

Rekomendacja nr 33/2022

z dnia 14 kwietnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny 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)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją 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)” **pod warunkiem** doprecyzowania kryteriów wyłączenia z programu w zakresie braku skuteczności leczenia oraz wdrożenia RSS obniżającego koszt wnioskowanej technologii i zabezpieczającego całkowite wydatki płatnika publicznego.

Uzasadnienie rekomendacji

W ocenie klinicznej uwzględniono wyniki jednego badania z randomizacją, na podstawie którego można stwierdzić skuteczność leczenia kwasem kargluminowym, względem BSC, w zakresie m.in. redukcji liczby wizyt na ostrym dyżurze z powodu hiperamonemii wśród pacjentów z acydurią propionową i metylomalonową. Należy zauważyć, że populacja badania nie obejmowała w pełni populacji wnioskowanej (nie dotyczyło chorych z acydurią izowalerianową). Ponadto charakterystyka pacjentów z badania nie jest spójna z kryteriami włączenia do programu lekowego, m.in. pod względem stanu klinicznego chorych czy ich wieku. Ze względu na niepewność, która wynika z ww. ograniczeń badania, istotne jest wprowadzenie kryteriów doprecyzowujących populację docelową (pod względem wskazania, stanu klinicznego, który uzasadnia zastosowanie leku oraz, jeśli jest to uzasadnione, czasu trwania leczenia).

Wzięto pod uwagę również wnioski płynące z przeprowadzonej analizy ekonomicznej, która wykazała

Biorąc pod uwagę oszacowany wskaźnik kosztów-efektywności w przypadku ewentualnej refundacji istotne jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli oraz weryfikację wskazań, które miałyby być objęte refundacją.

Z uwagi na przyjęte założenia w analizie wpływu na budżet oszacowano, że refundacja produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy), we wnioskowanym programie lekowym, spowoduje [REDAKTOWANE]. Należy jednak zauważyć, że w analizie nie przyjęto właściwego komparatora (BSC), tym samym według obliczeń Agencji, wydatki związane z finansowaniem wnioskowanej technologii mogą [REDAKTOWANE]. Powyższa niepewność oszacowań wskazuje na konieczność wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowite wydatki płatnika z tytułu ewentualnej refundacji ocenianej technologii.

Uwzględniając powyższe argumenty finansowanie kwasu kargluminowego jest uzasadnione jedynie po znacznym obniżeniu kosztów terapii lub wdrożeniu odpowiedniej umowy RSS, zabezpieczającej również wydatki z budżetu płatnika oraz wprowadzeniu zmian w kryteriach programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg, 60 tabl., kod EAN: 05909990213894, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

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.

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

Acyduria propionowa (ang. propionic acidemia, PA) zwana także kwasicą propionową, jest spowodowana przez niedobór aktywności karboksylazy propionilo-koenzymu A. Częstość jej występowania na świecie jest szacowana pomiędzy 1:50 000, a 1:150 000 żywych urodzeń.

Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA) 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). Częstość występowania kwasicy metylomalonowej w Europie szacuje się na 1:50 000 urodzeń.

Acyduria izowalerianowa (ang. isovaleric acidemia, IVA) jest kwasicą organiczną wynikającą z niedoboru dehydrogenazy izowalerylo-koenzymu A. Częstość występowania choroby szacuje się na 1:250 000 urodzeń.

Wg danych MZ przekazanych w 2018 roku liczba nowych rozpoznań kwasic metabolicznych u noworodków w Polsce (efekt programu przesiewowego w latach 2015-2017) nie przekraczała kilku przypadków rocznie.

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.

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 również od podtypu choroby – najgorsze dla typu MUT(0), natomiast najlepsze w przypadku mutacji Cb1A.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano najlepszą terapię podtrzymującą (BSC).

Zgodnie z 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. Opcje terapeutyczne to 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, nieodzowne jest postępowanie długoterminowe, wśród dostępnych opcji terapeutycznych wymienia się: dietę ograniczającą podaż białka naturalnego z podażą środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, L-karnitynę, argininę, antybiotyki (metronidazol), benzoesan sodu, hydroksykobalaminy.

