

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: ACIDUM CARGLUMICUM

#### INDICAȚII:

- *tratamentul hiperamoniemiei datorate acidemiei izovalerianice*
- *tratamentul hiperamoniemiei datorate acidemiei metilmalonice*
- *tratamentul hiperamoniemiei datorate acidemiei propionice*

Data depunerii dosarului

11.06.2024

Numărul dosarului

19083

**PUNCTAJ: 85**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ACIDUM CARGLUMICUM

1.2. DC: Carbaglu 200 mg comprimate dispersabile

1.3. Cod ATC: A16AA05

1.4. Data eliberării APP: 24 ianuarie 2003

1.5. Deținătorul de APP: Recordati Rare Diseases – Franța

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	comprimat dispersabil
<b>Concentrația</b>	200 mg
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	cutie x 5 comprimate dispersabile cutie x 60 comprimate dispersabile

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat:

<b>Denumire Comercială</b>	Carbaglu 200 mg x 5 cpr. dispersabile	Carbaglu 200 mg x 60 cpr. dispersabile
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	1551, 41 lei	19376,07 lei
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	310,282 lei	322,934 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

### Indicația terapeutică

Carbaglu este indicat pentru tratamentul: hiperamoniemiei datorate acidemiei izovalerianice; hiperamoniemiei datorate acidemiei metilmalonice; hiperamoniemiei datorate acidemiei propionice.

Doze și mod de administrare: inițierea tratamentului cu Carbaglu trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor metabolice.

### Doze

Pentru acidemia izovalerianică, acidemia metilmalonice și acidemia propionică: tratamentul trebuie inițiat la instaurarea hiperamoniemiei la pacienții cu acidemie organică. Doza zilnică inițială este de 100 mg/kg, putând fi crescută până la maximum 250 mg/kg, dacă este necesar. Ulterior, doza va fi ajustată în mod individual, astfel încât să se mențină concentrațiile plasmatice ale amoniacului în limite normale.



### Mod de administrare

Acest medicament se administrează NUMAI pe cale orală (ingestie sau prin sonda nazogastrică cu ajutorul seringii, dacă este necesar).

Pe baza datelor farmacocinetice și a experienței clinice se recomandă divizarea dozei zilnice totale în două până la patru prize, care vor fi administrate înainte de mese sau alăptare. Divizarea comprimatelor în jumătăți permite obținerea celor mai multe dintre ajustările de dozaj dorite. Ocazional, utilizarea sferturilor de comprimat se poate dovedi utilă pentru ajustarea dozei în conformitate cu prescripția medicală. Comprimatele trebuie să fie dispersate într-un volum minim de 5-10 ml de apă și ingerate imediat sau administrate rapid, cu ajutorul seringii, prin sonda nazogastrică. Suspensia are un gust ușor acid.

### Durata tratamentului

Pentru tratamentul hiperamoniemiei datorate acidemiei izovaleriane, acidemiei metilmalonice sau acidemiei propionice, pacienții necesită tratament pe parcursul crizelor de hiperamoniemie.

### Mecanism de acțiune

Acidul carginic este un analog structural al N-acetilglutamatului, care este activatorul natural al carbamoil-fosfat sintetazei, prima enzimă din ciclul ureei. In vitro, s-a constatat că acidul carginic activează carbamoil-fosfat sintetaza hepatică. În ciuda afinității mai scăzute a carbamoil-fosfat sintetazei pentru acidul carginic decât pentru N-acetilglutamat, în condiții in vivo s-a constatat că acidul carginic stimulează carbamoil-fosfat sintetaza și asigură, la șobolani, o protecție împotriva intoxicației cu amoniac mult mai eficientă decât N-acetilglutamatul. Acest lucru poate fi explicat de către următoarele observații:

- membrana mitocondrială prezintă o permeabilitate mai mare pentru acidul carginic decât pentru N-acetilglutamat;
- acidul carginic este mai rezistent decât N-acetilglutamatul la acțiunea de hidroliză a aminoacilazei prezente în citosol.

### Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, TEMARIS ENERGO SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ACIDUM CARGLUMICUM și DC CARBAGLU 200 mg comprimate dispersabile, pentru indicația terapeutică: „Carbaglu este indicat pentru tratamentul: hiperamoniemiei datorate acidemiei izovalerianice; hiperamoniemiei datorate acidemiei metilmalonice; hiperamoniemiei datorate acidemiei propionice”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

**HAS:** Prin avizul adoptat la data de 8 Ianuarie 2014, Comisia de Transparență acordă un **beneficiu terapeutic important** pentru medicamentul cu DC CARBAGLU 200 mg comprimate dispersabile pentru tratamentul hiperamoniemiei secundare acidemiilor organice (izovalerianice, metilmalonice, propionice), fiind tratament de primă linie și neexistând alternativă terapeutică.

*Locul în strategia terapeutică:* în acidemiile organice (izovalerianică, metilmalonice sau propionică), în timpul episodului acut inițial și al episoadelor ulterioare de decompensare însoțite de hiperamoniemie, tratamentul cu acid caglumeric trebuie instituit cât mai rapid posibil ca **terapie de primă linie**, de obicei ca o componentă a unei strategii generale de tratament care vizează normalizarea rapidă și eficientă a nivelului de amoniac din sânge.

Carbaglu se **administrează în timpul episoadelor de decompensare însoțite de hiperamoniemie, nu reprezintă un tratament preventiv pentru acidemiile organice** (izovalerianică, metilmalonice sau propionică) și oferă o îmbunătățire semnificativă a beneficiului real (ASMR II).

**NICE/SMC:** CARBAGLU nu a fost evaluat de National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Conform avizului nr. 899 din 6 septembrie 2013 emis de către Scottish Medicines Consortium (SMC), CARBAGLU este **acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland pentru tratamentul hiperamoniemiei datorate acidemiei izovalerianice, metilmalonice și propionice**. Dovezile clinice disponibile deși sunt limitate, sugerează că nivelul amoniacului plasmatic este redus rapid la niveluri netoxice în situațiile care pun viața în pericol, în care inițierea rapidă a tratamentului este esențială.

Decizia a avut la bază rezultatele unui studiu observațional, necomparativ, retrospectiv care a inclus 57 de pacienți și care a oferit date de eficacitate în ceea ce privește utilizarea acidul caglumeric în tratamentul hiperamoniemiei datorate acidemiei organice. Amoniacul plasmatic a fost redus la o valoare medie <60 μmoli/L, valoarea mediană a timpului necesar fiind de 36,5 ore. Deși datele de eficacitate sunt limitate, acidul caglumeric a fost eficient la toate cele 3 categorii de acidemie organică, la toate grupele de vârstă.

**IQWIG/G-BA:** Nu au fost publicate rapoarte de evaluare pe site-urile IQWIG și G-BA.

## 3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, TEMARIS ENERGO SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC Carbaglu 200 mg comprimate dispersabile este rambursat pentru indicațiile de la punctul 1.9. în **18 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie** după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria,

Croația, Cehia, Estonia, Franța, Germania, Italia, Letonia, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Spania, Suedia, Ungaria.

#### 4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

##### **Hiperamoniemia datorată acideimilor organice (izovalerianică, metilmalonică, propionică)**

**Acideimile organice** sunt boli metabolice ereditare, autozomal recesive, cu debut în general în copilărie, asociate cu un deficit al enzimelor implicate în descompunerea aminoacizilor cu lanț ramificat (valină, izoleucină, metionină, treonină) conducând la acumularea de amoniac în sânge. Hiperamoniemia datorată acideimilor organice este o afecțiune care pune viața în pericol, ducând la encefalopatie metabolică cu cetoacidoză, hipo sau hiperglicemie, hiperglicinemie, neutropenie, trombocitopenie și intoleranță la proteine. Enzimele implicate în acideimile organice sunt: izovaleril-coenzima A dehidrogenaza (acidemia izovalerianică), metilmalonil-coenzima A mutaza (acidemia metilmalonică), propionil-coenzima A carboxilaza (acidemia propionică).

