 23.03.2022].

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy jako komparator dla analizowanej technologii dostępnej w ramach programu lekowego przyjęto Carbaglu stosowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Podejście takie skutkuje brakiem spójności analiz pod względem wyboru komparatora. Należy podkreślić, że finansowanie leku w ramach RDTL nie jest standardowym sposobem refundacji.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego (Carbaglu) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasimą izowalerianową, kwasimą metylomalonową, kwasimą propionową.

Kwalifikacji badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.	Populacja zdefiniowana w kryteriach włączenia jest szersza niż wnioskowana, ponieważ dotyczy pacjentów z MMA, PA, i IVA. Nie została zatem zawężona jedynie do pacjentów z potwierdzoną hiperamonemią spowodowaną MMA, PA lub IVA.
<b>Interwencja</b>	Carbaglu (kwas kargluminowy, 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej) podawany doustnie, poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub rurkę gastrostomijną.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	-
<b>Komparatory*</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. best supportive care) obejmująca: <ul style="list-style-type: none"> <li>wymiatacze amoniaku (benzoesan sodu, fenylomaślan sodu),</li> <li>hemofiltrację/hemodializę,</li> <li>dietę ograniczającą podaż białka.</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	We włączonych do AKL badaniach terapia BSC różniła się składem od zdefiniowanej w kryteriach włączenia.
<b>Punkty końcowe</b>	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba wizyt na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii;</li> <li>Czas trwania hospitalizacji (liczba dni hospitalizacji);</li> <li>Profil biochemiczny: poziom amoniaku, poziom aminokwasów w osoczu, poziom całkowitej oraz wolnej karnityny, poziom kwasów organicznych w moczu;</li> <li>Czas do pierwszej wizyty na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii od rozpoczęcia leczenia;</li> <li>Spożycie białka;</li> <li>Masa ciała, wzrost oraz obwód głowy;</li> <li>Liczba dekompensacji metabolicznych;</li> <li>Normalizacja stężenia amoniaku we krwi do poziomu <math>\leq 60 \mu\text{mol/L}</math>;</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Objawy kliniczne (objawy neurologiczne, objawy psychoruchowe, objawy psychiatryczne, objawy ze strony układu oddechowego, czynność wątroby);</li> <li>Ogólny stan pacjenta (tolerancja wysiłku, poprawa apetytu).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TEAEs zdarzenia niepożądane, które zaistniały w okresie leczenia,</li> <li>AEs: ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem, prowadzące do zgonu,</li> <li>Parametry życiowe oraz wyniki badań laboratoryjnych,</li> <li>Stosowanie leków towarzyszących.</li> </ul>		
<b>Typ badań</b>	<p>Do analizy efektywności klinicznej włączano badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwotne badania z randomizacją (RCT) oraz przeglądy systematyczne;</li> <li>W przypadku braku badań RCT, włączeniu do analizy głównej podlegały badania porównawcze uwzględniające wyniki dla kwasu kargluminowego oraz BSC.</li> </ul> <p>W ramach analiz dodatkowych (dodatkowa analiza efektywności klinicznej, poszerzona ocena bezpieczeństwa) zostaną uwzględnione badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków oraz serii przypadków.</p> <p>W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań obserwacyjnych, retrospektywnych / prospektywnych, IV fazy.</p>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	W ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono również wyniki opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych (4 opisy serii przypadków) co jest niezgodne z predefiniowanymi kryteriami włączenia.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane;</li> <li>Publikacje pełnotekstowe;</li> <li>Publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych).</li> </ul>	Inne niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	-

Skróty: MMA - acyduria metylomalonowa, PA – acyduria propionowa, IA - acyduria izowalerianowa

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in: Medline (przez PubMed), Embase i The Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 21 stycznia 2022 r., natomiast w tekście w streszczeniu podano datę 21 stycznia 2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (przez PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 28.03.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.



### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa:

- kwasu kargluminowego + BSC vs. BSC w długotrwałym leczeniu podtrzymującym MMA, PA:
  - jedno badanie RCT – publikacje Alfadhel 2021 i Nashabat 2019, porównujące wpływ 24-miesięcznego leczenia kwasem kargluminowym stosowanym w połączeniu z BSC vs. BSC (składające się z diety ubogobiałkowej, L-karnityny, metronidazolu, witaminy B12 oraz biotyny) na redukcję częstości epizodów dekomensacji i liczbę przyjęć na ostry dyżur z powodu hiperamonemii u pacjentów  $\leq 15$  r.ż. z acydurią propionową oraz metylomalonową;
- kwasu kargluminowego w skojarzeniu z BSC lub monoterapii vs. BSC w leczeniu hiperamonemii w przebiegu MMA, PA, IVA:
  - analiza post-hoc 2 retrospektywnych badań klinicznych – Chakrapani 2018, dotyczącą porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa kwasu kargluminowego (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z wmiataczami amoniaku) z wmiataczami amoniaku (głównie benzoesanem sodu) u pacjentów z hiperamonemią w przebiegu ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej w kwasicach organicznych.

Wnioskodawca przedstawił w rozdz. 7 AKL Wnioskodawcy dodatkowo również oddzielnie wyniki badania retrospektywnego Valayannopoulos 2016, jednak ze względu na fakt, iż wyniki tego badania zostały uwzględnione w analizie post-hoc Chakrapani 2018 odstąpiono od ich oddzielnego omawiania w ramach AWA.

Dodatkowo wnioskodawca włączył: 12 opisów serii przypadków (w tym publikacje: Burlina 2018 oraz Kiykim 2021 dotyczące długoterminowego, podtrzymującego leczenia kwasem kargluminowym pacjentów z częstymi, postępującymi epizodami dekomensacji oraz hiperamonemią spowodowaną MMA, PA) oraz 12 opisów pojedynczych przypadków pacjentów leczonych kwasem kargluminowym w przebiegu acydurii organicznych.

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych dotyczących oceny efektywności klinicznej kwasu kargluminowego we wnioskowanym wskazaniu.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych badań włączonych do analizy klinicznej. Szczegółowy opis włączonych do AKL badań, znajduje się w załącznikach 14.2-14.9 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Alfadhel 2021, Nashabat 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Orphan Europe	Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, badanie fazy III, prowadzone w Arabii Saudyjskiej <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NCG+BSC: kwas kargluminowy (50 mg/kg/dzień, 2 x dziennie w dawkach podzielonych podczas posiłku) + BSC</li> <li>• BSC: L-karnitynę (150 mg/kg/dzień w dawkach podzielonych, co 8 godzin), metronidazol (15 mg/kg/dzień w dawkach podzielonych, co 8 godzin, przez tydzień każdego miesiąca) oraz dietę niskobiałkową uzupełnioną formułą metaboliczną PROPIMEX 1 lub 2 (w zależności od wieku). W przypadku niemowląt mleko matki lub zwykła mieszanka stanowiły naturalne źródło białka.</li> </ul>	Kryteria włączenia (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\leq 15</math> lat</li> <li>• diagnoza PA potwierdzona na podstawie analizy profilu acylokarnityny, kwasów organicznych w moczu, karboksylazy propionyl-CoA w leukocytach lub hodowanych fibroblastach, lub przez molekularne testy DNA genów PCCA lub PCCB,</li> <li>• diagnoza MMA potwierdzona na podstawie analizy profilu acylokarnityny, kwasów organicznych w moczu, mutazy metylomalonylo-CoA w hodowanych fibroblastach lub badania molekularnego genu MUT;</li> <li>• oczekiwane przeżycie <math>\geq 6</math> miesięcy (pacjenci, którzy nie zostali przyjęci na pediatryczny oddział intensywnej opieki</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba przyjęć na ostry dyżur z powodu hiperamonemii w ciągu 2 lat.<sup>^</sup></li> </ul> <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba dni hospitalizacji.</li> <li>• analiza profilu biochemicznego obejmująca: poziom amoniaku, poziom aminokwasów w osoczu, poziom całkowitej oraz wolnej karnityny, poziom kwasów organicznych w moczu,</li> <li>• czasu do pierwszego przyjęcia na ostry dyżur z powodu hiperamonemii,</li> <li>• ocena całkowitego spożycia białka/kg/dzień,</li> <li>• ocena wzrostu, masy ciała oraz obwodu głowy po 24 miesiącach leczenia.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Dla starszych dzieci naturalne źródło białka stanowiła zbilansowana dieta.	<p>medycznej &gt;2 razy w roku z powodu hiperamonemii, pacjenci bezobjawowi zdiagnozowani przez badania przesiewowe noworodków lub pacjenci stale stabilni obserwowani w przychodni);</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne acydurie organiczne lub hiperamonemią z innych przyczyn,</li> <li>stosowanie terapii eksperymentalnej z powodu PA lub MMA;</li> <li>PA lub MMA w przebiegu innych wrodzonych anomalii.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=38, w tym: Grupa NCG+BSC: 21 Grupa BSC: 17</p>	Bezpieczeństwo: przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane, wyniki badań laboratoryjnych oraz parametry życiowe.
<p><b>Chakrapani 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Orphan Europe</p>	<p>Analiza post-hoc dwóch retrospektywnych, badań obserwacyjnych (nr badań: OE-CGA001-OA2012 i OE-CGA001-OA2009), dane zbierano od stycznia 1995 r. do października 2009 r. z 6 krajów europejskich i Turcji</p> <p><u>Hipoteza:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> ≤15 dni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku</p> <p><u>Okres leczenia:</u> mediana okresu leczenia wyniosła 4 dni dla pacjentów w grupach stosujących NCG (w monoterapii i w skojarzeniu z wymiataczami amoniaku) oraz 5 dni w grupie stosującej jedynie wymiatacz amoniaku.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NCG: kwas kargluminowy (średnia dawka w ciągu pierwszych 24h: 101,0 mg/kg; następnie średnia dobowo dawka 97,9 mg/kg)</li> <li>NCG+BSC: kwas kargluminowy (średnia dawka w ciągu pierwszych 24h: 177,1 mg/kg; następnie średnia dobowo dawka 98,9 mg/kg) + BSC (podanie dożylnie, benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu - dawki zbliżone jak w grupie otrzymującej tyko BSC)</li> <li>BSC: <ul style="list-style-type: none"> <li>(benzoesan sodu (stosowany u 66,7% pacjentów, średnia dawka 257,8 mg/kg)</li> <li>fenylomaślan sodu stosowany u 7,4% pacjentów, średnia dawka 282,0 mg/kg;</li> <li>kombinacja benzoesan sodu + fenylomaślan sodu, stosowało 25,9% pacjentów).</li> </ul> </li> </ul> <p>Pacjenci w każdej z grup stosowali również dodatkowo takie leczenie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>karnityna (91,8%)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona diagnoza acydurii organicznej, tj MMA, PA, IVA;</li> <li>hiperamonemia (definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu &gt;60 μmol/L przed rozpoczęciem leczenia).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka niewydolność wątroby;</li> <li>dziedziczne choroby (wady) rozwojowe wątroby;</li> <li>inne choroby współistniejące, w przebiegu których może dojść do wystąpienia hiperamonemii.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> N=83, w tym: Grupa NCG: 34 Grupa NCG+BSC: 27 Grupa BSC: 22 Średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii, wynosił odpowiednio w każdej z grup: 34,3 mies., 19,9 mies., 24,6 mies. Pacjenci z diagnozą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PA stanowili: 50%, 51,9% oraz 81,8%,</li> <li>MMA: 39,5%, 44,4% i 15,2%</li> <li>IVA: 10,5%, 3,7% i 3%</li> </ul> <p>odpowiednio w grupie NCG, NCG+BSC i BSC.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana osoczkowego stężenia amoniaku w ciągu pierwszych 120 godzin terapii (analizowano 12-godzinne okresy w przedziale czasowym od 0 do 120 godzin).</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do osiągnięcia poprawy – czas do pierwszego z dwóch kolejnych pomiarów wskazujących poziom amoniaku ≤60 μmol/L bez rozpoczęcia pozaustrojowej detoksykacji, zgonu lub wycofania z badania,</li> <li>czas w jakim osiągnięto 50% redukcji stężenia amoniaku we krwi w porównaniu do stężenia wyjściowego (ostatni pomiar przed leczeniem),</li> <li>odsetek objawów klinicznych (wymioty, hipotonia, hiperwentylacja, letarg, śpiączka, napady padaczkowe) obserwowany na początku vs. na końcu badania (ostatni dostępny pomiar ≤18 godz. po przyjęciu ostatniej dawki lub dniu 15).</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• arginina (11,2%)</li> <li>• kobalamina (33,7%)</li> <li>• glukoza (25,5%)</li> <li>• biotyna (28,6%)</li> <li>• tiamina (8,2%)</li> <li>• ryboflawina (4,1%)</li> </ul>		

Skróty: NCG – kwas kargluminowy, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care,

^analizowano również liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano 0, 1-2, 3-4, 5-6 oraz powyżej 6 wizyt.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonego randomizowanego badania z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. Natomiast jakość włączonych badań jednoramiennych (Burlina 2016, Valayannopoulos 2016, Kiykim 2021) oceniono w skali NICE. Szczegółowa ocena badań włączonych do AKL znajduje się w rozdz. 14.11. AKL wnioskodawcy. Wnioskodawca nie przeprowadził natomiast oceny jakości badania Chakrapani 2018.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych przez wnioskodawcę badaniach. Ocena ta pokrywała się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy. Ponadto Analitycy Agencji zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 r. przeprowadzili ocenę wiarygodności badania nierandomizowanego Chakrapani 2018, przy wykorzystaniu skali NOS (*ang. The Newcastle-Ottawa Scale*).

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu randomizowanym Alfadhel 2021 według wg Cochrane Collaboration oceniono jako wysokie ze względu na otwarty charakter badania. Autorzy badania wskazali jednak, że jego otwarty charakter ma uzasadnienie metodologiczne. W badaniu na ostry dyżur mogli trafiać pacjenci z ciężkimi zaostreniami choroby, podczas których lekarz prowadzący potrzebował szczegółowych informacji na temat prowadzonego schematu leczenia. Dodatkowo, zgodnie z protokołem w przypadku wystąpienia nagłych zaostreń PA i MMA, kwas kargluminowy jest uznany za lek doraźny i powinien zostać zastosowany u wszystkich pacjentów z hiperamonemią, nawet u pacjentów w grupie otrzymującej wyłącznie leczenie standardowe.

Badanie retrospektywne Chakrapani 2018 zostało ocenione przy wykorzystaniu skali NOS na 7/9 pkt. Punkty zostały obniżone za brak informacji czy pacjenci w grupie kontrolnej zostali dobrani z tej samej społeczności co w grupie badanej oraz fakt, iż występowały różnice w nasileniu choroby pomiędzy grupami, a także w wieku włączonych pacjentów.

**Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration na podstawie AKL wnioskodawcy i analityków Agencji w badaniu Alfadhel 2021**

Domena	Ocena ryzyka
Randomizacja	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Wysokie
Zaślepienie oceny wyników badania	Wysokie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie
Inne źródła błędów	Niskie

Tabela 16. Ocena wiarygodności badania Chakrapani 2018 przy wykorzystaniu skali NOS wg oceny analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka
<b>Dobór pacjentów</b>	
Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?	1
Reprezentatywność grupy klinicznej	1
Dobór pacjentów do grupy kontrolnej	0
Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?	1
<b>Czynniki zakłócające</b>	
Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy	1
<b>Ekspozycja</b>	
Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?	1
Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	1
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy	1
<b>SUMA</b>	7/9 pkt.

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- *Badanie RCT, Alfadhel 2021:*
  - uwzględnia niewielką liczbę pacjentów,
  - zostało zaprojektowane w metodyce open-label (jednakże bezpieczeństwo oraz dobre samopoczucie pacjentów były traktowane priorytetowo, zaślepienie mogło wpłynąć na jakość zarządzania opieką zdrowotną dla pacjentów bez dodawania znaczącej korzyści dla wyników badania),
  - wyniki zostały przedstawione dla populacji ogółem obejmującej pacjentów z kwasicą propionową oraz kwasicą metylomalonową;
- Niska wiarygodność badania uwzględnionego w analizie głównej w przypadku leczenia ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej w przebiegu kwasicy organicznych;
- Niewielka liczebność prób w badaniach dotyczących interwencji wnioskowanej włączonych do analizy;

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Włączone do AKL badanie RCT, Alfadhel 2021 dotyczące terapii podtrzymującej uwzględnia jedynie pacjentów z acydurią propionową oraz metylomalonową; nie uczestniczyli w nim pacjenci z acydurią izowalerianową. W badaniu tym populację stanowili pacjenci pochodzenia arabskiego co obniża wiarygodność wyników w przełożeniu na polską populację.

Należy również podkreślić, iż do badania Alfadhel 2021 włączano pacjentów bezobjawowych z diagnozą MMA lub PA, jak również zdiagnozowanych przez badania przesiewowe noworodków i stale stabilnych obserwowanych w przychodni, a także tych którzy nie zostali przyjęci na pediatryczny oddział intensywnej opieki medycznej >2 razy w roku z powodu hiperamonemii. Z tych względów mogą to być pacjenci w lepszym stanie klinicznym niż potencjalna populacja docelowa zdefiniowana kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, która dotyczy pacjentów w stanie hiperamonemii w przebiegu MMA, PA, IVA.

Ponadto, w badaniu uczestniczyli jedynie pacjenci w wieku ≤15 lat (średnia wieku włączonych pacjentów wyniosła 36 miesięcy), natomiast do wnioskowanego programu lekowego mogą kwalifikować się również pacjenci >15 lat, przez co brak jest wiarygodnych danych z badania RCT dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego w terapii podtrzymującej pacjentów dorosłych.