Aktualnie, poza preparatem Carbaglu, nie ma innego leku zarejestrowanego we wnioskowanym wskazaniu.

Wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Carbaglu zawiera kwas kargluminowy, który jest zbliżony pod względem budowy do N-acetyloglutaminianu, naturalnie występującego aktywatora syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego.

Lek jest wskazany w leczeniu:

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

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.

Wskazanie refundacyjne tj. leczenie hiperamonemii spowodowanej: kwasizą izowalerianową, metylomalonową lub propionową jest bardziej uszczegółowione w stosunku do rejestracyjnego w zakresie badań diagnostycznych potwierdzających rozpoznanie choroby.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które

w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo kwasu kargluminowego (Carbaglu, NCG) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową.

Do analizy klinicznej włączono:

- badanie RCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa 24-miesięcznego leczenia kwasem kargluminowym stosowanym w połączeniu z BSC względem BSC (składające się z diety ubogobiałkowej, L-karnityny, metronidazolu, witaminy B12 oraz biotyny) u 38 pacjentów ≤ 15 r.ż. z acydurią propionową oraz metylomalonową (Alfadhel 2021);
- analizę post-hoc 2 retrospektywnych badań, dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa NCG w skojarzeniu z BSC/NCG w monoterapii względem BSC w leczeniu ostrych epizodów hiperamonemii w przebiegu MMA, PA, IVA (Chakrapani 2018).

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

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.

Ocenę wiarygodności głównego badania RCT (Alfadhel 2021) przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W każdej z rozpatrywanych domen ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie.

Badanie retrospektywne Chakrapani 2018 zostało ocenione przy wykorzystaniu skali NOS na 7/9 pkt. Punktację obniżono z uwagi na różnice pomiędzy pacjentami w grupach (nasilenie choroby, wiek).

Skuteczność

NCG + BSC vs BSC (Alfadhel 2021)

Dwuletnie stosowanie NCG+BSC istotnie statystycznie (IS) zmniejsza liczbę wizyt na ostrym dyżurze z powodu hiperamonemii w porównaniu z BSC:

- MD = 6,45, (95% CI: -12,22; -0,68); p=0,029;
- RR = 0,494, (95% CI: 0,290; 0,842), p=0,0095.

Nie wykazano IS różnic między grupami NCG+BSC vs BSC w zakresie: czasu do wystąpienia pierwszego epizodu hiperamonemii wymagającego przyjęcia na ostry dyżur, średniej liczby dni hospitalizacji, zmiany poziomu amoniaku we krwi, jak również zmiany całkowitego spożycia białka/kg/dzień, wzrostu, masy ciała oraz obwodu głowy pacjentów.

NCG ± BSC vs BSC (Chakrapani 2018)

Liczba objawów klinicznych hiperamonemii tj. objawów neurologicznych i problemów z karmieniem zmniejszyła się, w porównaniu do wartości wyjściowej we wszystkich grupach. Średnia zmiana liczby objawów neurologicznych wyniosła -1,6 w grupie NCG+BSC, -1,3 w grupie NCG oraz -0,3 w grupie BSC. Z kolei 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 IS większą redukcję stężenia amoniaku we krwi, we wszystkich ocenianych punktach czasowych ($p < 0,05$) za wyjątkiem oceny po 12-24 godz. od rozpoczęcia leczenia ($p > 0,05$).

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie czasu do osiągnięcia powodzenia w leczeniu (zdefiniowanym jako czas do pierwszego z dwóch kolejnych pomiarów wskazujących poziom amoniaku $\leq 60 \mu\text{mol/L}$).

Bezpieczeństwo

NCG + BSC vs BSC (Alfadhel 2021)

Nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zaraportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były alergia (u pacjenta z grupy BSC) oraz wymioty (u pacjenta z grupy NCG+BSC). Wyniki badań laboratoryjnych były zbliżone w obu grupach podczas wszystkich wizyt kontrolnych.