Diagnosticul se pune în general în timpul episodului acut inițial, care se manifestă ca o encefalopatie metabolică cu simptome de tip intoxicație, cel mai adesea în perioada neonatală și se asociază întotdeauna cu hiperamoniemie determinată de inhibarea activității NAGS de către precursorii toxici. **Acideimile organice sunt fatale** fără administrarea de urgență a unui tratament specific adecvat în cazul în care există un **diagnostic suspect al formei neonatale**. Formele cu debut tardiv sunt însoțite de sechele severe, în special tulburări psihomotorii. Există, de asemenea, **complicații cardiace și pancreatice care pun viața în pericol în acideimile propionice și complicații renale în acideimile metilmalonice**.

Pentru a evita sechelele ireversibile, în special cele neurologice, tratamentul hiperamoniemiei este o urgență medicală absolută. Tratamentul trebuie să fie aplicat imediat și constă în oprirea aportului de proteine, administrarea intravenoasă de doze mari de glucoză pentru a contracara catabolismul, tratamentul acidozei și eliminarea produșilor intermediari toxici prin administrarea de carnitină sau L-glicină (în cazul acidemiei izovalerice).

După tratamentul fazei acute, este necesar un management cronic, cu o dietă strictă săracă în proteine, adaptată tipului particular de acidemie organică, administrarea de carnitină și/sau L-glicină (numai în acidemia izovalerianică), metronidazol (numai în acidemia propionică). Chiar și cu un management cronic adecvat, episoadele de decompensare (cu sau fără hiperamoniemie) care necesită tratament de urgență pot apărea în caz de stres catabolic, infecții sau după o masă foarte bogată în proteine. Frecvența episoadelor de decompensare este slab documentată. În studiul retrospectiv care a stat la baza autorizării medicamentului Carbaglu 200 mg pentru tratamentul hiperamoniemiei datorate acideimilor organice, în care au fost incluși 41 de pacienți cu o perioadă medie de urmărire de 14,8 ani au

avut loc în total 48 de episoade de hiperamoniemie (1,2 episoade per pacient în 15 ani, adică mai puțin de 0,1 episoade pe an), sugerând o prevalență scăzută a unor astfel de recidive.

Potrivit rapoartelor Orphanet privind bolile rare, prevalența acidemiei izovalerianice este estimată la 1 caz la 100.000, cea a acidemiei propionice la 0,2 cazuri la 100.000, iar cea a acidemiei metilmalonice la 1,9 cazuri la 100.000.

Utilizarea acidului carginic pentru tratamentul hiperamoniemiei datorate acidemiilor organice (izovalerianice, metilmalonice, propionice) are la bază rezultatele unui studiu observațional retrospectiv care a inclus 57 de pacienți: 41 pacienți (48 episoade) pentru analiza eficacității și 57 pacienți (67 episoade) pentru analiza siguranței.

Au fost incluși pacienții cu acidemie organică confirmată (izovalerianică, metilmalonică sau propionică) și care au raportat hiperamoniemie (concentrația de amoniac din sânge  $>60 \mu\text{mol/L}$ ) în cel puțin un episod complet de decompensare a acidemiei organice.

Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea concentrației de amoniac din sânge în urma tratamentului cu acid carginic la pacienții cu hiperamoniemie secundară unui episod de decompensare al acidemiilor organice. Datele au fost colectate în perioada ianuarie 1995 – octombrie 2009, adică pe o perioadă de 14,8 ani.

Obiectivele secundare au inclus determinarea unor parametrii biochimici: aminoacizi în plasmă, acizi organici în plasmă și urină, bicarbonat, corpi cetonici în urină și plasmă și evaluarea unor parametrii clinici: neurologici, psihiatrici, psihomotori, respiratori, hepatici.

Din cei 41 de pacienți incluși în analiza eficacității, 4 (9,8%) au avut acidemie izovalerianică, 21 (51,2%) acidemie metilmalonică și 16 (39,0%) acidemie propionică. Episodul inițial de decompensare a apărut în 28 de cazuri (68,3%) la nou-născuți. Un total de 13 pacienți aveau vârsta de peste patru săptămâni la momentul primului episod de decompensare (de la o lună la 22 de ani, cu doar un pacient adult inclus). Vârsta mediană de apariție a episoadelor de decompensare a fost de 9 zile, (vârsta medie a fost de 19,8 luni). Durata mediană a episoadelor a fost de 6 zile la nou-născuți și de 7 zile la pacienții cu vârsta mai mare de patru săptămâni. Timpul mediu de la debutul episodului până la tratamentul cu acid carginic a fost de 3 zile (4,2 zile pentru acidemia propionică, 2,5 zile pentru acidemia metilmalonică, 0,8 zile pentru acidemia izovalerianică): 1,5 zile în cazul nou-născuților și 5,3 zile în cazul pacienților cu vârsta mai mare de 4 săptămâni.