#### 4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Sposób prezentacji wyników ograniczał się w kilku przypadkach jedynie do ich graficznej prezentacji, dlatego też tam gdzie było to możliwe autorzy raportu odczytywali wartości podane na wykresie. Taki sposób postępowania z jednej strony zapobiega pominięciu ważnych danych dotyczących efektywności ocenianej interwencji, jednakże wiąże się również z ryzykiem uzyskania wyników nieprecyzyjnych lub też w skrajnych przypadkach wyników błędnych;*
- *Sposób przedstawienia wyników dla punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w analizie głównej: brak analizy statystycznej dla wszystkich badanych parametrów (ds. brak SD), co utrudnia jednoznaczną ocenę skuteczności wnioskowanej interwencji;*
- *Brak zidentyfikowanych badań z zakresu praktycznego stosowania produktu leczniczego Carbaglu w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasimą propionową, metylomalonową oraz izowalerianową, które mogłyby zostać uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej;*
- *Autorzy raportu do analizy głównej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty ds.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących z abstraktów konferencyjnych, posterów jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych. Ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań.*

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Dowody naukowe dot. skuteczności leczenia epizodów hiperamonemii spowodowanej MMA, PA i IVA pochodzą z badań retrospektywnych, opisów serii albo pojedynczych przypadków, co wpływa na ich niską wiarygodnością, brak jest danych z opublikowanych badań RCT.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy rozdz. 4-6. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubieniem.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Leczenie podtrzymujące (24 mies.) MMA, PA (Alfadhel 2021)

##### NCG + BSC vs. BSC

##### Liczba wizyt na ostrym dyżurze z powodu hiperamonemii

Po 2-letnich terapiach w grupie NCG+BSC, w porównaniu do BSC wykazano istotnie statystycznie niższą liczbę wizyt na ostrym dyżurze z powodu hiperamonemii (6,31 vs 12,76). Autorzy badania przedstawili również wyniki analizy regresji Poissona na podstawie, której wykazano, że zastosowanie NCG+BSC wiąże się z 51% (Rate ratio=0,494 (95% CI: 0,290; 0,842), p=0,0095) redukcją liczby wizyt na ostrym dyżurze podczas 2-letniego okresu leczenia w porównaniu z BSC.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

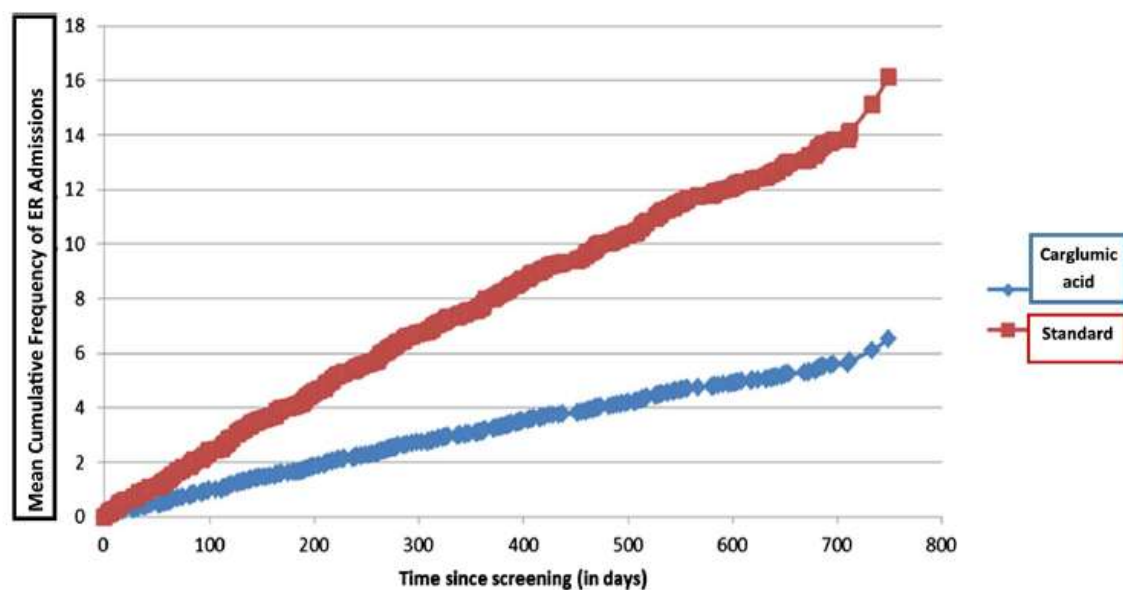
Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – liczba wizyt na ostrym dyżurze – Alfadhel 2021

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	NCG+BSC		BSC		MD (95% CI) p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Średnia całkowita liczba wizyt na ostrym dyżurze	24	16	6,31 (4,61)	17	12,76 (11,18)	<b>-6,45 (-12,22; -0,68)</b> <b>p=0,029</b>

Skróty: NCG – kwas kargluminowy, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care,

#wynik dotyczy redukcji liczby wizyt na ostrym dyżurze

Na poniższym wykresie przedstawiono średnią skumulowaną częstość przyjęć na ostry dyżur w grupie NCG+BSC oraz w grupie BSC.

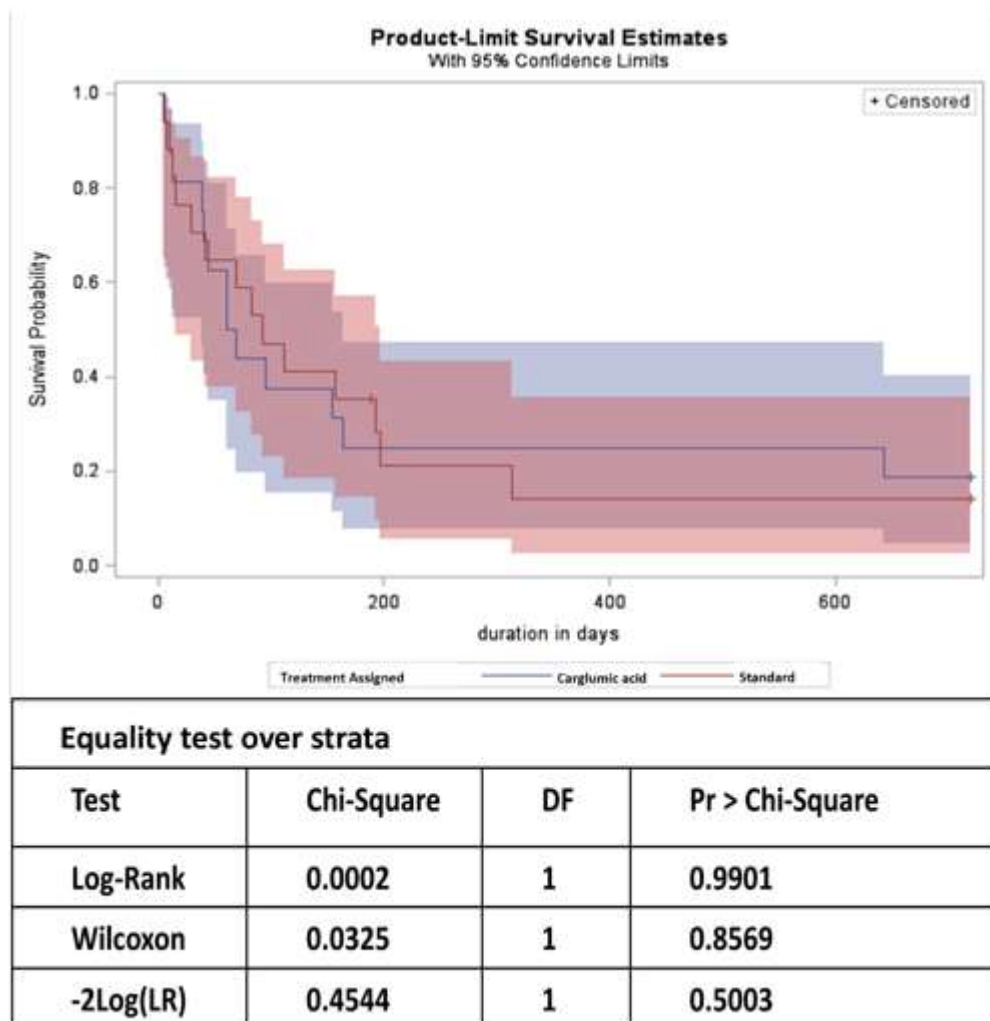


Ryc 1. Średnia skumulowana częstość przyjęć na ostry dyżur – badanie Alfadhel 2021



Czas do pierwszej wizyty na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii od rozpoczęcia leczenia

Na podstawie przedstawionego poniżej wykresu Kaplana-Maiera wykazano, że czas do wystąpienia pierwszego epizodu hiperamonemii wymagającego przyjęcia na ostry dyżur nie różni się istotnie statystycznie między grupami NCG+BSC vs BSC.



Ryc 2. Wykres Kaplana-Meiera na podstawie którego dokonano oceny różnic w czasie do pierwszego przyjęcia na ostry dyżur z powodu hiperamonemii pomiędzy analizowanymi grupami – badanie Alfadhel 2021

Czas trwania hospitalizacji

Po 2-letach terapii średnia liczba dni hospitalizacji była niższa w grupie NCG+BSC (32,8 dni) w porównaniu do grupy BSC (51,29 dni), nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – średnia liczba dni hospitalizacji – Alfadhel 2021

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	NCG+BSC		BSC		MD (95% CI) p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Średnia liczba dni hospitalizacji	24	16	32,8 (30,6)	17	51,29 (44,87)	-18,49 (-44,56; 7,58) p=0,165*

\*wartość obliczona przez autorów AKL wnioskodawcy, w publikacji podano wartość p=0,406

Skróty: NCG – kwas kargluminowy, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care,

Stężenie amoniaku we krwi

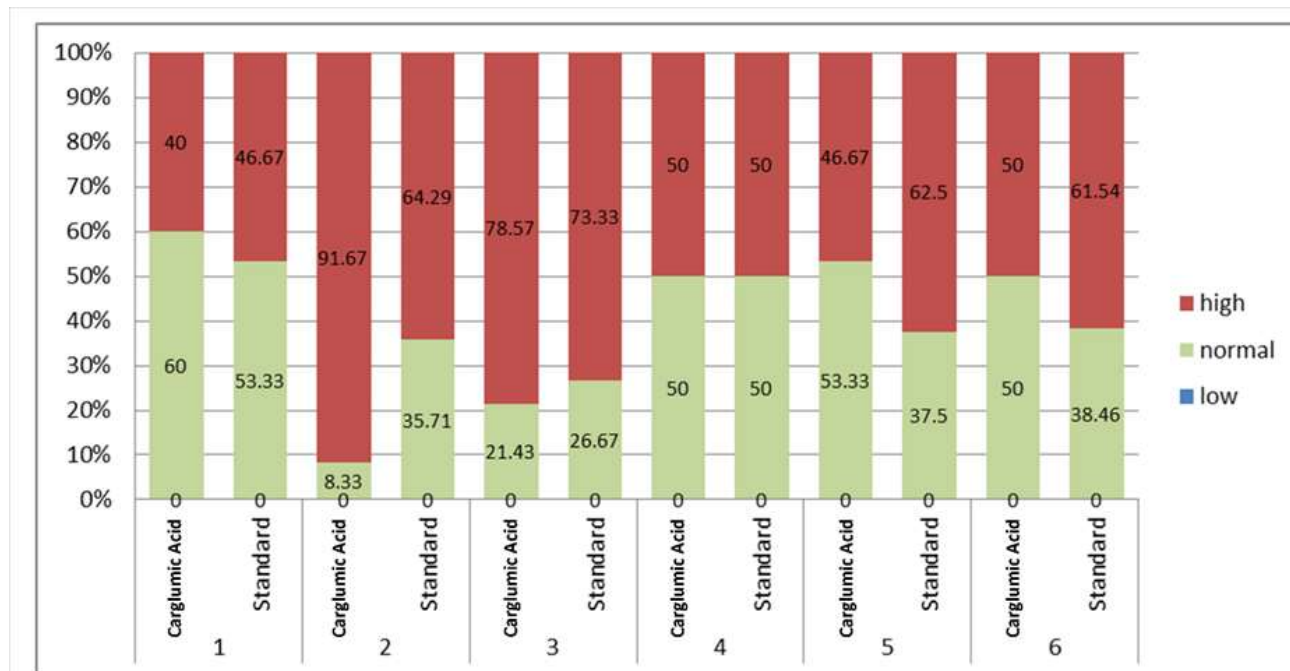
Po 2-latach leczenia wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zmianie poziomu amoniaku we krwi pomiędzy grupami NCG+BSC vs BSC ( $p=0,128$ ). W czasie trwania badania poziomy amoniaku były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz rycinie.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – profil biochemiczny – Alfadhel 2021**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	NCG+BSC (N=16) vs BSC (N=17)	
		Względna zmian (95% CI)	p-wartość
Zmiana poziomu amoniaku	24	0,869 (0,725; 1,041)	0,128

Skróty: NCG – kwas kargluminowy, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care,



**Ryc 3. Rozkład poziomów amoniaku w czasie trwania badania – badanie Alfadhel 2021**

Masa ciała, wzrost, obwód głowy, spożycie białka

Po 2-latach terapii nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmiany całkowitego spożycia białka/kg/dzień, wzrostu, masy ciała oraz obwodu głowy pacjentów w grupie NCG+BSC w porównaniu do pacjentów w grupie BSC.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – masa ciała, wzrost, obwód głowy, spożycie białka– Alfadhel 2021**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	NCG+BSC		BSC		MD (95% CI) p	p-wartość
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Zmiana względem wartości początkowych	Wzrost	16	12,12 (8,02)	17	13,46 (7,46)	-1,34 (-6,63; 3,95)	0,620
	Masa ciała		3,66 (2,01)		3,67 (1,82)	-0,01 (-1,32; 1,30)	0,988
	Obwód głowy		3,52 (3,39)		2,29 (2,24)	1,23 (-0,74; 3,20)	0,222



Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	NCG+BSC		BSC		MD (95% CI) p	p-wartość
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Spożycie białka (kg/dobę)			bd.*		bd.*	bd.*	0,062

\*w publikacji Alfadhel 2021 podano jedynie wartość p

Skróty: NCG – kwas kargluminowy, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care

### **Leczenie epizodów hiperamonemii w przebiegu MMA, PA, IVA (Chakrapani 2018)**

#### **NCG ± BSC vs. BSC**

#### Zmniejszenie objawów klinicznych hiperamonemii

Liczba objawów klinicznych hiperamonemii tj. objawów neurologicznych i problemów z karmieniem zmniejszyła się w punkcie końcowym badania, w porównaniu do wartości wyjściowej we wszystkich grupach.

Średnia zmiana liczby objawów neurologicznych wyniosła -2 w grupie NCG+BSC, -1 w grupie NCG oraz BSC. Natomiast średnia zmiana liczby problemów z karmieniem w porównaniu do wartości początkowych wyniosła -0,8 w grupie NCG+BSC, -0,6 w grupie NCG i -0,8 w grupie BSC.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – zmniejszenie objawów klinicznych hiperamonemii – Chakrapani 2018/EPAR Calbaglu**

Punkt końcowy		NCG+BSC N=27		NCG N=38		BSC N=33	
		Średnia / mediana (min; max) <sup>^</sup>	Liczba epizodów <sup>^</sup>	Średnia / mediana (min; max) <sup>^</sup>	Liczba epizodów <sup>^</sup>	Średnia / mediana (min; max) <sup>^</sup>	Liczba epizodów <sup>^</sup>
Liczba objawów neurologicznych*	Wartość początkowa	3,0 / 3,0 (1; 6)	26	2,6 / 2,0 (0; 8)	36	1,9 / 2,0 (0; 5)	30
	Wartość końcowa	1,5 / 1,0 (0; 4)	12	1,3 / 0 (0; 5)	21	1,3 / 1,0 (0; 4)	12
	Zmiana względem wartości początkowych	-1,6 / -2,0 (-4; 2)	-	-1,3 / -1,0 (-5; 3)	-	-0,3 / -1,0 (-2; 3)	-
Liczba problemów z karmieniem	Wartość początkowa	1,1 / 1,0 (0; 2)	26	1,0 / 1,0 (0; 2)	36	1,1 / 1,0 (0; 2)	30
	Wartość końcowa	0,2 / 0 (0; 1)	10	0,5 / 0 (0; 2)	21	0,2 / 0 (0; 1)	13
	Zmiana względem wartości początkowych	-0,8 / -1,0 (-1; 0)	-	-0,6 / -1,0 (-2; -1)	-	-0,8 / -1,0 (-2; 0)	-

\*dot. takich objawów jak: nieprawidłowe ruchy, śpiączka, letarg, hipotonia mięśniowa, zaburzenie rozwoju neurologicznego, napady padaczkowe, senność/astenia, zaburzenia widzenia;

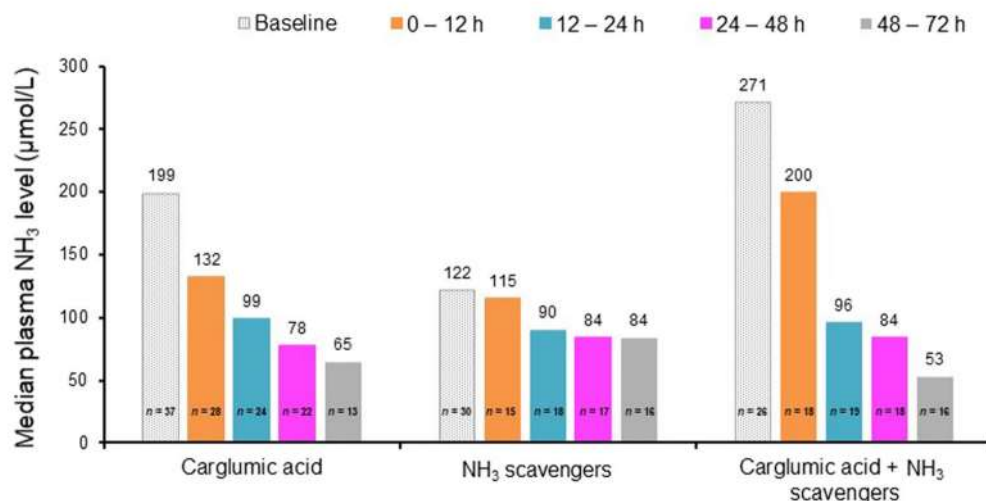
<sup>^</sup>dane opracowane przez analityków Agencji na podstawie raportu EMA: EPAR Calbaglu

#### Stężenie amoniaku we krwi

Po 120 godzinach od zastosowania terapii średnia redukcja stężenia amoniaku w osoczu względem wartości wyjściowych była wyższa u pacjentów stosujących NCG oraz NCG+BSC w porównaniu do grupy otrzymującej BSC.

W grupie pacjentów stosujących NCG+BSC vs BSC wykazano istotnie statystycznie większą redukcję stężenia amoniaku we krwi, we wszystkich ocenianych punktach czasowych oprócz oceny po 12-24 godz. od rozpoczęcia leczenia. Natomiast w grupie NCG vs BSC wykazano istotnie statystycznie większą redukcję stężenia amoniaku we krwi jedynie podczas oceny po 24-36 godz., 36-48 godz. oraz 48-72 godz. od rozpoczęcia leczenia.

Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie oraz tabeli.



n, number of episodes evaluated with NH<sub>3</sub> data available at the time of the retrospective data collection. Data censored at extracorporeal detoxification initiation.

Ryc 4. Rozkład poziomów stężenia amoniaku we krwi w czasie terapii– badanie Chakrapani 2018

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – zmiana stężenia amoniaku we krwi – Chakrapani 2018/EPAR Calbaglu

Punkt końcowy		Różnica między grupami	
		NCG+BSC (N=27) vs BSC (N=33)	NCG (N=38) vs BSC (N=33)
		p-wartość*	p-wartość*
Zmiana stężenia amoniaku we krwi względem wartości początkowych	Wartość początkowa	-	-
	po 0-12h	<b>0,024</b>	0,058
	po 12-24h	0,081	0,182
	po 24-36h	<b>0,0003</b>	<b>0,018</b>
	po 36-48h	<b>0,027</b>	<b>0,035</b>
	po 48-72h	<b>0,001</b>	<b>0,005</b>
	po 72-96h	<b>0,014</b>	0,726
	po 96-120h	<b>0,018</b>	0,685

\*dane na podstawie raportu EMA: EPAR Calbaglu, podano jedynie wartości-p bez różnic między grupami

#### Czas do powodzenia leczenia

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie do osiągnięcia powodzenia w leczeniu (zdefiniowanym jako czas do pierwszego z dwóch kolejnych pomiarów wskazujących poziom amoniaku  $\leq 60$   $\mu\text{mol/L}$  bez rozpoczęcia pozaustrojowej detoksykacji, zgonu lub wycofania z badania),  $p=0,738$ .

W grupach NCG oraz NCG+BSC mediana czasu do uzyskania 50% redukcji wyjściowego stężenia amoniaku w osoczu była nieznacznie krótsza, odpowiednio 18,2 godz. i 18 godz. niż w grupie BSC, 19,7 godz.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – czas do uzyskania poprawy – Chakrapani 2018

Punkt końcowy	NCG+BSC (godz.)	NCG (godz.)	BSC (godz.)	p-wartość
Czas do osiągnięcia powodzenia leczenia w 25% epizodów	29	34	37	0,738**
Mediana czasu do uzyskania 50% redukcji wyjściowego stężenia amoniaku w osoczu*	18	18,2	19,7	-

\*dotyczy epizodów ogółem

\*\*dane na podstawie raportu EMA: EPAR Calbaglu

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Leczenie podtrzymujące (24 mies.) MMA, PA (Alfadhel 2021)

###### NCG + BSC vs. BSC

W ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dot. przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie 24 miesięcy terapii oraz najważniejszą informację dot. wyników badań laboratoryjnych i parametrów życiowych. W rozdz. 4.3.3. AKL wnioskodawcy przedstawione zostały również szczegółowe wyniki badań laboratoryjnych oraz parametrów życiowych.

Po 24 miesiącach terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie przerwania leczenia pomiędzy grupami NCG+BSC vs BSC. Nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania badania. U n=1 pacjenta w grupie BSC wystąpiła alergia. Natomiast u n=1 pacjenta z grupy NCG+BSC odnotowano wystąpienie łagodnych wymiotów, które ustąpiły po odpowiednim poinstruowaniu matki odnośnie sposobu podawania.

Wyniki badań laboratoryjnych były zbliżone w grupie pacjentów, u których zastosowano NCG+BSC oraz w grupie BSC podczas wszystkich wizyt. Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami NCG+BSC vs BSC w odniesieniu do ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, częstości akcji serca oraz częstotliwości oddechów po 24 miesiącach terapii.

**Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa – okres obserwacji 24 miesiące (Alfadhel 2021)**

Punkt końcowy	NCG+BSC N=21	BSC N=17	OR (95% CI) p	NNT (95% CI)
	N (%)	n (%)		
Przerwanie leczenia	7 <sup>^</sup> (33,3)	1* (5,9)	8,00 (0,87; 73,27) p=0,066	-

<sup>^</sup>5 pacjentów nie otrzymało ocenianej interwencji (utrata z obserwacji przed skriningiem), 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu przeszczepu wątroby

\* Utrata pacjenta z okresu obserwacji (brak możliwości ponownego kontaktu zespołu badawczego z rodziną pacjenta)

##### Leczenie epizodów hiperamonemii w przebiegu MMA, PA, IVA (Chakrapani 2018)

###### NCG ± BSC vs. BSC

Częstość występowania AEs ogółem i prowadzących do zgonu oraz TEAEs ogółem, ciężkich i prowadzących do zgonu była najwyższa w grupie BSC w porównaniu z grupami NCG oraz NCG+BSC.

Ogółem w grupie NCG u 17 (50,0%) pacjentów wystąpiło 61 AEs ogółem podczas 19 epizodów hiperamonemii. W grupie NCG+BSC u 11 (40,7%) pacjentów zareportowano 21 AEs podczas 11 epizodów. Natomiast w grupie BSC u 15 (68,2%) pacjentów odnotowano 97 AEs podczas 19 epizodów hiperamonemii.

**Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa – (Chakrapanii 2018/EPAR Carbaglu)**

Punkt końcowy		NCG+BSC			NCG			BSC		
		n	Epizody hiperamonemii (N=27)	Pacjenci (N=27)	n	Epizody hiperamonemii (N=38)	Pacjenci (N=34)	n	Epizody hiperamonemii (N=33)	Pacjenci (N=22)
AEs, n (%)	Ogółem	21	11 (40,7)	11 (40,7)	61	19 (50,0)	17 (50,0)	97	19 (57,6)	15 (68,2)
	Prowadzące do zgonu	6	3 (11,1)	3 (11,1)	3	3 (7,9)	3 (8,8)	14	5 (15,2)	5 (22,7)
TEAEs, n (%)	Ogółem	18	10 (37,0)	10 (37,0)	54	17 (44,7)	15 (44,1)	85	17 (51,5)	13 (59,1)
	Związane z leczeniem	6	3 (11,1)	3 (11,1)	18	6 (15,8)	6 (17,6)	1	1 (3,0)	1 (4,5)
	Poważne*	7	4 (14,8)	4 (14,8)	13	8 (21,1)	8 (23,5)	31	8 (24,2)	8 (36,4)
	Poważne* związane z leczeniem	1	1 (3,7)	1 (3,7)	5	4 (10,5)	4 (11,8)	0	0	0

Punkt końcowy	NCG+BSC			NCG			BSC		
	n	Epizody hiperamonemii (N=27)	Pacjenci (N=27)	n	Epizody hiperamonemii (N=38)	Pacjenci (N=34)	n	Epizody hiperamonemii (N=33)	Pacjenci (N=22)
Ciężkie*	6	4 (14,8)	4 (14,8)	15	8 (21,1)	8 (23,5)	34	8 (24,2)	8 (36,4)
Prowadzące do zgonu	6	3 (11,1)	3 (11,1)	3	3 (7,9)	3 (8,8)	13	4 (12,1)	4 (18,2)
Poszczególne AEs <sup>#</sup>									
Koagulopatia	0	0	0	1	1 (2,6)	1 (2,9)	6	5 (15,2)	5 (22,7)
Trombocytopenia	1	1 (3,7)	1 (3,7)	2	2 (5,3)	2 (5,9)	7	7 (21,2)	7 (31,8)
Zawał serca	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)	3	3 (9,1)	3 (13,6)
Hiperglikemia	1	1 (3,7)	1 (3,7)	1	1 (2,6)	1 (2,9)	6	5 (15,2)	4 (18,2)
Hipokalcemia	0	0	0	1	1 (2,6)	1 (2,9)	4	4 (12,1)	4 (18,2)
Hipokaliemia				1	1 (2,6)	1 (2,9)	6	6 (18,2)	6 (27,3)
Konwulsje				1	1 (2,6)	1 (2,9)	3	3 (9,1)	3 (13,6)
Niewydolność oddechowa				0	0	0	4	4 (12,1)	4 (18,2)

\* ang. serious treatment-emergent adverse event. Termin „serious” odnosi się do zdarzeń, które stanowią zagrożenie dla życia lub funkcjonowania pacjenta.

\*\*ang. severe treatment-emergent adverse event, Termin „severe” jest często używany do określenia intensywności (dotkliwości, nasilenia) określonego zdarzenia (np. łagodny, umiarkowany, ciężki zawał mięśnia sercowego), jednak samo wydarzenie może mieć niewielkie znaczenie medyczne (np. silny ból głowy).

<sup>#</sup> niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla zdarzeń występujących u  $\geq 10\%$  pacjentów, w którejkolwiek z grup

Skróty: TEAEs - zdarzenia niepożądane, które zaistniały w okresie leczenia, ang. treatment-emergent adverse events, AEs – zdarzenia niepożądane

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Dodatkowe dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa kwasu kargluminowego

Wnioskodawca do AKL włączył dodatkowe dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa kwasu kargluminowego pochodzące z opisów serii przypadków oraz pojedynczych przypadków, łącznie 24 publikacje. W AWA przedstawiono najważniejsze wnioski z dodatkowo włączanych przez wnioskodawcę publikacji, szczegółowe wyniki znajdują się w AKL Wnioskodawcy rozdz. 8.

#### Leczenie podtrzymujące MMA i PA

##### Serie przypadków

W publikacji Burlina 2016 oraz Kiykim 2021 przedstawiono dane dotyczące serii przypadków pacjentów z MMA, PA (odpowiednio 8 (w wieku 3-20 lat) i 21 pacjentów (w wieku 0,6-12 lat) leczonych (odpowiednio 7-16 mies. oraz 3-51 mies.) NCG+BSC).

W badaniach odnotowano IS spadek stężenia amoniaku w osoczu względem wartości sprzed leczenia u analizowanych pacjentów.

Wyniki przedstawione w publikacji Burlina 2016 wskazują również, iż NCG+BSC przyczynił się do zmniejszenia częstości występowania epizodów dekompensacji metabolicznej. Odnotowano również wzrost masy ciała w przedziale 0-0,5 kg oraz 20-50% wzrost spożycia naturalnego białka u analizowanych pacjentów. U pacjentów zaobserwowano także poprawę w zakresie koncentracji uwagi, tolerancji wysiłku fizycznego oraz siły.

Natomiast w publikacji Kiykim 2021 wykazano, że u analizowanych pacjentów po rozpoczęciu terapii NCG+BSC w porównaniu do wartości przed leczeniem istotnie statystycznie zmniejszyła się częstość hospitalizacji z powodu epizodów hiperamonemii,  $p=0,013$ . Odnotowano także IS ( $p<0,001$ ) zmniejszenia średniego poziomu amoniaku

w osoczu podczas epizodów hiperamonemii wymagających hospitalizacji, z  $42,739 \pm 12,120 \mu\text{mol/L}$  do  $142 \pm 46,495 \mu\text{mol/L}$ . W badaniu nie odnotowano żadnych AEs.

#### Opisy pojedynczych pacjentów

W abs. konferencyjnym Del Rizzo 2015 i Kyikim 2018 oraz publikacji Tummolo 2018 opisano odpowiednio n=6 pacjentów (w wieku 3-20 lat), n=22 (w wieku 6 dni-26 mies.) oraz n=1 (w wieku 9 lat) leczonych NCG przez okres odpowiednio 2-10 mies., 1-53 mies. i 6 lat.

U pacjentów odnotowano redukcję poziomu amoniaku w osoczu oraz częstości występowania dekompensacji metabolicznych. W trakcie stosowania NCG nie odnotowano wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych.

#### Leczenie epizodów hiperamonemii

Opisy pojedynczych przypadków oraz serii przypadków (łącznie 19 publikacji, N=73 pacjentów) wskazują, że stosowanie NCG+BSC w leczeniu epizodów hiperamonemii, u pacjentów z acydurią propionową, metylomalonową lub izowalerianową pozwala na redukcję stężenia amoniaku w osoczu.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### Wybrane informacje na podstawie ChPL Carbaglu

Często występującym działaniem niepożądanym ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) jest zwiększenie potliwości. Niezbyt często występują ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ): zwiększenie aktywności aminotransferaz, bradykardia, biegunka, wymioty, gorączka.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- monitorowanie leczenia - stężenia amoniaku i aminokwasów w osoczu powinny być utrzymywane w granicach normy. Z uwagi na niewielką liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa kwasu kargluminowego, zalecana jest systematyczna kontrola czynności wątroby, nerek i serca oraz badanie parametrów hematologicznych;
- zalecenia dietetyczne - w przypadku złej tolerancji białka może być wskazane ograniczenie jego podaży oraz suplementacja argininy.

#### EMA FDA URPL

Na stronach EMA, URPL nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Carbaglu.

Na stronie FDA odnaleziono raport dotyczący produktu leczniczego Carbaglu z 2010 roku. Do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Carbaglu włączono również informacje pochodzące z bazy FDA z 2010 roku. Według podanych danych najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u  $\geq 13\%$  pacjentów), to: wymioty (26%), bóle brzucha (17%), gorączka (17%), zapalenie migdałków (17%), spadek hemoglobiny (13%), anemia (13%), infekcje (13%), biegunka (13%) oraz ból głowy (13%).

Ponadto na stronie FDA odnaleziono ulotkę dla leku Carbaglu opublikowaną 01.2021 r. w której przedstawiono dane dot. zgłoszonych AEs u pacjentów z ostrą hiperamonemią w przebiegu acydurii propionowej i metylomalonowej w badaniu RCT (nr NCT01599286), do którego włączono m.in. N=24 pacjentów (n=15 z diagnozą PA i n=9 z MMA), w średnim wieku 9,2 lat. Lek Carbaglu podawano w dawce 150 mg/kg/dobę u pacjentów z masą ciała  $\leq 15$  kg lub w dawce 3,3 g/m<sup>2</sup>/dobę u pacjentów  $> 15$  kg, podzielonych na 2 dawki, średni czas trwania terapii wyniósł 4,14 dnia.

W trakcie 42,2% epizodów ostrej hiperamonemii odnotowano przynajmniej jedno AEs. Najczęściej dotyczyły one ( $\geq 5\%$ ) neutropenii, niedokrwistość, wymiotów, zaburzeń równowagi elektrolitowej, zmniejszonego apetytu, hipoglikemii, letargu/otępienia, encefalopatii i zapalenia trzustki.

W ulotce FDA przedstawiono również informację, że ww. badaniu głównym punktem końcowym był czas od podania pierwszej dawki leku do osiągnięcia stężenia amoniaku w osoczu  $\leq 50 \mu\text{mol/L}$  lub wypisu ze szpitala. Mediana czasu do osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego wyniosła 1,5 dnia w grupie Carbaglu w porównaniu do 2,0 dnia w grupie placebo, różnica 0,5 dnia (95% CI: -1,2; 0,1).

Należy podkreślić, iż wyniki ww. badania RCT na podstawie którego w ulotce FDA przedstawiono profil bezpieczeństwa leku Carbaglu u pacjentów z ostrą hiperamonemią w przebiegu acydurii propionowej



i metylomalonowej, zostało opublikowane, jedynie na stronie:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01599286>.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem przedmiotowej analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową, propionową lub izowalerianową.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie RCT, Alfadhel 2021 dot. skuteczności i bezpieczeństwa NCG+BSC vs. BSC w 2-letnim leczeniu podtrzymującym MMA, PA oraz analizę post-hoc 2 retrospektywnych badań klinicznych, Chakrapani 2018 dot. skuteczności i bezpieczeństwa NCG w skojarzeniu z BSC lub w monoterapii vs. BSC w leczeniu ostrych epizodów hiperamonemii w przebiegu MMA, PA, IVA.

W badaniu Alfadhel 2021 wykazano, iż 2-letnie stosowanie NCG+BSC istotnie statystycznie zmniejsza liczbę wizyt na ostrym dyżurze z powodu hiperamonemii w porównaniu z BSC. W badaniu nie wykazano natomiast IS różnic między grupami w czasie do wystąpienia pierwszego epizodu hiperamonemii wymagającego przyjęcia na ostry dyżur, średniej liczbie dni hospitalizacji (choć średnia liczba dni hospitalizacji była niższa w grupie NCG+BSC (32,8 dni) w porównaniu do grupy BSC (51,29 dni)), a także zmianie poziomu amoniaku we krwi, jak również w zakresie zmiany całkowitego spożycia białka/kg/dzień, wzrostu, masy ciała oraz obwodu głowy pacjentów.

W trakcie trwania badania Alfadhel 2021 nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jedynymi zareportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były alergja (u pacjenta z grupy BSC) oraz łagodne wymioty (u pacjenta z grupy NCG+BSC). Wyniki badań laboratoryjnych były zbliżone w obu grupach podczas wszystkich wizyt kontrolnych. Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami NCG+BSC vs BSC w odniesieniu do ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, częstości akcji serca oraz częstotliwości oddechów po 24 miesiącach terapii.

W badaniu retrospektywnym Chakrapani 2018 w grupie pacjentów stosujących NCG+BSC vs BSC wykazano IS większą redukcję stężenia amoniaku we krwi, we wszystkich ocenianych punktach czasowych oprócz oceny po 12-24 godz. od rozpoczęcia leczenia. Natomiast w grupie NCG vs BSC po 24-36 godz., 36-48 godz. oraz 48-72 godz. od rozpoczęcia leczenia. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie do osiągnięcia powodzenia w leczeniu (zdefiniowanym jako czas do pierwszego z dwóch kolejnych pomiarów wskazujących poziom amoniaku  $\leq 60$   $\mu\text{mol/L}$ ). Zestawienie wyników przedstawione w badaniu wskazuje, że liczba objawów klinicznych hiperamonemii tj. objawów neurologicznych i problemów z karmieniem zmniejszyła się średnio w punkcie końcowym badania, w porównaniu do wartości wyjściowej we wszystkich grupach, odpowiednio o -2 w grupie NCG+BSC i -1 w grupie NCG po medianie 4 dni terapii oraz BSC po medianie 5 dni terapii. Natomiast średnia zmiana liczby problemów z karmieniem w porównaniu do wartości początkowych wyniosła -0,8 w grupie NCG+BSC, -0,6 w grupie NCG i -0,8 w grupie BSC.

Częstość występowania AEs ogółem i prowadzących do zgonu oraz TEAEs ogółem, ciężkich i prowadzących do zgonu była najwyższa w grupie BSC w porównaniu z grupami NCG oraz NCG+BSC.

Dane z dodatkowo włączonych do AKL opisów serii przypadków oraz pojedynczych przypadków (łącznie 24 publikacje) dot. skuteczności i bezpieczeństwa kwasu kargluminowego potwierdzają wnioski uzyskane z badań włączonych do analizy głównej.

Ograniczeniem przedmiotowej analizy jest m.in. fakt, że do badania Alfadhel 2021 włączano pacjentów jedynie z acydurią propionową oraz metylomalonową, ponadto byli to pacjenci w lepszym stanie klinicznym niż potencjalna populacja docelowa zdefiniowana kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, która dotyczy pacjentów w stanie hiperamonemii w przebiegu MMA, PA, IVA. Dodatkowo w badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku  $\leq 15$  lat, natomiast do wnioskowanego programu lekowego mogą kwalifikować się również pacjenci  $> 15$  lat. Dowody naukowe dot. skuteczności leczenia epizodów hiperamonemii spowodowanej MMA, PA i IVA pochodzą z badań retrospektywnych, opisów serii albo pojedynczych przypadków, co wpływa na ich niską wiarygodnością, brak jest danych z opublikowanych badań RCT.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) w ramach programu lekowego „Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)”.

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-konsekwencji.

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię, czyli kwas kargluminowy (NCG), w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC) porównano z samym BSC. W ramach najlepszej terapii wspomagającej uwzględniono:

- w fazie ostrej: hiperalimentację w oparciu o glukozę i lipidy, L-karnitynę, hydroksykobalaminę, biotynę oraz wymiatacze amoniaku: benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu;
- w postępowaniu długoterminowym: dietę ograniczającą podaż białka naturalnego z podażą środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, L-karnitynę, metronidazol, benzoesan sodu i hydroksykobalaminę.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez pacjentów nie uwzględniono wyników z perspektywy wspólnej.

