MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NATRII PHENYLBUTYRATE

INDICAŢIA: CA ADJUVANT ÎN TRATAMENTUL CRONIC AL TULBURĂRILOR DE CICLU UREIC, INCLUZÂND DEFICENȚA DE CARBAMIL-FOSFAT-SINTETAZĂ, ORNITIN-TRANSCARBAMILAZĂ SAU ARGININOSUCCINAT- SINTETAZĂ

Evaluare din oficiu

PUNCTAJ: 85

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: NATRII PHENYLBUTYRATE
1.2.1. DC: AMMONAPS 940 mg/g granule
1.2.2. DC: AMMONAPS 500 mg comprimate
1.3 Cod ATC: A16AX03
1.4. Data eliberării APP: 08.12.1999
1.5. Deținătorul APP: Swedish Orphan International Ab - Suedia
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Granule Comprimate
Concentraţia	Granule 940mg/g Comprimate 500 mg
Calea de administrare	Cale orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon din PEID x 266 g granule orale + 3 linguri dozatoare Cutie x 1 flacon din PEID x 250 comprimate

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018, actualizat

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	Granule orale 940 mg/g – 5432,87 lei Comprimate 500 mg – 3087,82 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Granule orale 940 mg/g – 5432,87 lei Comprimate 500 mg –12,34 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP AMMONAPS

Indicaţie terapeutică	**Doza recomandată**	**Durata medie a tratamentului conform RCP**
AMMONAPS este indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor de ciclu ureic, incluzând deficienţa de carbamil-fosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază. Este indicat în toate formele cu debut neonatal (deficit enzimatic complet manifestat în primele 28 de zile de viaţă). De asemenea este indicat la pacienţii cu debut tardiv al bolii (deficit enzimatic parţial	❖ Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcţie de toleranţa pacientului la proteine şi de aportul zilnic de proteine necesare creşterii şi dezvoltării. ❖ Doza totală zilnică de fenilbutirat de sodiu utilizată în practica clinică este de: • 450 - 600 mg/kg/zi la nou născuţi, copii mici şi copii cu greutate sub 20 kg. • 9,9 - 13,0 g/m2 /zi la copii cu greutate peste 20 kg, adolescenţi şi adulţi.	• Nu este precizată durata medie a tratamentului.

manifestat după prima lună de viaţă) care prezintă antecedente de encefalopatie hiperamoniemică.	❖ Siguranţa şi eficacitatea dozelor mai mari de 20 g/zi nu a fost stabilită. ❖ Tratamentul cu Ammonaps trebuie asociat cu o dietă cu conţinut redus de proteine şi în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esenţiali şi de carnitină. ❖ Doza totală zilnică trebuie divizată în cantităţi egale şi administrată la fiecare masă principală sau la fiecare hrănire (de exemplu de 4-6 ori pe zi la copii mici). Când sunt administrate pe cale orală, granulele trebuie amestecate cu alimente solide sau cu alimente lichide.	

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Ammonaps (ambele concentrații și forme farmaceutice) a fost evaluat de către Comisia de Transparența din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 13 iunie 2001.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Ammonaps este **important** în indicația: *,,ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor de ciclu ureic, incluzând deficienţa de carbamil-fosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază''*.

Comisia de Transparenta a dat aviz favorabil pentru includerea Ammonaps în sistemul de compensare.

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Nu a fost publicat până în prezent de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), raportul de evaluare tehnică a medicamentului Ammonaps pentru indicația: *,, ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor de ciclu ureic, incluzânddeficienţa de carbamil-fosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază''*.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Consorțiumul Scoțian al Medicamentului a publicat un raport de evaluare tehnică (914/13) în care recomandă utilizarea fără restricții a medicamentului cu DCI Natrii Phenylbutyrate indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al

tulburărilor de ciclu ureic, incluzând deficienţa de carbamil – fosfat - sintetază, ornitin -transcarbamilază sau argininosuccinat – sintetază. Comisia de contestații a decis luarea în considerare a acestui raport și a acordat numărul maxim de puncte.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Nu a fost publicat până în prezent de către Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG) raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a medicamentului Ammonaps pentru indicația: ,, *ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor de ciclu ureic, incluzânddeficienţa de carbamil-fosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază*''.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Nu a fost publicat până în prezent de către Comitetul Federal Comun (G-BA) raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a medicamentului Ammonaps pentru indicația: ,, *ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor de ciclu ureic, incluzând deficienţa de carbamil-fosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază*''.