Doza medie de acid carginic la prima administrare a fost de 96,3 mg/kg (13,3 mg/kg-303 mg/kg).

Durata tratamentului a fost între 1 și 15 zile, cu o medie de 5,5 zile: 5,2 zile (1-15) în acidemia propionică; 6,1 zile (1-15) în acidemia metilmalonică și 3,5 zile (2-5) în acidemia izovalerianică. Durata medie a tratamentului a fost de 4,9 zile la nou-născuți și de 6,5 zile la pacienții cu vârsta mai mare de 4 săptămâni.

În 21 de episoade (43,8%) a fost administrat un captator de amoniac (benzoat de sodiu sau fenilbutirat de sodiu) înainte de tratamentul cu acid carginic sau concomitent.

Concentrațiile medii de amoniac în sânge au fost de 350,7  $\mu\text{mol/L}$  la includere și 58,5  $\mu\text{mol/L}$  după tratament. Rezultatele analizei eficacității sunt prezentate în tabelul următor:

**Table 1: Change in blood ammonia concentration**

	Isovaleric acidemia	Methylmalonic acidemia	Propionic acidemia	Total
Number of episodes	N = 4	N = 25	N = 19	N = 48
<b>Blood ammonia concentration at inclusion [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</b>				
Mean (SD)	666.8 (692.2)	296.9 (206.2)	355.0 (326.8)	350.7 (321.3)
Median	435.0	247.8	213.0	215.0
Range	[164.0-1633.0]	[76.1-868.0]	[76.0-1200.0]	[76.0-1633.0]
Plasma ammonia > 60 $\mu\text{mol/l}$	4 (100%)	25 (100%)	19 (100%)	48 (100%)
<b>Blood ammonia concentration post-treatment [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</b>				
Mean (SD)	52.5 (28.4)	67.7 (36.4)	47.8 (20.4)	58.5 (31.3)
Median	45.0	58.0	42.0	52.0
Range	[27.0-93.0]	[15.0-158.0]	[17.0-91.0]	[15.0-158.0]
Difference versus inclusion	-614.3	-229.2	-307.3	-292.2
Plasma ammonia $\leq$ 60 $\mu\text{mol/l}$	3 (75.0%)	13 (52.0%)	14 (73.7%)	30 (62.5%)
Plasma ammonia > 60 $\mu\text{mol/l}$	1 (25.0%)	12 (48.0%)	5 (26.3%)	18 (37.5%)

SD: standard deviation

Concentrația medie de amoniac în sânge la momentul inițial a fost de 468,3  $\mu\text{mol/L}$  (96  $\mu\text{mol/L}$  până la 1633  $\mu\text{mol/L}$ ) la nou-născuți și 171,3  $\mu\text{mol/L}$  (76  $\mu\text{mol/L}$  până la 385  $\mu\text{mol/L}$ ) la pacienții cu vârsta peste patru săptămâni. Concentrația medie de amoniac în sânge după tratament a fost de 60,7  $\mu\text{mol/L}$  la nou-născuți și de 55,2  $\mu\text{mol/L}$  la pacienții cu vârsta peste patru săptămâni. Scăderea medie a amoniacului din sânge în raport cu valoarea inițială a fost -407,6  $\mu\text{mol/L}$  la nou-născuți și -116,1  $\mu\text{mol/L}$  la pacienții cu vârsta peste patru săptămâni.

Timpul median necesar pentru a atinge concentrația țintă a amoniacului din sânge ( $\leq$  60  $\mu\text{mol/L}$ ) a fost de 36,5 ore (1,5 zile) după începerea tratamentului cu acid carglumeric, iar media a fost de 58,7 ore (2,4 zile). Un total de 73,8% din episoadele tratate cu acid carglumeric au atins obiectivul clinic în 2 zile.