##### Horyzont czasowy

W analizie podstawowej przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

##### Model

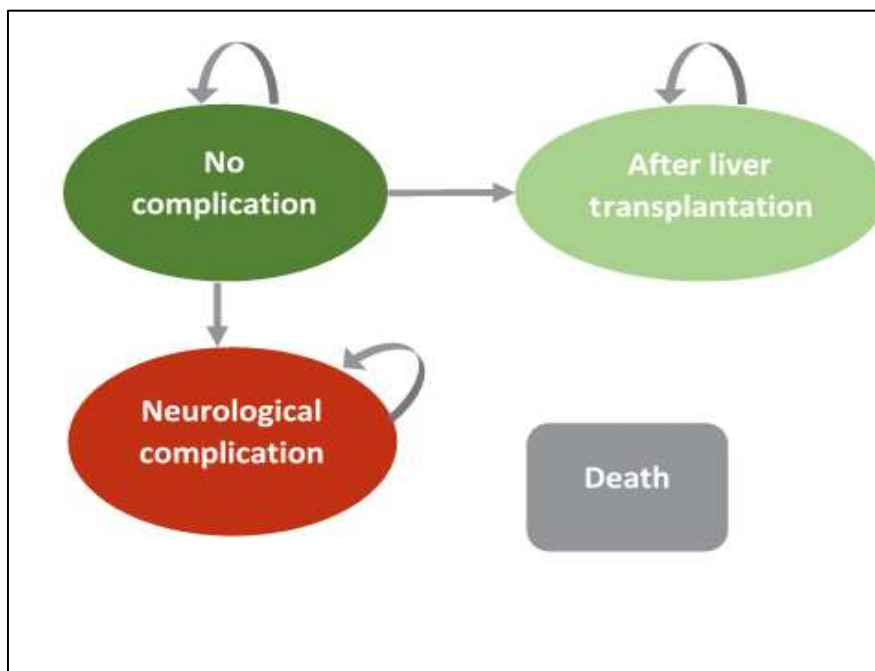
Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem stworzonego de-novo modelu Markova zaimplementowanego w arkuszu MS-Excel. Ponieważ wg zapisów wnioskowanego programu lekowego weryfikacja skuteczności leczenia dokonywana jest co pół roku, w modelu przyjęto 6-miesięczną długość jednego cyklu. Zastosowano korektę połowy cyklu.

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia:

W przypadku acydurii izowalerianowej (IVA):

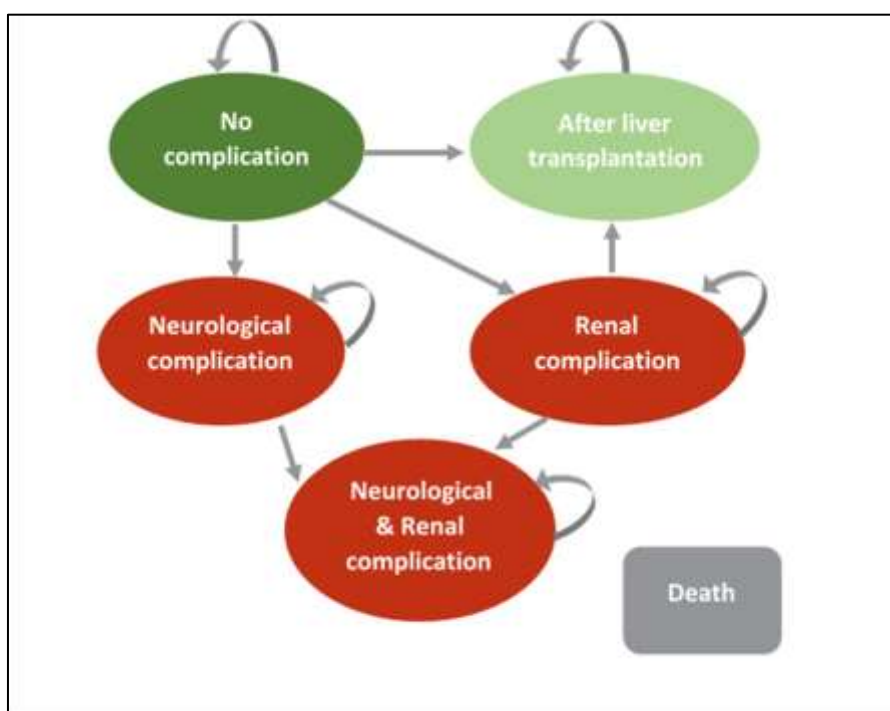
- No complication (brak komplikacji), pacjent kontynuuje leczenie bez wystąpienia specyficznych dla danej jednostki komplikacji;
- Neurological complication (komplikacje neurologiczne) komplikacje prowadzące do upośledzenia umysłowego (charakterystyczne dla każdej z rozpatrywanych acydurii);
- Death – (zgon) możliwe przejście z dowolnego z pozostałych stanów;
- After liver transplantation - stan dodatkowy w przypadku pacjentów z bardzo częstymi dekompensacjami i równocześnie bez wystąpienia znaczących objawów neurologicznych, u których dodatkową opcją terapeutyczną może być wykonanie przeszczepu wątroby.

Rysunek 5. Struktura modelu Markowa – acyduria izowalerianowa (IVA)

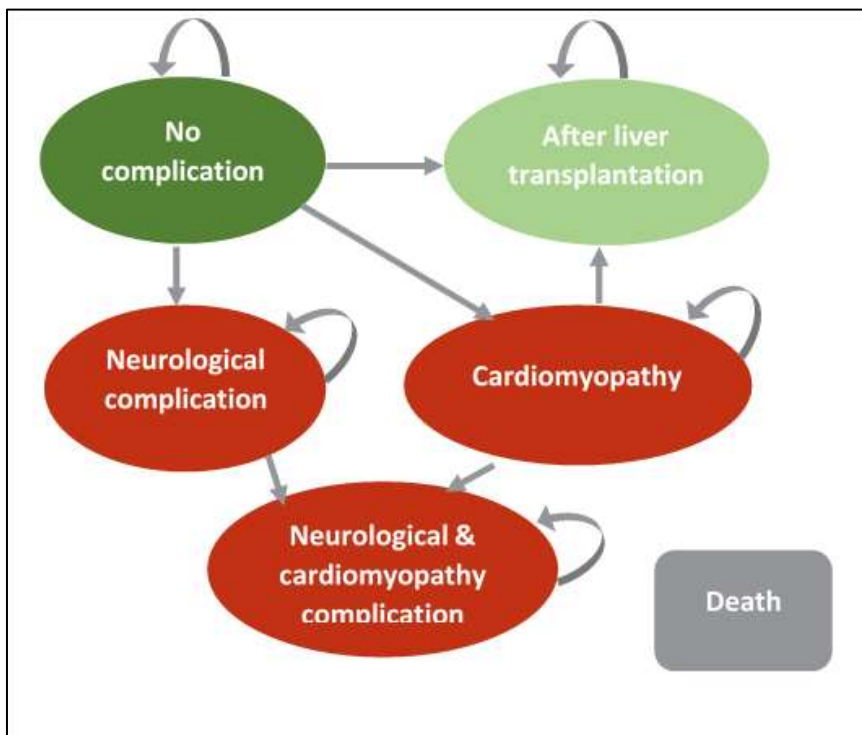


W przypadku acydurii metylomalonowej (MMA) oraz acydurii priopionowej (PA) uwzględniono również stany zdrowotne charakterystyczne dla tych jednostek chorobowych (komplikacje związane z nerkami – renal complication dla MMA i komplikacje mięśnia sercowego – cardiomyopathy complication dla PA).

Rysunek 6. Struktura modelu Markowa – acyduria metylomalonowa (MMA)



Rysunek 5. Struktura modelu Markowa – acyduria priopionowa (PA)



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W modelu wnioskodawcy uwzględniono:

- charakterystykę wejściową modelowanej populacji,
- prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami dla porównywanych interwencji na podstawie badań klinicznych,
- ryzyko wystąpienia ostrych epizodów dekomensacji,
- koszty związane ze stosowaniem zdefiniowanych interwencji i schematów leczenia (koszty leków, koszty monitorowania leczenia) oraz koszty leczenia komplikacji neurologicznych.

#### Skuteczność kliniczna

Ponieważ w badaniach włączonych do AKL nie odnotowano żadnego zgonu, w modelu wnioskodawcy przyjęto, że ryzyko zgonu w grupie osób z IVA, MMA i PA będzie takie samo jak w populacji ogólnej. W analizie wykorzystano dane GUS z 2017 roku, z uwzględnieniem odsetka kobiet i mężczyzn w populacji docelowej.

Do wyznaczenia macierzy przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu wykorzystano analizę Thiboonboon 2015, gdzie przedstawiono dane dotyczące rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia komplikacji neurologicznych, nerkowych lub kardiologicznych w rozpatrywanych grupach pacjentów z IVA, MMA lub PA.

Tabela 26. Prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji w modelu

Komplikacje	IVA	MMA	PA
Komplikacje neurologiczne	0,0509	0,0897	0,6838*
Komplikacje nerek	0	0,0339	0
Kardiomiopatia	0	0	0,0468

\* skorygowana wartość (z publikacji Th boonboon 2015) wobec wartości przyjętej w modelu wnioskodawcy (0,6839)

Na podstawie opisów serii przypadków w publikacjach Burlina 2016 i Tummoło 2018 przyjęto liczbę ostrych epizodów dekomensacji wśród pacjentów z PA i MMA. Natomiast ze względu na brak takich danych dla populacji IVA, liczbę przypadków dekomensacji wśród tych chorych przyjęto jako średnią z populacji PA i MMA.

Ponieważ na podstawie wyników badania Alfadhel 2021 wykazano, iż zastosowanie NCG+BSC pozwoliło na osiągnięcie 51% (RR=0,4945 [95% CI: 0,2904; 0,8422]) redukcji liczby wizyt na ostrym dyżurze podczas 2-letniego okresu leczenia w porównaniu z BSC (p=0,0095), w modelu założono redukcję w zakresie epizodów dekomensacji oraz zastosowano korektę w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia komplikacji neurologicznych w przypadku leczenia produktem Carbaglu na poziomie 0,4945. Przyjęte w modelu parametry przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Przyjęte w modelu wnioskodawcy parametry kliniczne**

Komplikacje	IVA	MMA	PA
Korekta dla komplikacji neurologicznych w przypadku terapii produktem Carbaglu	0,4945	0,4945	0,4945
Średnia liczba ostrych epizodów na pacjenta/rok w ramieniu BSC	4,21	2,75	5,67
Średnia liczba ostrych epizodów na pacjenta/rok w ramieniu Carbaglu	2,08	1,31	2,81

W modelu założono również możliwość przeprowadzenia przeszczepienia wątroby (LTx) w okresie pierwszych dwóch lat życia dziecka, jednak prawdopodobieństwo wykonania LTx wnioskodawca przyjął na poziomie 0%, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, którzy wskazali iż grupa chorych całkowicie nieodpowiadających na zastosowane leczenie w fazie przewlekłej będzie niewielka.

### Charakterystyka populacji

Wejściowe dane demograficzne pacjentów przyjęto na podstawie danych literaturowych oraz opinii ekspertów klinicznych. Dane te wraz z uzasadnieniem źródła ich przyjęcia przez wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28. Wejściowa charakterystyka pacjentów przyjęta w modelu wnioskodawcy**

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek	0 lat	Bazując na istniejącym w Polsce programie badań przesiewowych u noworodków w zakresie chorób ultrazadkowych (w szczególności rozpatrywanych acydurii) wydaje się wysoce prawdopodobne, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej leczenie będzie mogło zostać rozpoczęte natychmiast po postawieniu prawidłowej diagnozy, stąd w oparciu o zapisy programu lekowego oraz Charakterystykę Produktu Leczniczego Carbaglu przyjęto wiek wyjściowy pacjenta na poziomie 0 lat (jest to zgodne z sugestią ekspertów wskazujących, iż praktycznie u większości chorych zarówno pierwsze objawy jak i postawiona diagnoza dokonuje się w pierwszym miesiącu życia).
Objawy neurologiczne	0%	Z uwagi na istniejący program badań przesiewowych w Polsce diagnoza zostanie postawiona a bo przed albo w trakcie pierwszego epizodu dekomensacji u dziecka, stąd założono brak wystąpienia w tak krótkim czasie jakichkolwiek objawów neurologicznych, kardiologicznych lub nerkowych.
Przewlekła choroba nerek	0%	
Kardiomiopatia	0%	
Odsetek kobiet w populacji docelowej [%]	50%	W oparciu o rozpatrywane badania w analizie klinicznej przyjęto brak różnic w zakresie udziału kobiet w grupie osób leczonych.

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu dla poszczególnych acydurii przyjęto na podstawie analizy Thiboonboon 2015, którą wnioskodawca zidentyfikował w ramach przeglądu systematycznego w bazach informacji medycznej (Medline, Cochrane, CRD, CEA registry). Wartości uwzględnione w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy**

Stan / komplikacje	IVA	MMA	PA
Brak komplikacji	0,71	0,62	0,49
Neurologiczne	0,00	0,16	0,05
Nerek	-	0,45	-
Neurologiczne i nerek	-	0,14	-

Stan / komplikacje	IVA	MMA	PA
Komplikacje kardiologiczne	-	-	0,41
Neurologiczne i kardiologiczne	-	-	0,00

### Uwzględnione koszty

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt wnioskowanej terapii (produkt leczniczy Carbaglu);
- koszt leków stosowanych w ramach BSC;
- koszt leczenia ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej;
- koszt diagnostyki i monitorowania leczenia;

W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem komplikacji kardiologicznych i nefrologicznych ze względu na wykazany w AKL brak różnic w zakresie tych zdarzeń.

### Koszt wnioskowanej technologii

Wnioskowane warunki refundacji obejmują utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu Carbaglu i refundację w ramach programu lekowego. W analizie przyjęto średnie dawkowanie w fazie przewlekłej na poziomie 50 mg/kg masy ciała pacjenta w oparciu o wyniki badania Alfadhel 2021. W ramach analizy wrażliwości rozważono dawkowanie na poziomie 10 mg oraz 100 mg/kg m.c. W modelu przyjęto założenie, że współczynnik *compliance* wyniesie 100%.

W przypadku ostrego epizodu dekompensacji wymagającego hospitalizacji przyjęto dawkowanie wg publikacji Valayannopoulos 2016: w populacji pacjentów z kwasicą propionową: 209,3 mg/kg/dzień, w populacji pacjentów z kwasicą metylomalonową: 160,6 mg/kg/dzień oraz 216 mg/kg/dzień u pacjentów z kwasicą izowalerianową.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty wnioskowanej terapii.

**Tabela 30. Koszty produktu leczniczego Carbaglu**

Kategoria	Carbaglu 60 tabl., 200mg
Cena zbytu netto [PLN]	
Urzędowa cena zbytu [PLN]	
Wysokość limitu finansowania [PLN]	
Koszt NFZ [PLN]	
Instrument dzielenia ryzyka	brak

Średnią masę ciała pacjentów w zależności od wieku przyjęto zgodnie z badaniem Kułaga 2015, tak jak przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Średnia masa ciała uwzględniona w modelu**

Wiek (lata)	Chłopcy	Dziewczyny	Ogólna populacja
0	3,37	3,28	3,3
1	9,65	8,89	9,3
2	12,16	11,45	11,8
3	15,5	14,9	15,2
4	17,5	17,0	17,3
5	19,7	19,1	19,4
6	22,4	21,7	22,1
7	25,5	24,5	25,0
8	28,8	27,7	28,3
9	32,4	31,3	31,9
10	36,0	34,8	35,4

Wiek (lata)	Chłopcy	Dziewczyny	Ogólna populacja
11	39,7	39,6	39,7
12	44,6	44,0	44,3
13	50,6	49,4	50,0
14	55,1	52,8	54,0
15	61,4	55,1	58,3
16	64,2	55,9	60,1
17	68,9	57,2	63,1
18	71,2	57,7	64,5
19+	Założono takie same wyniki jak dla pacjentów w wieku 18 lat		64,5

### Koszt BSC

W modelu przyjęto (na podstawie opinii ekspertów klinicznych), że wykorzystywane w ramach BSC środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego nieposiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce, a niezbędne do ratowania zdrowia populacji docelowej są refundowane w ramach importu docelowego. Przy oszacowaniu kosztu tych środków uwzględniono dane kosztowe z Czech z uwagi na zasięg terytorialny oraz zbliżony charakter populacji do wnioskowanej. Koszty te przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 32. Szacowany koszt białka w ŚSSP**

Nazwa produktu	Koszt na 1g białka/opak. [PLN]	Wskazanie		
		MMA	PA	IVA
MMA/PA ANAMIX INFANT	4,85	tak	tak	
IVA ANAMIX INFANT	4,85			tak
MILUPA OS 2 SECUNDA	4,32	tak	tak	
MILUPA OS 3 ADVANTA	3,56	tak	tak	
MILUPA OS 2 PRIMA	3,85	tak	tak	
MILUPA OS 3 ADVANTA	4,32	tak	tak	
MILUPA OS 2 SECUNDA	3,56	tak	tak	
MILUPA OS 2 PRIMA	4,19	tak	tak	
MILUPA LEU 2 PRIMA	3,92			tak
Średni koszt 1 g białka (min-max)	4,16 (3,56-4,85)	4,09 (3,56-4,85)	4,09 (3,56-4,85)	4,39 (3,92-4,85)

Dodatkowo w ramach BSC uwzględniono L-karnitynę oraz produkty wykorzystywane w leczeniu ostrych epizodów dekompensacji. Ponieważ leki te są wykorzystywane zarówno w ramieniu NCG jak i BSC, zostały pominięte w analizie jako koszty nieróżniące.

### Koszt leczenia ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej

Koszt pierwszego epizodu dekompensacji metabolicznej u noworodków rozliczono w ramach grupy N21 Ciężka patologia noworodka > 30 dni (55 702 zł). Koszty związane z leczeniem kolejnych epizodów dekompensacji lub pierwszego epizodu w przypadku pacjentów o późnym początku rozliczono w ramach świadczenia 5.51.01.0010066 wg grupy K28F Wrodzone wady metaboliczne < 66 r.ż. (5 078 zł). Dane te przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

### Koszt diagnostyki i monitorowania

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że badania diagnostyczne wymienione w ramach diagnostyki i monitorowania w proponowanym programie lekowym będą realizowane poprzez dwie wizyty w ramach grupy W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu (łącznie 328 zł).