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Natrii Phenylbutyrate, este rambursat în 16 state membre ale Uniunii Europene: Bulgaria, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Ungaria, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Medicamentul Natrii Phenylbutyrate a fost evaluat conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 12 luni

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat și Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizată, nu sunt rambursate medicamente pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu tulburări ale ciclului ureic.

Supraviețuirea globală a pacienților care prezintă tulburări ale ciclului ureic, este influențată favorabil de terapiile administrate.

În raportul HAS CT 13341 din 22 ianuarie 2014, se menționează că forma neonatală (care rezultă din deficiențe enzimatice complete) este deosebit de gravă, provocând comă după doar câteva zile de viață și progresând spontan spre deces în perioadă neonatală, dacă nu este diagnosticată și tratată prompt. Dacă pacientul supraviețuiește acestei come hiperamonemice inițiale, terapiile medicamentoase asociate cu o dieta strictă cu restricție proteică vizează normalizarea nivelului de amoniac din sânge. Cu toate acestea, orice infecție, abaterea de la dieta prescrisă sau o bruscă întrerupere a medicamentelor poate duce la o decompensare hiperamonemică, cu consecințe potențial fatale [1,2,5].

Formele neonatale, netratate ale bolii progresează spontan până la comă și apoi la moarte, iar formele cu debut tardiv evoluează cu retard mental și întarziere în creștere și dezvoltare.

De la introducerea fenilbutiratului de sodiu oral ca tratament de bază, supraviețuirea globală la astfel de pacienți a variat de la 80% la pacienții cu tulburări de ciclu ureic cu prezentare neonatală, la 98% în cazul pacienților cu tulburări de ciclu ureic cu debut tardiv și 100% la pacienții la care a fost boala diagnosticat în utero și tratat de la început [3,4,5].

S-a obținut o îmbunătățire progresivă a prevenirii episoadelor de hiperamonemie constatată prin prisma protocoalele terapeutice succesive care au dus la utilizarea Natrii Phenylbutyrate. În prezent, rata de supraviețuire globală este de aproximativ 80% pentru o boală, care în forma sa neonatală a fost aproape întotdeauna fatală în primul an de viață [5].

Alte date din literatura de specialitate atestă că istoria naturală a tulburărilor de ciclu ureic a fost evaluată în cazul a 28 de pacienți (Shih 1976), cu o rată de supraviețuire la un an de 14%, iar 3 dintre cei 4 supraviețuitori au fost diagnosticați cu retard mental. [6]

Se apreciază că pentru pacienții cu tulburări ale ciclului ureic în absența tratamentului, speranța medie de supraviețuire este sub 12 luni, iar medicamentul Natrii Phenylbutyrate, conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat, este singura terapie destinată tratamentului pacienţilor cu tulburări ale ciclului ureic.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni.

Eficacitatea și tolerabilitatea Ammnonaps au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, multicentric, deschis, non-comparativ, la pacienţi cu tulburări de ciclu ureic, incluzând deficienţa de carbamil – fosfat - sintetază

(CPS), ornitin -transcarbamilază (OTC) sau argininosuccinat – sintetază (ASS). Primul pacient a fost inclus în 1985 , iar datele prelucrate au fost obținute până în februarie 1996.

Primul program de tratament (1985-1994) a fost format din 162 de pacienți, dintre care 148 au fost incluși în studiu (87 pacienți cu terapie anterioară și 61 pacienți fără terapie anterioară). Următoarele tulburări de ciclu ureic au fost diagnosticate: OTC 99 de pacienți, ASS 31 pacienți și CPS 18 pacienți.

Informații suplimentare au fost furnizate dintr-o cohortă de 208 pacienți, dintre care 183 au fost incluși în studiu (data limită: februarie 1996). Populația de pacienți a cuprins 95(52%) femei și 88(48%) bărbați. Au fost diagnosticate următoarele tulburări de ciclu ureic: 122 pacienți OTC, pacienți ASS 39 și CPS 22 pacienți.