NCG ± BSC vs BSC (Chakrapani 2018)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia prowadzących do zgonu była wyższa w grupie BSC w porównaniu z grupą kwasu kargluminowego w monoterapii oraz z grupą terapii skojarzonej.

Dodatkowe informacje

Zgodnie z 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.

Na stronie FDA odnaleziono ulotkę dla leku Carbaglu opublikowaną w styczniu 2021 r., w której przedstawiono dane dotyczące zgłoszonych AEs u pacjentów z ostrą hiperamonemią w przebiegu acydurii propionowej i metylomalonowej w badaniu RCT (nr NCT01599286), do którego włączono 15 pacjentów diagnozą PA i 9 z MMA. W trakcie 42,2% epizodów ostrej hiperamonemii odnotowano przynajmniej jedno AEs. Najczęściej ($\geq 5\%$) były to: neutropenia, niedokrwistość, wymioty, zaburzenia równowagi elektrolitowej, zmniejszenie apetytu, hipoglikemia, letarg/otępienie, encefalopatia i zapalenie trzustki.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej 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 ≤ 15 lat, natomiast do wnioskowanego programu lekowego mogą kwalifikować się również pacjenci > 15 lat.

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Wnioskowaną technologię, czyli kwas kargluminowy (NCG), w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC) porównano z BSC. Jako najlepszą terapię wspomagającą uznano:

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

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

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

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

[Redacted text]

Stosowanie produktu leczniczego Carbaglu w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą w miejsce BSC [Redacted text]

Ograniczenia

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.

Obliczenia własne Agencji

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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Główne ograniczenie analizy wpływu na budżet dotyczy przyjętego przez wnioskodawcę komparatora tj. leku Carbaglu stosowanego w ramach RDTL. Zastosowane podejście jest niespójne z analizą kliniczną i analizą ekonomiczną oraz nie przedstawia prognozowanego wpływu na budżet względem stosowania BSC w scenariuszu istniejącym.

Ponadto wątpliwości budzi oszacowana, na podstawie danych dotyczących zastosowania leku Carbaglu w RDTL, wielkość populacji docelowej. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia może być wyższa.

Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające porównanie wnioskowanej technologii z BSC.

[REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Biorąc pod uwagę m.in. opinię eksperta sugeruje się:

- zmianę kodów ICD-10 w tytule programu;
- zdefiniowanie zdarzenia hiperamonemii wskazanej w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego (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).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 dokumentów rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia hiperamonemii spowodowanej acydurią metylomalonową (MMA) i propionową (PA).

Odnalezione wytyczne rekomendują, u pacjentów z hiperamonemią spowodowaną MMA i PA stosowanie kwasu kargluminowego (wg wytycznych BIMDG 2017 jedynie u dzieci, natomiast u pacjentów dorosłych zalecany jest benzoesan sodu), wymiataczy amoniaku tj. benzoesanu sodu, fenylomaślanu 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.

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, że nie ma dowodów na skuteczność kwasu kargluminowego w długotrwałym leczeniu (badanie RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowej terapii podtrzymującej kwasem kargluminowym pacjentów z acydurią metylomalonową i propionową zostało opublikowane w 2021 r. tj. po dacie publikacji wytycznych).

Rekomendacje refundacyjne

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).

Rekomendacje pozytywne wskazują głównie na skuteczność technologii w zakresie normalizacji poziomu amoniaku we krwi, a tym samym jej przydatność w stanach nagłego zagrożenia życia czy w leczeniu ostrej fazy choroby (HAS, SMC).

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 The Australasian Society for Inborn Errors of Metabolism (ASIEM) 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 (stanowisko przedstawiono w 2015 roku, przed 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

lecnicze były finansowane dla pacjentów w ramach the Named Patient Pharmaceutical Assessment (NPPA). W opinii PTAC umieszczenie ww. produktów leczniczych na liście refundacyjnej poprawi dostęp pacjentów do leczenia oraz zredukuje obciążenia administracyjne klinicystów.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Carbaglu (kwas kargluminowy) jest finansowany [REDACTED]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.10.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.668.2019.13.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 31/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny 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)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny 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)”
2. Raport nr OT.4331.58.2019 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)”