**Tabela 33. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia przyjęte w modelu**

Badanie / parametr	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punktowa	Całkowity koszt [PLN]*
Poziom amoniaku	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	164	164
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			

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej CUA**

Parametr	Perspektywa NFZ	
	Carbaglu+BSC	BSC
<b>Acyduria propionowa (PA)</b>		
Koszt leczenia [zł]	357 719	114 123
Koszt inkrementalny [zł]	243 596	
Efekt [QALY]	0,65	0,44
Efekt inkrementalny [QALY]	0,21	
ICUR [zł/QALY]	1 170 185	
<b>Acyduria metylomalonowa (MMA)</b>		
Koszt leczenia [zł]	496 567	85 642
Koszt inkrementalny [zł]	410 925	
Efekt [QALY]	1,16	1,12
Efekt inkrementalny [QALY]	0,04	
ICUR [zł/QALY]	9 311 640	

Parametr	Perspektywa NFZ	
	Carbaglu+BSC	BSC
<b>Acyduria izowalerianowa (IVA)</b>		
<b>Koszt leczenia [zł]</b>	516 260	101 194
<b>Koszt inkrementalny [zł]</b>	415 066	
<b>Efekt [QALY]</b>	1,35	1,31
<b>Efekt inkrementalny [QALY]</b>	0,03	
<b>ICUR [zł/QALY]</b>	<b>12 073 877</b>	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Carbaglu w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze niezależnie od ocenianego wskazania. Oszacowany ICUR wyniósł blisko 1,2 mln zł/QALY w przypadku acydurii propionowej, ok. 9,3 mln zł/QALY w przypadku acydurii metylomalonowej oraz ok. 12,1 mln zł/QALY w przypadku acydurii izowalerianowej. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności<sup>2</sup>, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z brakiem refundowanych technologii alternatywnych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości (DSA) w ramach której testowano scenariusze zakładające:

- brak dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych;
- minimalną dawkę NCG na poziomie 10 mg/kg m.c.;
- maksymalną dawkę NCG na poziomie 100 mg/kg m.c.

Żaden z testowanych scenariuszy nie doprowadził do zmiany wnioskowania – w każdym z nich wartość ICUR pozostawała powyżej progu opłacalności. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa NFZ**

Scenariusz	ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa [PLN]
<b>PA</b>		
<b>Podstawowy</b>	1 170 185	[redacted]
<b>Brak dyskontowania kosztów i efektów</b>	1 182 650	[redacted]
<b>Dawka minimalna Carbaglu</b>	194 024	[redacted]
<b>Dawka maksymalna Carbaglu</b>	2 389 891	[redacted]

<sup>2</sup> 166 758 zł/QALY

MMA		
Podstawowy	9 311 640	
Brak dyskontowania kosztów i efektów	9 419 543	
Dawka minimalna Carbaglu	1 717 043	
Dawka maksymalna Carbaglu	18 804 886	
IVA		
Podstawowy	12 073 877	
Brak dyskontowania kosztów i efektów	12 215 765	
Dawka minimalna Carbaglu	2 082 530	
Dawka maksymalna Carbaglu	24 563 061	

Największy wzrost wyniku inkrementalnego względem wyniku w analizie podstawowej wystąpił przy uwzględnieniu maksymalnego dawkowania leku Carbaglu (wzrost ICUR o ok. 102-104% w zależności od typu acydurii), a największy spadek wyniku inkrementalnego nastąpił przy uwzględnieniu minimalnego dawkowania Carbaglu (spadek ICUR o ok. 82-83%).

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy probabilistycznej ze względu na „*charakter problemu zdrowotnego (choroba ultra-rzadka) i tym samym brak adekwatnych badań dla interwencji i komparatora*”.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskowany program lekowy dotyczy pacjentów z hiperamonemią występującą w przebiegu acydurii propionowej (PA), metylomalonowej (MMA) i izowalerianowej (IVA). Model analizy ekonomicznej zakłada przewlekłe stosowanie produktu leczniczego Carbaglu, co nie wynika wprost z zapisów PL (szczegółowe uwagi zostaną omówione w rozdziale 8 niniejszej AWA).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca dokonał porównania z najlepszą terapią wspomagającą (BSC).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez pacjentów nie uwzględniono wyników z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Modelowane efekty kliniczne oparto na badaniach: Burlina 2016, Tummolo 2018, Thiboonboon 2015 i Alfadhel 2021. Należy zwrócić uwagę, że wykorzystane w modelu dowody skuteczności dotyczą pacjentów z PA i MMA, natomiast wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla przyjęcia analogicznej skuteczności leku Carbaglu w populacji pacjentów z IVA. Dodatkowo w badaniu Alfadhel 2021 znajdują się nowsze dane (dotyczące częstości występowania epizodów dekompensacji metabolicznej), których nie wykorzystano w analizie.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W ramach analizy podstawowej przyjęto 2-letni horyzont czasowy. W założeniach do modelu przyjęto, że choroba nie wpływa na śmiertelność populacji docelowej i ma charakter przewlekły.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	NIE	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości. Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości, uzasadniając to brakiem adekwatnych badań dla interwencji i komparatora.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona za pomocą techniki użyteczności kosztów w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markova przygotowany osobno dla 3 jednostek chorobowych: acydurii propionowej, acydurii metylomalonowej i acydurii izowalerianowej. Wnioskowaną technologię porównywano z najlepszą terapią wspomagającą (BSC) stosowaną obecnie we wnioskowanym wskazaniu.

W modelu uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej pomiędzy NCG i BSC tj. ograniczenie występowania ostrych epizodów dekomensacji wymagających hospitalizacji. Należy jednak zauważyć, że poprawę skuteczności wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem osiągnięto w badaniach dotyczących pacjentów z acydurią propionową i metylomalonową, natomiast nie przedstawiono dowodów na wyższą skuteczność wnioskowanego leku względem BSC w populacji pacjentów z acydurią izowalerianową. Uwzględnienie poprawy skuteczności leku Carbaglu w całej modelowanej populacji jest zatem nieoparte wprost dowodami.

Dodatkowo wykorzystane w modelu dane dotyczące częstości występowania epizodów dekomensacji metabolicznej to dowody niskiej jakości (opisy serii przypadków: Burlina 2016 i Tummo 2018). Wnioskodawca nie uzasadnił przyjęcia parametrów klinicznych akurat z tych publikacji, podczas gdy w randomizowanym badaniu Alfadhel 2021 dostępne są nowsze dane. Należy jednak zwrócić uwagę, że przyjęcie nowych wartości w modelu nie wpływa w znaczący sposób na wyniki analizy (zmiana wsp. ICUR o +/- ok. 1% w zależności od jednostki chorobowej).

Parametrem, który w dużym stopniu wpływa na wyniki analizy jest wejściowy wiek pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu. Wnioskodawca przyjął, że diagnoza i kwalifikacja do proponowanego programu lekowego u większości chorych będzie odbywała się na etapie badań przesiewowych, czyli u noworodków. Jednocześnie, szczególnie w pierwszych latach od objęcia refundacją, do leczenia będą prawdopodobnie włączani starsi pacjenci. Średni wiek wejściowy pacjentów w AWB wnioskodawcy został oszacowany na 11, 12 i 14 lat odpowiednio w IVA, MMA i PA. Warto zwrócić uwagę, że przyjęcie wyższego wieku pacjentów rozpoczynających leczenie skutkuje znacznym wzrostem współczynnika ICUR (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 5.3.4 niniejszej AWA).

Dużą niepewność stanowi również brak danych dotyczących skuteczności leczenia wnioskowanym lekiem w dłuższym, niż 2-letni, horyzoncie czasowym. Z tego powodu w modelu przyjęto, że ryzyko zgonu w grupie osób z IVA, MMA i PA będzie takie samo jak w populacji ogólnej (w ciągu 2 lat trwania badania Alfadhel 2021 u żadnego z pacjentów leczonych kwasem kargluminowym nie doszło do zgonu).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach zidentyfikowanych badań w ramach analizy klinicznej. Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój postępu choroby i wpływu optymalnej terapii na efekty leczenia. Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Podstawowym założeniem przyjętym w modelu jest przyjęcie utrzymywania się efektu terapeutycznego w czasie w zakresie ograniczenia komplikacji neurologicznych w przypadku prawidłowo prowadzonego leczenia kwasem kargluminowym. Niemniej jednak w oparciu o dostępne badania RCT można wyraźnie stwierdzić bardzo pozytywny efekt terapeutyczny dwuletniego leczenia.*

#### Komentarz analityków Agencji:

Warto zwrócić uwagę, że oszacowane inkrementalne QALY nie jest wysokie w subpopulacji pacjentów z IVA (0,03) oraz wśród pacjentów z MMA (0,04).

- *Kolejnym ograniczeniem jest brak danych rejestrowych specyficznych dla Polski, w szczególności brak danych o jakości życia pacjentów w rozważanych jednostkach chorobowych.*

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W badaniu Burlina 2016 jako terapię wspomagającą chorzy stosowali L-karnitynę i dietę proteinową natomiast w badaniu Alfadel 2021 pacjenci w ramieniu BSC, oprócz L-karnityny (150 mg/kg/dzień) i diety proteinowej, stosowali również metronidazol (15 mg/ kg/dzień). Analitykom Agencji trudno jest oszacować możliwy efekt dodatkowego leczenia metronidazolem.
- W modelu wnioskodawcy przyjęto, że odsetek kobiet w populacji docelowej wynosi 50%. Nie jest to zgodne z danymi z badań klinicznych wykorzystanych w AE (w badaniu Alfadel 2021 odsetek ten wynosił 33,3%). Przyjęcie niższego odsetka kobiet w modelu powoduje wzrost współczynników ICUR o ok. 1%.
- Pomimo złożenia uzupełnienia analiz po upływie blisko 3 lat od daty złożenia wniosku, nie wszystkie dane uwzględnione w analizie zostały zaktualizowane (np. w modelu wykorzystano stare dane populacyjne GUS z 2017 roku).
- W modelu AE przyjęto dawkowanie NCG na poziomie 50 mg/kg m.c., co jest wartością wyższą niż dawki przyjęte w AWB

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości parametrów oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

#### Walidacja konwergencji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie zidentyfikował publikacji oceniających opłacalność stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanej populacji chorych z IVA, MMA lub PA, stąd zdecydował się na dodatkowe szersze wyszukiwanie analiz ekonomicznych dla dowolnej interwencji w rozważanych subpopulacjach. W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca zidentyfikował trzy publikacje: Li 2015, Thiboonboon 2015 i Zhao 2021.

Celem analizy Li 2015 było porównanie inkrementalnych efektów zdrowotnych i kosztów przeprowadzenia transplantacji wątroby oraz dietetycznej terapii wspomagającej u noworodków z acydurią metylomalonową i propionową. Transplantacja wątroby okazała się być terapią bardziej skuteczną i jednocześnie tańszą.

Analizy Thiboonboon 2015 oraz Zhao 2021 przedstawiają porównanie istniejącego systemu badań przesiewowych, odpowiednio w Tajlandii i w Chinach, z nowym rozszerzonym programem badań przesiewowych noworodków (metodą tandemowej spektrometrii mas MS/MS) pod kątem sześciu chorób: fenylketonurii, acydurii

izowalerianowej (IVA), acydurii metylomalonowej (MMA); acydurii propionowej (PA); choroby syropu klonowego i wielokrotnego niedoboru karboksylazy. Porównanie wyników i kosztów leczenia zostało przeanalizowane w celu zilustrowania potencjalnych korzyści wczesnego leczenia chorych dzieci.

### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej modelu (w celu odniesienia się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi) ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji postanowili przedstawić wpływ zmiany parametru, który w największym stopniu zmienia wyniki inkrementalne analizy, a którego zmiany nie zostały przetestowane w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca przyjął w modelu, że wejściowy wiek pacjentów będzie wynosił 0 lat, tzn., że u większości chorych zarówno pierwsze objawy jak i postawiona diagnoza będzie się dokonywała się w pierwszym miesiącu życia. Założenie to jest zgodne z opiniami ekspertów ankietowanymi przez wnioskodawcę.

Analitycy Agencji zwracają jednak uwagę, że wyniki inkrementalne analizy ekonomicznej wyraźnie wzrastają przy założeniu wyższego wieku włączania pacjentów do wnioskowanego PL. Wynika to przede wszystkim ze wzrostu wagi pacjentów, od której zależy dawkiowanie wnioskowanego leku. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki inkrementalne CUA w przypadku alternatywnej wartości wieku wejściowego pacjentów.

**Tabela 37. Obliczenia własne analityków Agencji - inkrementalne wyniki analizy CUA**

Wejściowy wiek pacjentów w modelu	ICUR [zł/QALY]		
	PA	MMA	IVA
Wiek 0 lat (analiza podstawowa)	1 170 185	9 311 640	12 073 877
Wiek 3 lata*	3 475 614	24 749 158	32 245 197
Wiek 11 lat**	9 089 726	64 339 193	84 103 152

\* średni wiek pacjentów w badaniu Alfadhel 2021

\*\* średni wiek wejściowy pacjentów w AWB wnioskodawcy został oszacowany na 11, 12 i 14 lat odpowiednio w IVA, MMA i PA

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji jeżeli średni wiek pacjentów włączanych do wnioskowanego PL wyniósłby 3 lata, oszacowany współczynnik ICUR byłby 2,7-2,9 razy większy niż w przypadku analizy podstawowej. Gdyby wiek ten wyniósł 11 lat - ICUR wzrósłby blisko 7-krotnie.

### 5.4. Komentarz Agencji

W celu określenia opłacalności stosowania produktu leczniczego Carbaglu w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą u pacjentów z hiperamonemią spowodowaną acydurią propionową (PA), metylomalonową (MMA) lub izowalerianową (IVA), wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania z BSC.

Wyniki analizy wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Carbaglu jest droższe i skuteczniejsze od BSC niezależnie od ocenianej subpopulacji. Oszacowany ICUR wyniósł blisko 1,2 mln zł/QALY w przypadku acydurii propionowej, ok. 9,3 mln zł/QALY w przypadku acydurii metylomalonowej oraz ok. 12,1 mln zł/QALY w przypadku acydurii izowalerianowej. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności<sup>3</sup>, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowane wartości ceny progowej są

W związku z brakiem refundowanych technologii alternatywnych w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Żaden z testowanych scenariuszy nie doprowadził do zmiany wnioskowania – w każdym z nich wartość ICUR pozostawała powyżej progu opłacalności. Największy wzrost wyniku inkrementalnego względem wyniku w analizie podstawowej wystąpił przy uwzględnieniu maksymalnego dawkiowania leku Carbaglu (wzrost ICUR o

<sup>3</sup> 166 758 zł/QALY



ok. 102-104% w zależności od typu acydurii), a największy spadek wyniku inkrementalnego nastąpił przy uwzględnieniu minimalnego dawkowania Carbaglu (spadek ICUR o ok. 82-83%).

Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dla scenariusza, w którym przetestowano alternatywne wartości wejściowego wieku pacjentów rozpoczynających leczenie preparatem Carbaglu. Wyniki oszacowań wskazują, że jeżeli średni wiek pacjentów włączanych do wnioskowanego programu lekowego wyniósłby 3 lata, oszacowany współczynnik ICUR byłby 2,7-2,9 razy wyższy niż w przypadku analizy podstawowej. Gdyby wiek ten wyniósł 11 lat - ICUR wzrósłby blisko 7-krotnie.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z acydurią izowalerianową. Uwzględniona w modelu AE wyższa skuteczność leku Carbaglu w porównaniu do BSC została udowodniona w badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z acydurią propionową i metylomalonową, natomiast wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla przyjęcia wyższej skuteczności leku Carbaglu w populacji pacjentów z IVA.

Niektóre wykorzystane w modelu dane (częstości występowania epizodów dekompensacji metabolicznej) to dowody niskiej jakości (opisy serii przypadków), jednak należy mieć na uwadze, że wnioskowane wskazanie dotyczy chorób rzadkich.

Wątpliwości analityków Agencji budzi również brak danych dotyczących skuteczności leczenia wnioskowanym lekiem w dłuższym niż 2-letni horyzoncie czasowym.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia do refundacji w ramach proponowanego programu lekowego produktu Carbaglu w leczeniu pacjentów, u których w przebiegu kwasic organicznych - acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, wystąpiła hiperamonemia.

##### Perspektywa

Ze względu na brak współpłacenia za lek ze strony pacjentów analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2023-2024).

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze:

- istniejący, w którym produkt Carbaglu jest refundowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL);
- nowy, który zakłada uzyskanie przez produkt Carbaglu refundacji w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)”.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową dla leku Carbaglu (kwas kargluminowy) stanowią pacjenci, u których zdiagnozowano hiperamonemię w przebiegu acydurii propionowej, metylomalonowej oraz izowalerianowej zgodnie z wnioskowanym PL.

powiększoną o średnią liczbę noworodków, u których stwierdzono wystąpienie acydurii organicznych w latach 2015 – 2017, tj. IVA - 3, MA – 1, PA -1 w ramach realizowanego programu badań przesiewowych<sup>4</sup>. Przyrost roczny pacjentów w scenariuszach minimalnym (IVA - 0, MA – 0, PA - 0) i maksymalnym (IVA - 5, MA – 2, PA - 2) wyznaczono na podstawie odpowiednio minimalnego i maksymalnego rocznego przyrostu poszczególnych rozpoznań w latach 2015-2017.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wnioskodawcy.

<sup>4</sup> Dane przekazane przez Departament Polityki Zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia (pismo z dnia 17.04.2018 znak: PZP.4053.4.2018.PCz) w ramach prac nad Opracowaniem Agencji na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS w ramach importu docelowego (OT.4311.18.2018)

Tabela 38. Liczebność populacji docelowej

Wskazanie	Stan aktualny	Średnia liczba noworodków, u których stwierdzono wystąpienie acydurii w latach 2015-17 (min; maks)	Populacja docelowa	
			I rok (min; maks)	II rok (min; maks)
Kwasica izowalerianowa	■	3 (0; 5)	3 (0; 5)	6 (0; 10)
Kwasica metylomalonowa	■	1 (0; 2)	7 (6; 8)	8 (6; 10)
Kwasica propionowa	■	1 (0; 2)	5 (4; 6)	6 (4; 8)
Łącznie	■	5 (0; 9)	15 (10; 19)	20 (10; 28)

## Koszty

### Koszt produktu leczniczego Carbaglu

Cenę leku przyjęto na podstawie wniosku refundacyjnego.

Z uwagi na brak danych o wieku pacjentów leczonych w RDTL w celu wyznaczenia średniej dobowej dawki na pacjenta przyjęto wiek pacjentów z populacji docelowej z IVA, MMA i PA przedstawiony w analizie AOTMiT nr OT.4311.18.2018, tj. odpowiednio 11, 12 i 14 lat.

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

### Koszt diagnostyki i monitorowania w nowym programie lekowym

Zgodnie z projektem PL monitorowanie leczenia odbywa się co najmniej raz na 180 dni. Na podstawie zarządzenia 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 przyjęto, iż ryczałt roczny w programie lekowym będzie tożsamy z wyceną dwóch wizyt w ramach grupy *W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu* (tj. 328 zł = 2 x 164 zł).

### Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach RDTL dla produktu Carbaglu

Przyjęto, że w celu każdorazowego przedłużenia leczenia w ramach RDTL na kolejne 3 miesiące niezbędne jest wykonanie większości badań kwalifikujących do leczenia (tożsamy z badaniami kwalifikującymi do programu lekowego), tj. przyjęto koszt monitorowania w ramach RDTL na poziomie czterech wizyt w ramach grupy *W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu* (tj. 656 zł = 4 x 164 zł).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min; max)	II rok (min; max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	198	198
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	15 (10; 19)	20 (10; 28)

\*obliczone na podstawie chorobowości i liczby ludności w Polsce w 2021 roku; obejmuje też pacjentów z pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej (5 osób), a więc jednym z zarejestrowanych wskazań dla leku Carbaglu, którego nie obejmuje wnioskowany PL

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją leku Carbaglu w ramach programu lekowego spowoduje obniżenie wydatków płatnika publicznego o 4 920 zł w I roku i o 6 560 zł w II roku refundacji.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Koszt wnioskowanego leku	13 495 928	16 284 052
Koszty pozostałe*	9 840	13 120
Koszty sumaryczne	13 505 768	16 297 172
<b>Scenariusz nowy</b>		
Koszt wnioskowanego leku	13 495 928	16 284 052
Koszty pozostałe*	4 920	6 560
Koszty sumaryczne	13 500 848	16 290 612
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Koszt wnioskowanego leku	0	0
Koszty pozostałe*	-4 920	-6 560
Koszty sumaryczne	-4 920	-6 560

\*koszt monitorowania

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Przyjęto wielkość populacji na podstawie danych dotyczących zastosowania leku Carbaglu w RDTL. Oszacowania prof. Książyka i dane MZ dot. liczby osób, dla których sprowadzono L-karnitynę w ramach importu docelowego w latach 2016-2018 (Raport AOTMiT nr OT.4311.18.2018), a także oszacowania prof. Sykut-Cegielskiej przedstawione w rozdziale 3.3 AWA wskazują, że populacja pacjentów z IVA, MMA i PA może być wyższa niż przyjęto w analizie. Szczegółowe omówienie zagadnienia znajduje się w rozdziale 6.3.1 AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca przyjął, że finansowanie produktu Carbaglu w ramach RDTL zostanie całkowicie zastąpione refundacją w ramach proponowanego programu lekowego. Należy jednak zauważyć, iż bez względu na decyzję MZ o odmowie lub zgodzie na objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu w odniesieniu do danej substancji czynnej w danym wskazaniu, lek nie będzie już finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Tym samym scenariuszem istniejącym (który stanowi prognozę na przyszłość w przypadku decyzji negatywnej w sprawie objęcia refundacją produktu Carbaglu) w rozpatrywanej sytuacji jest brak refundacji produktu Carbaglu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Jako komparator przyjęto lek Carbaglu stosowany w ramach RDTL, co jest podejściem odmiennym od przyjętego w ramach AKL i AE (w których jako komparator przyjęto BSC). Ponadto jest to podejście nieuzasadnione, co omówiono szerzej w rozdziale 6.3.1 AWA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak danych NFZ dotyczących refundacji leku Carbaglu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowano wielkość dostaw wystarcza jedynie na pokrycie zapotrzebowania oszacowanego w ramach scenariusza minimalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawca przedstawił warianty: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy jako komparator dla analizowanej technologii dostępnej w ramach programu lekowego przyjęto Carbaglu stosowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Podejście takie skutkuje brakiem spójności analiz pod względem wyboru komparatora, ponieważ w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej jako komparator przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Ze względu na przyjęcie jako komparatora w AWB leku Carbaglu stosowanego w ramach RDTL model charakteryzuje się dużą prostotą. Nie uwzględniono w nim części uwzględnionych w analizie ekonomicznej kosztów, takich jak koszt leczenia dekompensacji metabolicznych, rehabilitacji czy transplantacji wątroby. Wynika to z jednakowej skuteczności leku stosowanego w scenariuszu istniejącym jak i nowym. Uwzględnienie powyższych kosztów spowodowałoby podniesienie kosztów w poszczególnych scenariuszach, jednak nie wpływa na inkrementalny wynik analizy.

Przyjęcie jako komparatora w AWB leku Carbaglu stosowanego w ramach RDTL nie jest jednak zasadne. Zgodnie z art. 47f ust. 3 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w przypadku gdy została wydana rekomendacja o braku zasadności objęcia refundacją danego leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego lub została wydana decyzja MZ o odmowie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu w odniesieniu do danej substancji czynnej w danym wskazaniu, lek nie jest finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Jednocześnie uzyskanie pozytywnej decyzji administracyjnej MZ w zakresie objęcia refundacją leku również niweluje możliwość dalszego finansowania danej technologii w ramach RDTL, gdyż wiązałoby się to z ryzykiem podwójnego finansowania. W związku z powyższym złożenie wniosku refundacyjnego, bez względu na ostateczną decyzję MZ, skutkuje brakiem finansowania produktu Carbaglu w ramach RDTL. Tym samym scenariuszem istniejącym (który stanowi prognozę na przyszłość w przypadku decyzji negatywnej w sprawie objęcia refundacją produktu Carbaglu) w rozpatrywanej sytuacji jest brak refundacji produktu Carbaglu i stosowanie u pacjentów BSC.

Dodatkowe ograniczenie podejścia uwzględniającego stosowanie leku Carbaglu w ramach RDTL jako komparatora wynika z braku możliwości oceny, czy uwzględnione w analizie koszty diagnostyki i monitorowania leczenia odzwierciedlają realne koszty ponoszone na leczenie produktem Carbaglu w ramach RDTL. Aby przedłużyć leczenie w ramach RDTL na kolejne 3 miesiące należy potwierdzić skuteczność leczenia. Nie jest jednak pewne, jakie badania należy wykonać w tym celu i czy w przypadku przedłożenia po raz pierwszy i kolejny wniosku o RDTL wykonuje się taką samą diagnostykę. Wnioskodawca w modelu uwzględnił, że każdorazowo przed uzyskaniem zgody na uzyskanie/przedłużenie leczenia w ramach RDTL wykonuje się pełną diagnostykę zakładaną we wnioskowanym programie lekowym „Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: proprionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)”. Przyjęcie założenia o ograniczeniu częstotliwości diagnostyki i monitorowania w przypadku objęcia refundacją leku Carbaglu we wnioskowanym PL skutkuje wykazaniem w AWB oszczędności dla płatnika publicznego.

Ponadto, wątpliwości analityków budzi przyjęty koszt monitorowania w ramach wnioskowanego PL. W analizie przyjęto, że ryczałt roczny w programie lekowym będzie tożsamy z wyceną dwóch wizyt w ramach grupy *W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu* (tj. 328 zł = 2 x 164 zł). Biorąc pod uwagę, że w ramach badań diagnostycznych przewidziane są m.in konsultacje neurologiczne, dietetyczne i psychologiczne, koszt ten wydaje

się być zaniżony. Przyjęcie wyższego niż oszacowany przez wnioskodawcę kosztu diagnostyki i monitorowania skutkowałoby wykazaniem wyższych niż w analizie podstawowej oszczędności, jednak przy założeniu, że komparatorem dla leku Carbaglu jest BSC skutkowałoby to wzrostem oszacowanego obciążenia płatnika publicznego. Dodatkowo, wnioskodawca nie uwzględnił kosztu kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego PL, co zaniża koszt w scenariuszu nowym.

Wnioskodawca wskazuje, że obecnie (dane z grudnia 2021) lek Carbaglu

Ponadto nie

uwzględniono wzrostu populacji w roku 2022.

Dużym ograniczeniem analizy jest możliwość niedoszacowania populacji docelowej. Zgodnie z założeniami przedstawionymi w pierwotnej wersji AWB z 2019 roku populację docelową, w której lek Carbaglu może być zastosowany przyjęto na poziomie 8 osób w IVA, 10 w MMA i 10 w PA biorąc pod uwagę opinię prof. Książyka i dane MZ dot. liczby osób z poszczególnymi rozpoznaniem, dla których sprowadzono L-karnitynę w ramach procedury importu docelowego w latach 2016-2018 (dane z raportu OT.4311.18.2018). Uwzględniając roczny wzrost populacji wynikający z diagnozowania w ramach badań przesiewowych noworodków, populacja była oszacowana na poziomie 11 osób w IVA, 11 w MMA i 11 w PA w pierwszym roku refundacji (2020) i 14 osób w IVA, 12 w MMA i 12 w PA w drugim roku refundacji (2021). Idąc tym tokiem rozumowania, w latach 2023 i 2024 należałoby populację docelową oszacować odpowiednio na 20 osób w IVA, 14 w MMA i 14 w PA w pierwszym roku refundacji (2023) i 23 osób w IVA, 15 w MMA i 15 w PA w drugim roku refundacji (2024). Uwzględnienie w analizie większej populacji skutkowałoby wykazaniem w AWB większych oszczędności dla płatnika publicznego przy utrzymaniu innych założeń wnioskodawcy.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował scenariusze skrajne, w których przyjął odpowiednio minimalne i maksymalne wielkości populacji i dawkowania:

- Scenariusz minimalny – wielkość populacji w I roku 10 osób, w drugim roku 10 osób, dawka 10 mg/kg;
- Scenariusz maksymalny – wielkość populacji w I roku 19 osób, w drugim roku 28 osób, dawka 100 mg/kg.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że oszczędności dla płatnika publicznego wyniosą od 3 280 zł w scenariuszu minimalnym do 6 232 zł w scenariuszu maksymalnym w I roku od objęcia refundacją i od 3 280 zł w scenariuszu minimalnym do 9 184 zł w scenariuszu maksymalnym w II roku od objęcia refundacją.

**Tabela 42. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych: oszacowania wnioskodawcy**

Scenariusz	Perspektywa NFZ [zł]	
	I rok	II rok
Podstawowy	-4 920	-6 560
Minimalny	-3 280	-3 280
Maksymalny	-6 232	-9 184

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

#### Porównanie z BSC

Analizy Agencji uznali przyjęcie w scenariuszu istniejącym refundacji leku Carbaglu w ramach RDTL jako niezasadne, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne zakładające brak refundacji leku Carbaglu w ramach RDTL w scenariuszu istniejącym. Przyjęto, iż wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują najlepsze leczenie wspomagające.

W obliczeniach wykorzystano koszt całkowity modelowany w ramach analizy ekonomicznej w ciągu dwóch pierwszych lat horyzontu czasowego. Wykorzystano dane oddzielnie dla poszczególnych wskazań. Jako wiek wejściowy do modelu przyjęto odpowiednio 0 dla noworodków i 11, 12, 14 lat (odpowiednio w IVA, MMA i PA) w przypadku aktualnie rozpoznanych pacjentów.

W obliczeniach własnych uwzględniono zatem wszystkie kategorie kosztowe uwzględnione w analizie ekonomicznej, a wszystkie jej ograniczenia odnoszą się również do niniejszych obliczeń. Wykorzystano



oszacowania populacji dokonane przez wnioskodawcę. Należy mieć na uwadze możliwość ich niedoszacowania, co omówiono w rozdziale 6.3.1. AWA.

Zgodnie z oszacowaniami analityków, objęcie refundacją leku Carbaglu w ramach programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o 16,47 mln zł w I roku i o 16,53 mln zł w II roku refundacji.

**Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne Agencji**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	
	I rok (2023)	II rok (2024)
<b>Scenariusz istniejący – koszty sumaryczne</b>		
IVA	114 948	316 899
MMA	1 396 025	1 619 185
PA	1 200 419	1 356 568
<b>Scenariusz nowy – koszty sumaryczne</b>		
IVA	456 687	1 623 111
MMA	11 103 362	12 391 620
PA	7 617 397	5 804 047
<b>Koszty inkrementalne – koszty sumaryczne</b>		
IVA	341 739	1 306 212
MMA	9 707 338	10 772 435
PA	6 416 978	4 447 479
<b>Łącznie</b>	<b>16 466 055</b>	<b>16 526 126</b>

## 6.4. Komentarz Agencji

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy jako komparator dla analizowanej technologii dostępnej w ramach programu lekowego przyjęto Carbaglu stosowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Podejście takie skutkuje brakiem spójności analiz pod względem wyboru komparatora, ponieważ w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej jako komparator przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC) i jest także, w opinii analityków, niezasadne w świetle art. 47f ust. 3 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że objęcie refundacją leku Carbaglu w ramach programu lekowego spowoduje obniżenie wydatków płatnika publicznego o 4 920 (od 3 280 zł w scenariuszu minimalnym do 6 232 zł w scenariuszu maksymalnym) zł w I roku i o 6 560 zł (od 3 280 zł w scenariuszu minimalnym do 9 184 zł w scenariuszu maksymalnym) w II roku refundacji.

Główne ograniczenie analizy dotyczy przyjętego przez wnioskodawcę komparatora. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne zakładające brak refundacji leku Carbaglu w ramach RDTL w scenariuszu istniejącym. Przyjęto, iż wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują najlepsze leczenie wspomagające. Zgodnie z oszacowaniami analityków, przeprowadzonymi przy wykorzystaniu modelowania kosztów przez wnioskodawcę w ramach AE, objęcie refundacją leku Carbaglu w ramach programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o 16,47 mln zł w I roku i o 16,53 mln zł w II roku refundacji.

Dodatkowe ograniczenia analizy dotyczą braku możliwości oceny czy uwzględnione w analizie koszty diagnostyki i monitorowania leczenia odzwierciedlają realne koszty ponoszone na leczenie produktem Carbaglu w ramach RDTL. W analizie nie uwzględniono również kosztu włączenia do wnioskowanego programu lekowego, a także potencjalnie nie doszacowano kosztu diagnostyki i monitorowania.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Nie dotyczy.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi prof. dr hab. Jolanty Sykut-Cegielskiej oraz dr hab. n. med. Jolanty Wierzby do wnioskowego programu lekowego w podziale na poszczególne części tego programu.

**Tabela 44. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów wnioskowego programu lekowego**

<b>Część programu</b>	<b>Prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	<b>Dr. Hab. n. med. Jolanta Wierzba</b> Konsultant Wójewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<i>Poprawić należy słowa w załączniku B: „acylokarnityn” zamiast „acylokarnityny” „tandem MS” zamiast „tandem MS/MS”</i>	Brak uwag
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	<i>Dopisać należy w załączniku B, punkt 7: „Stężenie wolnej karnityny i profil acylokarnityn” zamiast „Profil acetylokarnityny”</i>	<i>Punkt 8, ja bym ujęła: masa ciała, wzrost, BMI</i>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<i>Poprawić w p. 2.1: „Oznaczenie wolnej karnityny i profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi” zamiast „Oznaczenie wolnej karnityny w osoczu” Uzupełnić w p. 2.1: 1. Przebieg kliniczny choroby z liczbą dekomensacji i hospitalizacji</i>	<i>Punkt 5 ta sama uwaga co powyżej</i>
<b>Czas leczenia w programie</b>	Brak uwag	Brak uwag
<b>Kryteria wyłączenia</b>	Brak uwag	Brak uwag

Należy zauważyć, że powyższe uwagi ekspertów dotyczą głównie korekt edytorskich związanych z formą zapisu badań przeprowadzanych podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia we wnioskowym programie. Również w opisie dawkowania brakuje słowa „zwiększyć”, analogicznie do ChPL. Dodatkowo, prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska wskazała, iż w tytule projektu programu lekowego należy poprawić nazewnictwo jednej z grup acydurii organicznych będącej jednostką chorobową uwzględnioną we wnioskowym wskazaniu, tj. z „propionowej” na „propionową”. Ekspert odniosła się także do podanych w tytule programu lekowego numerów ICD-10, które nie są używane w polskiej klasyfikacji, wskazując przy tym zmianę kodów ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15 na ICD-10 E71.1 – w zaktualizowanych analizach wnioskodawcy zarówno w definicji problemu zdrowotnego jak i w przytaczanej pełnej nazwie proponowanego programu lekowego posługiwano się wskazanym przez eksperta kodem ICD-10 E71.1., dlatego zmiana kodów ICD-10 w tytule wnioskowego programu lekowego zdaniem analityków jest zasadna.

W kryteriach kwalifikacji do programu lekowego wskazano na wystąpienie zdarzenia hiperamonemii w przebiegu jednej z acydurii, nie precyzując tego stanu (np. poprzez określenie objętości amoniaku we krwi stanowiącego próg odniesienia). W wytycznych BIMDG 2017 jako stan hiperamonemii wskazano wartości stężenia amoniaków w osoczu wynoszące 200 oraz 250  $\mu\text{mol/L}$ , natomiast w literaturze wskazuje się na przekroczenie górnego limitu normy (tj. wartości ok. 30-50  $\mu\text{mol/L}$  u dorosłych i 90-159  $\mu\text{mol/L}$  u dzieci<sup>5,6</sup>). We włączonym do AKL badaniu Chakrapani 2018, hiperamonemia, która stanowiła jeden z kryteriów włączenia pacjentów do badań została zdefiniowana jako stężenie amoniaku w osoczu  $>60 \mu\text{mol/L}$ .

Ponadto nie jest pewne czy wnioskowym programem lekowym objęci zostaliby pacjenci wymagający podtrzymującego leczenia PA, MMA, IVA. Główne badanie RCT (Alfadhel 2021) włączone do AKL dotyczy leczenia podtrzymującego pacjentów  $\leq 15$  lat z PA i MMA. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do wnioskowego programu lekowego można przypuszczać, że ww. badanie RCT dot. pacjentów w lepszym stanie klinicznym niż potencjalna populacja docelowa zdefiniowana kryteriami włączenia do wnioskowego programu lekowego. Dodatkowo do wnioskowego programu lekowego mogą kwalifikować się również pacjenci  $>15$  lat z MMA, PA i IVA, dla których brak jest dowodów na skuteczność kwasu kargluminowego w terapii podtrzymującej.

<sup>5</sup> Ali R, Nagalli S. Hyperammonemia. [Updated 2021 Nov 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.

<sup>6</sup> Häberle J. Clinical practice. European Journal of Pediatrics. 2010;170(1):21-34.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.03.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *carglumic acid*, *Cabarglu*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne: 2 pozytywne – szkockiej (SMC 2013) i francuskiej (HAS 2014) agencji HTA oraz 2 negatywne – walijską (AWMSG 2013) oraz australijską (PBAC 2015).

W negatywnej rekomendacji AWMSG 2013 podkreślono, że opinia zostanie usunięta po otrzymaniu od podmiotu odpowiedzialnego wniosku w celu pełnej oceny leku lub po udostępnieniu ostatecznego stanowiska NICE dotyczącego ocenianej technologii.

W dokumencie PBAC przedstawiono ocenę produktu leczniczego Carbaglu w zakresie stosowania w fazie ostrej leczenia (tj. ograniczenie do stosowania w warunkach szpitalnych przez ok. 5 dni). W ramach analizy przedstawiono stanowisko Australijskoazjatyckiego Towarzystwa Wrodzonych Wad Metabolizmu (The Australasian Society for Inborn Errors of Metabolism [ASIM]) gdzie wskazano, iż nie jest zasadne stosowanie leczenia kwasem kargluminowym w warunkach pozaszpitalnych, a jego użycie powinno ograniczać się do wybranych stanów ostrych, ponieważ może to ograniczać konieczność stosowania hemodializ. Należy mieć na uwadze, że stanowisko przedstawiono w 2015 roku, przez publikacją wyników randomizowanego badania Alfadhel 2021.

Ponadto na stronie Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) zidentyfikowano informację na temat wydania decyzji dotyczącej refundacji od 1 maja 2021 r. 6 produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich, w tym produktu leczniczego Carbaglu. Dotychczas te produkty lecznicze były finansowane dla pacjentów w ramach the Named Patient Pharmaceutical Assessment (NPPA). W opinii PTAC umieszczenie ww. produktów leczniczych na liście refundacyjnej (the Pharmaceutical Schedule) poprawi dostęp pacjentów do leczenia oraz zredukuje obciążenia administracyjne klinicystów.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla leku Carbaglu (kwas kargluminowy)**

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
<b>SMC 2013</b> (Szkocja)	Hiperamonemia spowodowana kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową oraz kwasicą propionową	Dostępne dowody kliniczne dotyczące kwasu kargluminowego, chociaż ograniczone, sugerują, że w sytuacjach zagrożenia życia, w których konieczne jest szybkie rozpoczęcie leczenia, po zastosowaniu kwasu kargluminowego stężenie amoniaku w osoczu jest szybko zredukowane do nietoksycznego poziomu.	pozytywna
<b>AWMSG 2013</b> (Walia)	Hiperamonemia spowodowana kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową oraz kwasicą propionową	Lek nie powinien być rutynowo przepisywany w ramach NHS Wales we wnioskowanych wskazaniach. W przypadku braku wytycznych wydanych przez NICE lub AWMSG, klinicyści powinni dokonywać decyzji co do wyboru leczenia na podstawie oceny klinicznej w ramach indywidualnej opieki nad pacjentem. Powinno to odbywać się w porozumieniu z pacjentem i/lub opiekunem, w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe.	negatywna*

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
<b>HAS 2014 (Francja)</b>	Hiperamonemia spowodowana kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową oraz kwasicą propionową	Leczenie kwasem kargluminowym (Carbaglu) powinno być wprowadzone jako leczenie pierwszego rzutu w leczeniu początkowej ostrej fazy oraz następujących później stanach dekompensacji z hiperamonemią, jako strategia mająca na celu szybką i skuteczną normalizację poziomu amoniaku we krwi. Wnioskowana interwencja, przeznaczona do leczenia szpitalnego, zapewnia istotne, realne korzyści (ASMR II zgodnie z wytycznymi HAS**) w strategii leczenia.	pozytywna
<b>PBAC 2015 (Australia)</b>	Hiperamonemia spowodowana kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową oraz kwasicą propionową	Dowody skuteczności oparte są na badaniach nierandomizowanych, głównie opisach lub seriach przypadków. W ramach oceny wskazano, iż kwas kargluminowy stosowany jest w warunkach szpitalnych w przypadku szczególnych stanów zdrowia (ostrych stanów dekompensacji). Wskazano, iż w takim przypadku nie zachodzi niezaspokojona potrzeba zdrowotna, ponieważ kwas kargluminowy spełnia standard opieki nad pacjentami.  Zgodnie z przedstawionym stanowiskiem wskazano, że stosowanie Carbaglu redukuje poziom amoniaku w osoczu w krótkim czasie przy dobrym profilu bezpieczeństwa. Zaznaczono jednak, iż brakuje dowodów pochodzących z dłuższego horyzontu obserwacji, a także brakuje porównań z innymi substancjami, w tym z aktualną terapią standardową.	negatywna
<b>PTAC 2021 (Nowa Zelandia)</b>	Hiperamonemia	<u>Dostępna informacja na stronie:</u> Kwas kargluminowy znalazł się na liście leków refundowanych w leczeniu rzadkich zaburzeń metabolicznych, w tym do ostrego leczenia szpitalnego hiperamonemii wynikającej z ciężkiej kwasicy organicznej jako alternatywa dla hemofiltracji.	pozytywna

\*opinia zostanie usunięta po otrzymaniu od podmiotu odpowiedzialnego wniosku w celu pełnej oceny leku lub po udostępnieniu ostatecznego stanowiska NICE dotyczącego ocenianej technologii

\*\*Rodwin M, Mancini J, Duran S, Ja bert A, Viens P, Maraninchi D et al. [The use of 'added benefit' to determine the price of new anti-cancer drugs in France, 2004–2017](#). European Journal of Cancer. 2021;145:11-18.

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; HAS – Haute Autorite de Sante; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium, PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee





\*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2021 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00114/default/table?lang=en>, dostęp: 28.03.2022 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Źródło: Wniosek refundacyjny Carbaglu

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.10.2019 r., znak PLR.4600.668.2019 (data wpływu do AOTMiT 17.10.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg, 60 tabl., kod EAN: 05909990213894,

w ramach programu lekowego „Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)”.

### Problem zdrowotny

Kwasice (acydurie) organiczne to dziedziczne choroby metaboliczne związane z niedoborem lub brakiem enzymów zaangażowanych w rozkład aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach, co powoduje nagromadzenie nieprawidłowych metabolitów, upośledzających cykl mocznikowy. Efektem tych zaburzeń jest hiperamonemia, czyli podwyższone stężenie amoniaku we krwi, stan bezpośrednio zagrażający życiu.

Acyduria propionowa (ang. *propionic acidemia*, PA), ICD-10 E71.1, zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór aktywności karboksylazy propionilo-koenzymu A. Acyduria metylomalonowa (ang. *methylmalonic aciduria*, MMA), ICD-10 E71.1 wywołana jest niedoborem (lub brakiem) enzymu mutazy metylomalonylo - koenzymu A (MUT), odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów lub jego kofaktora - kobalaminy (witamina B12). Acyduria izowalerianowa (ang. *isovaleric acidemia*, IVA), ICD-10 E71.1 jest kwasicą organiczną wynikającą z niedoboru dehydrogenazy izowalerylo-koenzymu A.

Częstość występowania kwasicy metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:50 000 urodzeń. Częstość występowania kwasicy propionowej na świecie jest szacowana pomiędzy 1:50 000, a 1:150 000 żywych urodzeń. Częstość występowania kwasicy izowalerianowej szacuje się na 1:250 000.

Rozpoznanie najczęściej następuje podczas pierwszego zdarzenia dekompensacji w okresie noworodkowym (zwykle w pierwszym lub drugim tygodniu życia). Choroba związana jest z epizodami dekompensacji metabolicznej, konieczne jest wtedy jak najszybsze rozpoczęcie leczenia. Polega ono na ustabilizowaniu stanu pacjenta poprzez wstrzymanie podaży białka, dożylnie podanie glukozy i ewentualnie karnityny oraz wyrównanie zaburzeń jonowo - gazometrycznych. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta kluczowe znaczenie ma dieta ubogobiałkowa, włączenie mieszanek suplementujących niezbędne aminokwasy oraz podawanie karnityny.

Rokowania są ogólnie słabe pomimo pozornie skutecznej terapii dietą niskobiałkową i karnityną, z wyjątkiem form MMA reagujących na witaminę B12 (głównie MMA cblA), które, jeśli zostaną zdiagnozowane i leczone w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania. Wczesne wykrycie i leczenie prowadzi do spadku śmiertelności w pierwszym roku życia i zwiększa przeżycie we wczesnym dzieciństwie.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną dla terapii lekiem Carbaglu wnioskodawca wybrał najlepszą terapię podtrzymującą (BSC) będącą terapią złożoną z kilku leków stosowanych jednocześnie, w stanach ostrych m.in.: hiperalimentacja w oparciu o glukozę i lipidy, L-karnityna, hydroksykobalamina, biotyna, wymiatacze amoniaku: benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu, L-arginina, hemofiltracja, hemodializa oraz ograniczenie podaży białka. Wśród dostępnych opcji terapeutycznych w postępowaniu długoterminowym wymieniono: dietę ograniczającą podaż białka naturalnego z podażą środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, L-karnitynę, argininę, antybiotyki (metronidazol), benzoesan sodu, hydroksykobalaminy. W ocenie analityków Agencji wybór komparatora jest właściwy.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy jako komparator dla analizowanej technologii dostępnej w ramach programu lekowego przyjęto Carbaglu stosowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: badanie RCT Alfadhel 2021 dot. skuteczności i bezpieczeństwa NCG+BSC vs. BSC w 2-letnim leczeniu podtrzymującym MMA, PA oraz analizę post-hoc

2 retrospektywnych badań klinicznych, Chakrapani 2018 dot. skuteczności i bezpieczeństwa NCG w skojarzeniu z BSC lub w monoterapii vs. BSC w leczeniu ostrych epizodów hiperamonemii w przebiegu MMA, PA, IVA.

#### Leczenie podtrzymujące

W badaniu Alfadhel 2021 wykazano, iż 2-letnie stosowanie NCG+BSC istotnie statystycznie zmniejsza liczbę wizyt na ostrym dyżurze z powodu hiperamonemii w porównaniu z BSC. W badaniu nie wykazano natomiast IS różnic między grupami w czasie do wystąpienia pierwszego epizodu hiperamonemii wymagającego przyjęcia na ostry dyżur, średniej liczbie dni hospitalizacji (choć średnia liczba dni hospitalizacji była niższa w grupie NCG+BSC (32,8 dni) w porównaniu do grupy BSC (51,29 dni)), a także zmianie poziomu amoniaku we krwi, jak również zmianie całkowitego spożycia białka/kg/dzień, wzrostu, masy ciała oraz obwodu głowy pacjentów.

W trakcie trwania badania Alfadhel 2021 nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jedynymi zareportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były alergia (u pacjenta z grupy BSC) oraz łagodne wymioty (u pacjenta z grupy NCG+BSC). Wyniki badań laboratoryjnych były zbliżone w obu grupach podczas wszystkich wizyt kontrolnych. Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami NCG+BSC vs BSC w odniesieniu do ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, częstości akcji serca oraz częstotliwości oddechów po 24 miesiącach terapii.

#### Leczenie epizodów hiperamonemii

Zestawienie wyników przedstawione w badaniu Chakrapani 2018 wskazuje, że liczba objawów klinicznych hiperamonemii tj. objawów neurologicznych i problemów z karmieniem zmniejszyła się średnio w punkcie końcowym badania, w porównaniu do wartości wyjściowej we wszystkich grupach, odpowiednio o -2 w grupie NCG+BSC i -1 w grupie NCG po medianie 4 dni terapii oraz BSC po medianie 5 dni terapii. Natomiast średnia zmiana liczby problemów z karmieniem w porównaniu do wartości początkowych wyniosła -0,8 w grupie NCG+BSC, -0,6 w grupie NCG i -0,8 w grupie BSC. W grupie pacjentów stosujących NCG+BSC vs BSC wykazano również IS większą redukcję stężenia amoniaku we krwi, we wszystkich ocenianych punktach czasowych oprócz oceny po 12-24 godz. od rozpoczęcia leczenia. Natomiast w grupie NCG vs BSC po 24-36 godz., 36-48 godz. oraz 48-72 godz. od rozpoczęcia leczenia. Nie odnotowano natomiast IS różnic pomiędzy grupami w czasie do osiągnięcia powodzenia w leczeniu (zdefiniowanym jako czas do pierwszego z dwóch kolejnych pomiarów wskazujących poziom amoniaku  $\leq 60 \mu\text{mol/L}$ ).

Częstość występowania AEs ogółem i prowadzących do zgonu oraz TEAEs ogółem, ciężkich i prowadzących do zgonu była najwyższa w grupie BSC w porównaniu z grupami NCG oraz NCG+BSC.

Ograniczeniem przedmiotowej analizy jest m.in. fakt, że do badania Alfadhel 2021 włączano jedynie pacjentów z acydurią propionową oraz metylomalonową, ponadto byli to pacjenci w lepszym stanie klinicznym niż potencjalna populacja docelowa zdefiniowana kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, która dotyczy pacjentów w stanie hiperamonemii w przebiegu MMA, PA, IVA. Dodatkowo w badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku  $\leq 15$  lat, natomiast do wnioskowanego programu lekowego mogą kwalifikować się również pacjenci  $> 15$  lat. Dowody naukowe dot. skuteczności leczenia epizodów hiperamonemii spowodowanej MMA, PA i IVA pochodzą z badań retrospektywnych, opisów serii albo pojedynczych przypadków, co wpływa na ich niską wiarygodnością, brak jest danych z opublikowanych badań RCT.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wnioskodawca dokonał porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Carbaglu w skojarzeniu z BSC u pacjentów z hiperamonemią spowodowaną acydurią propionową (PA), metylomalonową (MMA) lub izowalerianową (IVA) z samym BSC metodą analizy użyteczności kosztów.

Według oszacowań wnioskodawcy, stosowanie produktu leczniczego Carbaglu jest droższe i skuteczniejsze od BSC niezależnie od ocenianej subpopulacji. Oszacowany ICUR wyniósł blisko 1,2 mln zł/QALY w przypadku acydurii propionowej, ok. 9,3 mln zł/QALY w przypadku acydurii metylomalonowej oraz ok. 12,1 mln zł/QALY w przypadku acydurii izowalerianowej. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności<sup>7</sup>, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowane wartości ceny progowej są

W związku z brakiem refundowanych technologii alternatywnych w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Żaden z testowanych w analizie wrażliwości scenariuszy nie doprowadził do zmiany wnioskowania – w każdym z nich wartość ICUR pozostawała powyżej progu opłacalności. Dodatkowo, w ramach obliczeń własnych analitycy

<sup>7</sup> 166 758 zł/QALY

Agencji przeprowadzili oszacowania wyników dla scenariusza, w którym przyjęto wyższy niż w analizie podstawowej wiek pacjentów rozpoczynających leczenie we wnioskowanym PL. Wyniki wykazały, że jeżeli średni wiek pacjentów włączanych do wnioskowanego programu lekowego wyniósłby 3 lata, oszacowany współczynnik ICUR byłby blisko 3 razy większy niż w przypadku analizy podstawowej. Gdyby wiek ten wyniósł 11 lat - ICUR wzrosłby blisko 7-krotnie.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów na wyższą skuteczność wnioskowanego leku względem BSC w populacji pacjentów z acydurią izowalerianową, zatem wg analityków uwzględnienie poprawy skuteczności leku Carbaglu w całej modelowanej populacji jest nieoparte dowodami. Dodatkowo wykorzystane w modelu dane dotyczące częstości występowania epizodów dekompensacji metabolicznej to dowody niskiej jakości (opisy serii przypadków: Burlina 2016 i Tummo 2018). Dużą niepewność stanowi również brak danych dotyczących skuteczności leczenia wnioskowanym lekiem w dłuższym niż 2-letni horyzoncie czasowym.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Objęcie refundacją leku Carbaglu w ramach programu lekowego wg wnioskodawcy spowoduje obniżenie wydatków płatnika publicznego o 4 920 (od 3 280 zł w scenariuszu minimalnym do 6 232 zł w scenariuszu maksymalnym) zł w I roku i o 6 560 zł (od 3 280 zł w scenariuszu minimalnym do 9 184 zł w scenariuszu maksymalnym) w II roku refundacji.

Główne ograniczenie analizy dotyczy przyjętego przez wnioskodawcę komparatora. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne zakładające brak refundacji leku Carbaglu w ramach RDTL w scenariuszu istniejącym. Przyjęto, iż wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują najlepsze leczenie wspomagające. Zgodnie z oszacowaniami analityków, przeprowadzonymi przy wykorzystaniu modelowania kosztów przez wnioskodawcę w ramach AE, objęcie refundacją leku Carbaglu w ramach programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o 16,47 mln zł w I roku i o 16,53 mln zł w II roku refundacji.

Dodatkowe ograniczenia analizy dotyczą braku możliwości oceny czy uwzględnione w analizie koszty diagnostyki i monitorowania leczenia odzwierciedlają realne koszty ponoszone na leczenie produktem Carbaglu w ramach RDTL. W analizie nie uwzględniono również kosztu włączenia do wnioskowanego programu lekowego, a także potencjalnie nie doszacowano kosztu diagnostyki i monitorowania.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Uwagi ekspertów klinicznych dotyczą głównie korekt edytorskich związanych z formą zapisu badań przeprowadzanych podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia we wnioskowanym programie. Dodatkowo, prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska odniosła się do podanych w tytule programu lekowego numerów ICD-10, które nie są używane w polskiej klasyfikacji, wskazując przy tym zmianę kodów ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15 na ICD-10 E71.1 – w zaktualizowanych analizach wnioskodawcy zarówno w definicji problemu zdrowotnego jak i w przytaczanej pełnej nazwie proponowanego programu lekowego posługiwano się wskazanym przez eksperta kodem ICD-10 E71.1, dlatego zmiana kodów ICD-10 w tytule wnioskowanego programu lekowego zdaniem analityków jest zasadna.

Ponadto nie jest pewne czy wnioskowanym programem lekowym objęci zostaliby pacjenci wymagający podtrzymującego leczenia PA, MMA, IVA. Główne badanie RCT (Alfadhel 2021) włączone do AKL dotyczy leczenia podtrzymującego pacjentów ≤15 lat z PA i MMA. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego można przypuszczać, że ww. badanie RCT dot. pacjentów w lepszym stanie klinicznym niż potencjalna populacja docelowa zdefiniowana kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Dodatkowo do wnioskowanego programu lekowego mogą kwalifikować się również pacjenci >15 lat z MMA, PA i IVA dla których brak jest dowodów na skuteczność kwasu kargluminowego w terapii podtrzymującej.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne: 2 pozytywne – szkockiej (SMC 2013) i francuskiej (HAS 2014) agencji HTA oraz 2 negatywne – walijską (AWMSG 2013) oraz australijską (PBAC 2015).

W dokumencie PBAC przedstawiono stanowisko Australijskoazjatyckiego Towarzystwa Wrodzonych Wad Metabolizmu gdzie wskazano, iż nie jest zasadne stosowanie leczenia kwasem kargluminowym w warunkach pozaszpitalnych, a jego użycie powinno ograniczać się do wybranych stanów ostrych, ponieważ może to ograniczać konieczność stosowania hemodializ. Należy mieć na uwadze, że stanowisko przedstawiono w 2015 roku, przez publikacją wyników randomizowanego badania Alfadhel 2021.