Criteriile de eficacitate evaluate au fost: supraviețuirea, incidența episoadelor de hiperamonemie, dezvoltarea cognitivă, creșterea, nivelul plasmatic de amoniac și glutamină.

Rezultatele obținute în cadrul primului program de tratament au evidențiat că 4 din 16 pacienți care au urmat tratament cu Natrii Phenylbutyrate de la naștere, au murit în aproximativ 15 luni. Patru din șase pacienți diagnosticați și tratați la naștere au încetat tratament în primii doi ani și jumătate de viață. Trei dintre cei treisprezece pacienți cu debut tardiv au încetat tratamentul după o perioadă necunoscută.

La data ultimei raportări, 82 de pacienți au fost tratați doar cu Natrii Phenylbutyrate, în timp ce 101 pacienții au fost deja tratați în conformitate cu protocoalele anterioare. Rata de supraviețuire globală a fost de aproximativ 80%. 18 pacienți au murit în timpul unui episod de hiperamonemie, uneori după ce decizia de a întrerupe terapia fusese luată de părinți [6].

Prin urmare, medicamentul Natrii Phenylbutyrate crește rata de supraviețuire cu minimum 3 luni și conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat, este singura terapie destinată tratamentului pacienţilor cu tulburări ale ciclului ureic.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului

În conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare (destinație orfană) ’’ dacă este utilizat pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului […] ’’. Și ordinul 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, definește ’’ DCI pentru boli rare – […] DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale

organismului''. În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecţiune.

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referinţă în Europa pentru bolile rare şi medicamentele orfane, portal finanţat inclusiv de Uniunea Europeană, **tulburările de ciclu ureic, incluzând deficienţa de carbamil-fosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază, sunt incluse pe lista bolilor rare.**

Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianurie 2019) întocmit de orphanet:https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf . În acest raport (Lista bolilor rare, ianurie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN, **tulburările de ciclu ureic, incluzând deficienţa de carbamil-fosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază,** sunt clasificate ca și boli rare, având alocat numărele **ORPHA: 79167 Disorder of urea cycle metabolism and ammonia detoxification, 247525 5 Argininosuccinate synthase deficiency, 664 Ornithine transcarbamylase deficiency, 147 Carbamoyl-phosphate synthetase deficiency, 23 Argininosuccinic aciduria.**

5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - nu a fost publicat raportul de evaluare **2.2. SMC - recomandă rambursarea fără restricții față de RCP**	**15**
2.3. IQWIG – nu a fost publicat raportul de evaluare **2.4. G-BA – nu a fost publicat raportul de evaluare**	**0**
3. Statutul de compensare al DCI Natrii Phenylbutyrate în statele membre ale UE –16 țări	**25**
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1.DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 12 luni	**10**
4.2.DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	**10**
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	**10**
TOTAL PUNCTAJ	**85 puncte**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Natrii Phenylbutyrate** pentru indicația: *,, ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor de ciclu ureic, incluzând deficienţa de carbamil-fosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază'',* **întrunește punctajul de admitere necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Natrii Phenylbutyrate** pentru indicația: *,,ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor de ciclu ureic, incluzând deficienţa de carbamil-fosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază'' .*

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

[1]. Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. J Pediatr 2001; 138(1 Suppl)
[2]. Msall M, Batshaw ML, Suss R et al. Neurologic Outcome in Children with Inborn Errors of Urea Synthesis N Engl J Med 1984;
[3]. Maestri NE et al. Prospective treatment of urea cycle disorders. J Pediatr Drugs 2007
[4]. Maestri NE, Clissold DB, Brusilow SW. Long-term survival of patients with arginosuccinate synthetase deficiency. J Pediatr 1995
[5]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/pheburane_en_ct13341_def.pdf
[6]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/ammonaps-epar-scientific-discussion_en.pdf
[7]. https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-sodium-phenylbutyrate-180123-cer.pdf

Raport finalizat în data de 12.08.2019

Șef DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu