



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 31/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku

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

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia, np. przez obniżenie ceny zbytu netto lub wprowadzenie głębokiego RSS, zbliżającego koszty leczenia do limitu opłacalności.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:*

- *należy doprecyzować zapisy programu lekowego, tak aby wiadomo było czy zostaną nim objęci pacjenci wymagający podtrzymującego leczenia PA, MMA, IVA czy jedynie pacjenci w stanie hiperamonemii;*
- *należy wprowadzić definicję stanu hiperamonemii.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*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 podwyższone stężenie amoniaku we krwi, które bezpośrednio zagraża życiu. Wniosek dotyczy stosowania kwasu kargluminowego (NCG), pochodnej kwasu glutaminowego - aktywatora cyklu mocznikowego, w 3 rodzajach kwasic: propionowej (ang. propionic acidemia, PA), metylomalonowej (ang. methylmalonic aciduria, MMA) oraz izowalerianowej (ang. isovaleric acidemia, IVA). Częstość występowania poszczególnych kwasic w Europie szacuje się na 1: 50 000 do 1: 250 000 urodzeń. Rozpoznaje się je najczęściej podczas*



zagrożącej życiu dekompensacji metabolicznej w okresie noworodkowym (zwykle w pierwszym lub drugim tygodniu życia). Leczenie polega na ustabilizowaniu stanu pacjenta poprzez wstrzymanie podaży białka, dożylnie podanie glukozy i ewentualnie karnityny oraz wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i 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 ubogobiałkową i karnityną, z wyjątkiem niektórych form MMA, które reagują na witaminę B12.

Innymi wmiataczami amoniaku są: benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu, L-arginina, hemofiltracja i hemodializa. Carbaglu zyskał rekomendacje Prezesa AOTMiT do stosowania w omawianych wskazaniach w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

### Dowody naukowe

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 wiarygodność. Badanie post hoc Chakrapani i wsp. 2018 r. wykazało, 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 stężenie 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.

Jedynie badanie RCT (Alfadhel 2021) wykazało, że 2-letnie stosowanie NCG+BSC istotnie statystycznie zmniejszyło 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 (aczkolwiek była niższa w grupie NCG+BSC vs. BSC – odpowiednio 32,8 i 51,29 dni), a także zmianie stężenia amoniaku we krwi, jak również zmianie

całkowitego spożycia białka/kg/dzień, wzrostu, masy ciała oraz obwodu głowy pacjentów. Nie wykazano też istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, częstości akcji serca oraz częstotliwości oddechów po 24 miesiącach terapii.

Ograniczeniem analizy jest m.in. fakt, że do badania Alfadhel 2021 włączano jedynie pacjentów z PA i MMA i 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 i IVA. W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku  $\leq 15$  lat, natomiast do wnioskowanego programu lekowego mogą kwalifikować się również pacjenci  $>15$  lat.

#### Problem ekonomiczny

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, 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.

W latach 2023 i 2024 należałoby populację docelową oszacować odpowiednio na 20 osób z IVA, 14 z MMA i 14 z PA w pierwszym roku refundacji (2023) i 23 osoby z IVA, 15 z MMA i 15 z 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. 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.

#### Główne argumenty decyzji

1. Skuteczność kwasu kargluminowego w leczeniu epizodów hiperamonemii u chorych z kwasicami organicznymi została wykazana w danych naukowych niskiej jakości. Jedyne badanie RCT dotyczy profilaktycznego stosowania leku w dwóch z 3 postulowanych kwasic. Dwuletnie profilaktyczne stosowanie Carbaglu wykazało tylko znamienne zmniejszenie częstości zgłoszeń do szpitala z powodu hiperamonemii (6,31 vs. 12,76), pozostając bez wpływu na stężenie amoniaku i kilka innych parametrów, w stosunku do BSC. Brak jest badań w IVA i postulowanej populacji w wieku ponad 15 lat.

2. *Wprawdzie zarówno eksperci kliniczni, jak i wytyczne wskazują na możliwość stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanej populacji chorych, ale brak jest badań RCT, porównujących omawianą interwencję z innymi metodami leczenia hiperamonemii, takimi jak benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu.*
3. *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), której zdaniem stosowanie kwasu kargluminowego powinno ograniczać się do wybranych stanów ostrych, ponieważ może to zmniejszyć konieczność stosowania hemodializ.*
4. *Wobec słabej jakości danych naukowych i braku porównania z innymi metodami leczenia hiperamonemii, konieczne jest znaczne zmniejszenie kosztów stosowania Carbaglu.*

#### Uwaga Rady

*Wg Konsultant Krajowej, we wniosku MZ zastosowano niewłaściwą klasyfikację, która powinna być zmieniona z kodów ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15 na ICD-10 E71.1.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)«”. 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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