### **Uwagi dodatkowe**

Nie dotyczy.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie były aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (<b>§ 2 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Według definicji podanej w analizach, w ramach BSC zarówno w fazie ostrej, jak i w postępowaniu długoterminowym wymieniono benzoesan sodu. W APD wskazano, że terapie stosowane w ramach BSC nie są objęte refundacją, tymczasem zgodnie z opinią eksperta uzyskaną w trakcie prac nad raportami nr OT.422.46.2018 i OT.422.45.2018, a także zgodnie z Rejestrem surowców farmaceutycznych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie decyzji Prezesa URPL (<a href="https://sf.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/">https://sf.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/</a>) benzoesan sodu w postaci roztworu może być sporządzany w aptece ogólnodostępnej i wydawany pacjentowi za odpłatnością ryczałtową. Ze względu na powyższe oraz wytyczne kliniczne zalecające stosowanie benzoesanu sodu, podobnie jak kwasu kargluminowego, w leczeniu hiperamonemii w opinii Agencji zasadne jest przyjęcie, że komparatorem dla leku Carbaglu stosowanego w skojarzeniu z BSC jest właśnie benzoesan sodu w skojarzeniu z pozostałymi składowymi BSC.</p> <p>W związku z powyższym, przedłożone analizy należy uzupełnić o stosowne elementy pozwalające na przeprowadzenie porównania wnioskowanej interwencji z wskazanym wyżej komparatorem, w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>włączona dodatkowa publikacja Chakrapani 2018 w obliczu braku lepszych dowodów powinna zostać włączona jako jedna z głównych publikacji do przeglądu przeprowadzonego w ramach AKL;</li> <li>zarówno w analizie ekonomicznej, jak i analizie wpływu na budżet należy uwzględnić koszty związane ze stosowaniem benzoesanu sodu oraz koszty różniące porównywane terapie;</li> <li>w analizie ekonomicznej należy uwzględnić skuteczność i bezpieczeństwo właściwe dla ww. technologii opcjonalnej.</li> </ul> <p>Uzupełnione o powyższe elementy analizy powinny spełniać również inne zapisy Rozporządzenia.</p>	NIE	Badanie Chakrapani 2018 zostało uwzględnione w analizie głównej AK, natomiast nie wyjaśniono pominięcia benzoesanu sodu jako komparatora dla wnioskowanej terapii.
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliotecznych (<b>§ 4. ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Na podstawie wyszukiwania kontrolnego stwierdzono, że liczba wyników wyszukiwania podana w tabeli 37 na stronie 98 AKL zawiera błędne wartości w punkcie 8. Proszę o weryfikację przeprowadzonego wyszukiwania.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (<b>§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W rozdziale 6. AKL pominięto przedstawienie szczegółowych wyników dotyczących masy ciała, wzrostu i obwodu głowy pacjentów leczonych BSC, pochodzących z badania van der Meer 1996 oraz wyników dotyczących oceny poziomu niepełnosprawności z badania van der Meer 1996. Konieczna jest weryfikacja wszystkich pozostałych badań włączonych do przeglądu w zakresie ekstrakcji wyników, zgodnie z kryteriami włączenia. Ponadto, w AKL nie uwzględniono wyników badania Chakrapani 2018 przedstawionych w dokumencie Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006 z dnia 19 sierpnia 2016 r.</p>	TAK/?	W uzupełnionej, zaktualizowanej AKL wnioskodawcy nie włączono już badania van der Meer 1996, które dot. leczenia BSC u pacjentów z MMA. Natomiast badanie Chakrapani 2018 zostało uwzględnione w analizie głównej AKL.



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>4. Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (<b>§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie przedstawiono źródła założeń dla przyjętej skuteczności klinicznej ocenianej interwencji i komparatora w populacji chorych na acydurię izowalerianową, zwłaszcza w zakresie ograniczenia liczby ostrych epizodów dekomensacji wymagających hospitalizacji.</p> <p>Ponadto, przyjęto szereg założeń odnośnie skuteczności leczenia z zastosowaniem kwasu kargluminowego, które nie zostały poparte lub są niezgodne z wynikami analizy klinicznej. W szczególności dotyczy to całkowitej redukcji występowania ostrych epizodów dekomensacji we wszystkich analizowanych populacjach w całym rozpatrywanym horyzoncie czasowym analizy oraz założenia o zrównaniu ryzyka zgonu chorych przyjmujących Carbaglu z ryzykiem zgonu populacji ogólnej. Zachodzi więc konieczność weryfikacji założeń względem dowodów pochodzących z badań włączonych do AKL.</p> <p>Nieuzasadnione jest przyjęcie założenia o obniżeniu kosztu leku Carbaglu w wyniku kolejnej decyzji refundacyjnej oraz objęcia refundacją odpowiednika. Nieznany jest termin wydania pierwszej decyzji refundacyjnej, jak również okoliczności jakie będą towarzyszyć kolejnym decyzjom, stąd wprowadzanie takich założeń do modelu obarczone jest znaczną niepewnością. Wariant podstawowy analizy powinien zostać przeprowadzony przy uwzględnieniu stałego kosztu leku.</p> <p>Nieznane jest również źródło przyjęcia niektórych założeń odnośnie kosztów, zwłaszcza kosztów leczenia komplikacji neurologicznych, komplikacji kardiologicznych i chorób nerek, a także spożywanego ekwiwalentu białka w postaci środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (wartość 1 g/kg m.c. jest niezgodna z danymi z publikacji Burlina 2016) oraz redukcji dawkowania tych preparatów u pacjentów stosujących Carbaglu na jednakowym poziomie w przypadku każdego ze wskazań. Ponadto, należy zauważyć, że przyjęty koszt diagnostyki i monitorowania nie obejmuje wszystkich świadczeń wyróżnionych w zapisach programu lekowego, tzn. nie pokrywa wszystkich przewidzianych konsultacji: neurologicznej, dietetycznej i psychologicznej oraz badania MRI. Uwaga ta odnosi się również do analizy wpływu na budżet.</p> <p>W przypadku wartości użyteczności wykorzystanych w modelu nieuzasadnione jest różnicowanie użyteczności dla danego stanu zdrowia w zależności od stosowanej interwencji. Prowadzi to do dublowania wpływu stosowania ocenianej terapii na wynik zdrowotny w postaci QALY. Niejasne jest też porównanie w tym zakresie wnioskowanej interwencji do przeszczepienia wątroby.</p>	NIE	Wnioskodawca uzupełnił AE jedynie o wyjaśnienia dotyczące kosztu leku Carbaglu i przyjętych użyteczności stanów zdrowia.
<p>5. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (<b>§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Przekazany skoroszyt Excel zawiera błędne formuły, które prowadzą do uzyskania oszacowań niezgodnych z założeniami opisanymi w dokumencie .pdf AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• formuła wykorzystana w kolumnach I – K arkusza „Appendix” nie pozwala na przyjęcie ryzyka zgonu w postaci 1,5-krotności ryzyka w populacji ogólnej po 10. r.ż., jak to opisano w dokumencie .pdf w przypadkach, gdy ryzyko wynikające z krzywej przeżycia na podstawie publikacji Li 2015 jest wyższe;</li> <li>• formuła wykorzystana w kolumnach P i Q arkusza „Appendix” do przeskalowania rocznego prawdopodobieństwa na prawdopodobieństwo zgonu w cyklu jest inna niż podana w dokumencie .pdf i prowadzi do uzyskania nieco innych wartości;</li> <li>• dyskontowanie kosztów zachodzi z wykorzystaniem stopy dyskontowej dla efektów z powodu nieprawidłowych odwołań w komórce BB9 w arkuszach Carbaglu.Engine i BSC.Engine.</li> </ul> <p>Zidentyfikowano także nieprawidłowości w modelu w postaci znacznego wydłużenia przeżycia chorych stosujących Carbaglu względem przeżycia</p>	TAK	Uzupełniono.



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>populacji ogólnej – odsetek chorych dożywających 100 lat w ramieniu Carbaglu wynosi ok. 20%, podczas gdy zgodnie z zaimplementowanymi danymi w populacji ogólnej takiego wieku dożywa nieco ponad 1%. Konieczna jest weryfikacja poprawności budowy modelu i implementacji założeń.</p> <p>Ponadto, załączony skoroszyt Excel nie zawiera oszacowań dotyczących ceny progowej i analizy wrażliwości.</p>		
<p>6. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (<b>§ 5. ust. 9 pkt 1 i 3 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych wartości kluczowych parametrów modelu związanych z skutecznością kliniczną ocenianej interwencji, jak również niepewnych parametrów dotyczących poszczególnych kategorii kosztowych.</p>	NIE	Nie uzupełniono.
<p>7. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, a także nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (<b>§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a i b Rozporządzenia</b>).</p> <p>Ze względu na powyższe niespełnione są również pozostałe zapisy § 6. ust. 1 Rozporządzenia dotyczące oszacowań wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W celu oszacowania populacji docelowej korzystano z danych dotyczących importu docelowego L-Carnitine Crystalline w okresie 2016 r. – marzec 2018 r. oraz opinii prof. J. Książyka, prezentowanych w raporcie AOTMiT dla tego produktu. Na podstawie tych danych wyznaczono obecną liczbę pacjentów z poszczególnymi wskazaniem i następnie dodawano do niej w roku 2020 i 2021 liczbę nowych pacjentów oszacowaną na podstawie danych z „Programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2017”. Należy zauważyć, że dane dotyczące importu docelowego L-Carnitine Crystalline oraz dane wskazane przez eksperta pochodzą z marca/kwietnia 2018 r. Tym samym zwiększając populację docelową o nowodiagnozowane osoby, należałoby uwzględniać zapadalność w każdym kolejnym roku (również w latach, które nie są objęte horyzontem analizy), do końca trwania horyzontu analizy wpływu na budżet.</p>	NIE/?	Nie uzupełniono. Jednocześnie w uzupełnionej analizie przyjęto odmienny sposób szacowania populacji docelowej. W uzupełnionych analizach również nie uwzględniono zapadalności we wszystkich latach.
<p>8. Analiza wpływu na budżet nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (<b>§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wpływu na budżet przedłożono dane NFZ, w których wskazano, iż liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD 10 E71.1 wynosiła w latach 2015-2017, odpowiednio 129, 121 i 131 osób. Należy zwrócić uwagę, iż na kod E71.1 składa się 5 wskazań, z czego 3 są wskazaniami wnioskowanymi, a dwa pozostałe (hiperleucynowaizoleucynemia oraz hiperwalinemia) są wskazaniami rzadszymi od wskazań wnioskowanych. Ze względu na powyższe można wnioskować, że większość pacjentów z rozpoznaniem o kodzie E71.1 stanowią osoby z populacji docelowej. Biorąc pod uwagę powyższe proszę o przeprowadzenie maksymalnego wariantu oszacowań z wykorzystaniem danych NFZ. Jednocześnie proszę o uwzględnienie w ramach obliczeń liczby mieszkańców Polski z najbardziej aktualnych danych GUS.</p>	NIE	Nie uzupełniono.
<p>9. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (<b>§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wpływu na budżet nie przedstawiono aktualnych, rocznych wydatków płatnika publicznego ponoszonych na leczenie pacjentów z populacji docelowej oraz nie wskazano kosztów płatnika związanych z refundacją leku Carbaglu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>	TAK	Przedstawiono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>10. Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (§ 6. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia). Ponadto niespełnione są również zapisy § 6. ust. 1 pkt 5 oraz 6 Rozporządzenia.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach obliczeń w scenariuszu istniejącym przyjęto, że lek Carbaglu jest refundowany w populacji pacjentów z acydurią izowalerianową w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, co nie jest zgodne ze stanem faktycznym i jest założeniem błędnym. Należy w ramach szacowania kosztów leczenia pacjentów z acydurią izowalerianową w scenariuszu istniejącym uwzględnić terapie zgodne z aktualną praktyką kliniczną. Ponadto, nie wyjaśniono dlaczego w scenariuszu istniejącym przyjęto, że wszyscy pacjenci cierpiący na acydurię propionową i metylomalonową będą przyjmowali lek Carbaglu w ramach RDTL, choć [redacted]. W przypadku braku przekonujących danych o możliwości stosowania refundowanego w ramach RDTL leku Carbaglu przez wszystkich uprawnionych do tego pacjentów należy uwzględnić terapie zgodne z aktualną praktyką kliniczną u pacjentów nieotrzymujących leku Carbaglu.</p>	NIE	Nie uzupełniono.
<p>11. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach przedłożonej analizy wpływu na budżet nie opisano założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej.</p>	TAK	Opisano.

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Analiza kliniczna:

- brak oceny jakości badania Chakrapani 2018 włączonego do analizy głównej AKL,
- populacja zdefiniowana w ramach PICO jest szersza niż wnioskowana, ponieważ dotyczy pacjentów z MMA, PA, i IVA. Nie została zatem zawężona jedynie do pacjentów z potwierdzoną hiperamonemią spowodowaną MMA, PA lub IVA.

### Analiza ekonomiczna:

- nie uzasadniono przyjęcia skuteczności klinicznej wnioskowanej terapii w populacji pacjentów IVA;
- nie uzasadniono przyjęcia założeń odnośnie kosztów leczenia komplikacji neurologicznych;
- nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

### Analiza wpływu na budżet:

- populację określono nieprawidłowo. Wyjaśnienie: populacja została prawdopodobnie niedoszacowana;
- założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” i/lub ”scenariusza nowego” nie zostały opisane i uzasadnione. Wyjaśnienie: w scenariuszu istniejącym przyjęto, że pacjenci mogą stosować lek Carbaglu we wskazaniu IVA w ramach RDTL, co nie jest zgodne ze stanem faktycznym. Ponadto samo założenie dotyczące stosowania leku Carbaglu w ramach RDTL w scenariuszu istniejącym jest w opinii analityków niezasadne.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Alfadhel 2021** Alfadhel M, et al., Long-term effectiveness of carglumic acid in patients with propionic academia (PA) and methylmalonic acidemia (MMA): a randomized clinical trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Oct 11;16(1):422. doi: 10.1186/s13023-021-02032-8.
- Burlina 2016** Burlina A., et al., Clinical experience with N-carbamylglutamate in a single-centre cohort of patients with propionic and methylmalonic aciduria. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* (2016) 8 (34-40). Date of Publication: 1 Sep 2016.
- Chakrapani 2018** Chakrapani A., et al., Effect of carglumic acid with or without ammonia scavengers on hyperammonaemia in acute decompensation episodes of organic acidurias. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:1 Article Number: 97. Date of Publication: 20 Jun 2018.
- Del Rizzo 2015** Del R.M, et al., Long-term N-carbamylglutamate may stabilize metabolic control in patients with propionic and methylmalonic aciduria; *Journal of Inherited Metabolic Disease*; 38; 1; S46; 2015.
- Kiykim 2018** Kiykim E, et al. Long-term use of carglumic acid in the management of hyperammonemia in patients with methylmalonic and propionic acidemias [abstract no. P-195]. *J Inher Metab Dis.* 2018;41(Suppl 1):S127-S8.
- Kiykim 2021** Kiykim E., et al., Long-term N-carbamylglutamate treatment of hyperammonemia in patients with classic organic acidemias. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Jan 30;26:100715. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100715.
- Nashabat 2019** Nashabat M, et al., Evaluation of long-term effectiveness of the use of carglumic acid in patients with propionic acidemia (PA) or methylmalonic acidemia (MMA): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2019 Jun 13;19(1):195. doi: 10.1186/s12887-019-1571-y.
- Tummolo 2018** Tummolo A., et al., Long-term continuous N-carbamylglutamate treatment in frequently decompensated propionic acidemia: a case report; *J Med. Case Rep.*; 12; 1; 103; 22-4-2018
- Thiboonboon 2015** Thiboonboon K, Leelahavarong P, Wattanasirichaigoon D, Vatanavicharn N, Wasant P, Shotelersuk V, et al. (2015) An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand. *PLoS ONE* 10(8): e0134782. doi:10.1371/journal.pone.0134782
- Valayannopoulos 2016** Valayannopoulos V., Baruteau J., Delgado M.B., Cano A., Couce M.L., Del Toro M., Donati M.A., Garcia-Cazorla A., Gil-Ortega D., Gomez-De Quero P., Guffon N., Hofstede F.C., Kalkan-Ucar S., Coker M., Lama-More R., Martinez-Pardo Casanova M., Molina A., Pichard S., Papadia F., Rosello P., Plisson C., Le Mouhaer J., Chakrapani A. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: A retrospective observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:1 Article Number: 32. Date of Publication: 31 Mar 2016.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Baumgartner 2014** Baumgartner MR., et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:130.
- BIMDG 2017** British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG): isovaleric acidaemia - acute decompensation, adult emergency management methylmalonic acidaemia, methylmalonic acidaemia - acute decompensation, adult emergency management propionic acidaemia, propionic acidaemia - acute decompensation
- Chapman 2012** Chapman K., et al., Acute Management of Propionic Acidemia, *Mol Genet Metab.* 2012 January ; 105(1): 16–25. doi:10.1016/j.ymgme.2011.09.026
- Forny 2021** Forny P. et al., Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision, DOI: 10.1002/jimd.12370
- Jurecki 2019** Jurecki E. et al., Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.02.007>
- AWMSG 2013** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Carglumic acid (Carbaglu®) Orphan Europe (UK) Ltd November 2013. <https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-carglumic-acid-carbaglu-2371/> [dostęp: 22.03.2022]
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé (HAS). TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion 8 January 2014. CARBAGLU 200 mg, dispersible tablets, CARBAGLU 200 mg, scored dispersible tablets. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/carbaglu\\_en\\_ct12638\\_val.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/carbaglu_en_ct12638_val.pdf) [dostęp: 22.03.2022]
- PBAC 2015** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), July 2015 PBAC Meeting, Public Summary Document on CARGLUMIC ACID 200 mg tablet, 5 200 mg tablet, 20 Carbaglu® Emerge Health <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/carglumic-acid-psd-july-2015.pdf> [dostęp: 22.03.2022]
- PTAC 2021** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC). Decision to fund treatments for rare metabolic disorders, 12 April 2021. <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-2021-04-12-metabolic-disorders/> [dostęp: 22.03.2022]
- SMC 2013** Scottish Medicines Consortium (SMC). Product carglumic acid 200mg dispersible tablets (Carbaglu®) SMC No. (899/13) Orphan Europe (UK) Limited, 07 October 2013. [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1432/carglumic\\_acid\\_carbaglu\\_final\\_september\\_2013\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1432/carglumic_acid_carbaglu_final_september_2013_website.pdf) [dostęp: 22.03.2022]

**Pozostałe publikacje**

<b>ChPL Carbaglu</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbaglu <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carbaglu-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carbaglu-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 23.03.2022]
<b>ChPL Ucedane</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ucedane <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ucedane-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ucedane-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 23.03.2022]
<b>EPAR Carbaglu</b>	Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006
<b>FDA Carbaglu</b>	CARBAGLU (carglumic acid) tablets for oral suspension Initial U.S. Approval: 2010, 8/2021
<b>Kułaga 2015</b>	Kułaga Z. Siatki centylowe dla oceny wzrastania i stanu odżywienia polskich dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 roku życia. Standardy medyczne/Pediatrics 2015 T. 12 119
<b>Lo 2017</b>	S.F. Lo, Organic acid disorders, W: Garg U, Smith L Biomarkers in Inborn Errors of Metabolism Clinical Aspects and Laboratory Determination; Elsevier Inc.; 2017, pp. 65-85
<b>OT.4211.33.2021</b>	Produkty lecznicze zawierające hydroksykobalaminę we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR) Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. 24 listopada 2021 r.
<b>OT.4311.18.2018</b>	L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, 26.04.2018.
<b>OT.4311.2.2019</b>	Basic-p we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, 11 kwietnia 2019 r.
<b>OT.4331.2.2020</b>	Wniosek o objęcie refundacją L-karnityny w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa –IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)” Analiza Weryfikacyjna Agencji, 03 lutego 2020 r.

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasem izowalerianowym, kwasem metylomalonowym lub kwasem propionowym. Instytut Arcana. Kraków, luty 2022.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasem propionowym, kwasem metylomalonowym lub kwasem izowalerianowym. Instytut Arcana. Kraków, luty 2022.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE]. Produkt leczniczy Carbaglu (kwas kargluminowy) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasem izowalerianowym, kwasem metylomalonowym lub kwasem propionowym – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana. Kraków, luty 2022.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Carbaglu (kwas kargluminowy) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasem izowalerianowym, kwasem metylomalonowym lub kwasem propionowym - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana. Kraków, luty 2022.