Obiectivele secundare:

- parametrii biochimici: înainte de începerea tratamentului, nivelurile plasmatiche ale anumitor aminoacizi (glicină, lizină, tirozină) au fost crescute la nou-născuți. Concentrațiile de propionil-carnitină au fost crescute, indiferent de vârstă. Nivelurile de bicarbonat (marker pentru acidoza metabolică) au fost scăzute la 80% dintre nou-născuți și la aproape jumătate dintre pacienții cu vârsta mai mare de 4 săptămâni. Au fost observate concentrații anormale de cetone în plasmă la toți nou-născuții și la jumătate dintre pacienții cu vârsta mai mare de 4 săptămâni. După tratamentul cu acid carglumeric, concentrațiile de aminoacizi și bicarbonat au fost normalizate. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește concentrațiile plasmatiche de cetone după tratamentul cu acid carglumeric.

- parametrii clinici: în timpul tratamentului cu acid carglumeric principalele semne clinice și semnele neurologice ale episodului de decompensare au regresat. În 8,5% din cazuri pacienții nu au prezentat tulburări neurologice. Coma a apărut în opt episoade.

Tabel nr.2: Principalele semne clinice și neurologice

	Înainte de tratament	După tratament
<b>Simptome clinice</b>	N=48	N=30
Hipotonie musculară	28	13
Letargie	27	7
Scăderea apetitului	26	9
Vărsături	24	7
<b>Semne neurologice</b>	N=46	N=25
Somnolență	31	7
Tulburări de vedere	4	1
Confuzie sau dezorientare	4	2

N – număr episoade de decompensare

Pentru evaluarea siguranței s-au folosit datele colectate de la 57 de pacienți care au primit cel puțin o doză de acid carglumeric. Durata tratamentului a variat de la 1 la 16 zile, cu o medie de 5,3 zile (mediana: 4 zile). Prima doză de acid carglumeric a fost între 10 și 303 mg/kg, cu o medie de 86,5 mg/kg (mediana 62,9). Un total de 7 pacienți care au prezentat 11 evenimente adverse grave au decedat. Reacțiile adverse raportate au fost: șoc cardiogen (1 caz), agravarea patologiei (2 cazuri), deces (1 caz), insuficiență multiplă de organe (1 caz), hiperglicemie (1 caz), hiperlactacidemie (1 caz), acidurie metilmalonice (1 caz), tulburare a sistemului nervos (1 caz), stop respirator (1 caz), infecție respiratorie (1 caz). Legătura între deces și tratament a fost însă exclusă de investigatori, cu excepția unui singur caz în care pacientul a decedat la șase zile după întreruperea tratamentului (care durase nouă zile) în urma unor tulburări neurologice (prezente înainte de începerea tratamentului) și a stopului respirator. S-a considerat că tulburările neurologice au fost legate de tratamentul cu acid carglumeric.

Evenimentele adverse grave (cu excepția celor 11 care au apărut la pacienții care au decedat) au fost: coagulare intravasculară diseminată (1 caz), stop cardiac (1 caz), stop cardio-respirator (1 caz), diaree (1 caz), tulburare hepatică (1 caz), infecție (1 caz), toxicitate medicamentoasă (2 cazuri), creșteri ale enzimelor hepatice (1 caz), encefalopatie (1 caz), anurie (1 caz), insuficiență respiratorie (1 caz). Dintre acestea, pentru 5 evenimente (stop cardiac, diaree, creșteri ale enzimelor hepatice, agravarea encefalopatiei, insuficiență respiratorie), cauzalitatea a fost necunoscută sau nu a fost raportată, iar în cazul celorlalte evenimente acidul carglumeric nu a fost implicat.

În literatura de specialitate au mai fost raportate cazuri de acidemie organice. Gebhardt et al. (2005) au descris cazurile a 2 pacienți cu acidemie propionică și hiperamonemie care au fost tratați cu acid carglumeric. Nivelurile lor de



amoniac din sânge au scăzut chiar după prima doză administrată și s-au normalizat în decurs de 6 ore. La ambii pacienți a fost evitată dializa. De asemenea, Jones et al. (2008) au publicat cazurile a 2 pacienți cu acidemie propionică și hiperamoniemie. Primul nou-născut a răspuns optim la administrarea de acid carglumic (250 mg/kg) care a condus la scăderea nivelului de amoniac plasmatic. Al doilea pacient nu a răspuns la terapia cu acid carglumic, dar în acest caz doza administrată a fost scăzută (25 mg/kg).

Gebhardt et al. (2003) au descris un caz al unui nou-născut în vârstă de 6 zile diagnosticat cu acidemie metilmalonice și hiperamoniemie (805  $\mu\text{mol/L}$ ). După tratamentul convențional inițial și dializa peritoneală, nivelurile de amoniac plasmatic au fost de 610  $\mu\text{mol/L}$ . A fost începută terapia cu acid carglumic și nivelurile de amoniac din sânge au scăzut după 3 ore de la prima doză administrată la 100  $\mu\text{mol/L}$ , demonstrând astfel eficacitatea acidului carglumic.

Pentru evitarea sechelelor ireversibile, mai ales a celor neurologice, **tratamentul hiperamoniemiei caracteristice acestor acidemii organice este o urgență medicală absolută**. Tratamentul episodului acut inițial sau al episoadelor ulterioare de decompensare cu hiperamoniemie necesită un tratament de urgență care implică: oprirea aportului de proteine, administrare enterală sau parenterală de carbohidrați și lipide, tratamentul deshidratării, al acidozei și al dezechilibrelor electrolitice, administrarea de carnitină și/sau L-glicină în cazul acidemiei izovalerice, administrarea de substanțe care captează amoniacul (benzoat de sodiu sau fenilbutirat de sodiu), dializa renală dacă este necesară din cauza concentrației de amoniac din sânge.

În timpul episodului acut inițial și al episoadelor ulterioare de decompensare însoțite de hiperamoniemie, **tratamentul cu acid carglumic trebuie instituit cât mai rapid posibil ca terapie de primă linie**, de obicei ca o componentă a unei strategii generale de tratament care vizează normalizarea rapidă și eficientă a nivelurilor de amoniac din sânge.

**4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni.**

Hiperamoniemia datorată acidemiilor organice reprezintă o urgență medicală, care netratată corespunzător conduce la deces. **Formele neonatale ale acidemiilor organice însoțite de hiperamoniemie sunt fatale fără administrarea de urgență a unui tratament specific adecvat.**

Conform datelor prezentate anterior, acidul carglumic s-a dovedit a fi eficient în tratamentul acestor tipuri de hiperamoniemii, **fără tratament starea acestor pacienți deteriorându-se rapid neurologic și ajungându-se la comă și moarte.**

**4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**



**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.**

În cazul acidemiilor organice, tratamentul cu medicamentul cu DC Carbaglu 200 mg a dus la o prevalență scăzută a episoadelor de decompensare care pot fi fatale, însoțite de hiperamoniemie: 1,2 episoade per pacient în 15 ani, adică mai puțin de 0,1 episoade pe an pentru cei 41 de pacienți incluși în studiu.

**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul Orphanet sau statisticilor din țările europene/statistici locale.**

Conform informațiilor publicate pe site-ul www.orpha.net prevalența acidemiei izovalerianice este estimată la 1 caz la 100.000, cea a acidemiei propionice la 0,2 cazuri la 100.000, iar cea a acidemiei metilmalonice la 1,9 cazuri la 100.000. Menționăm că Orphanet utilizează definiția europeană pentru boli rare, acestea fiind boli care nu afectează mai mult de 1 persoană din 2.000 din populația europeană, sau altfel spus nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane. În concluzie toate aceste tipuri de hiperamoniemii se încadrează în definiția bolilor rare.

## 5. PUNCTAJUL OBTINUT

**Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
<b>1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS</b>	<b>15</b>
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
<b>2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă</b>	<b>15</b>
<b>2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare</b>	<b>0</b>

<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)</b>	
<b>3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie</b>	<b>25</b>
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
<b>4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni</b>	<b>10</b>
<b>4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:</b> <b>a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau</b> <b>b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni</b>	<b>10</b>
<b>4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale</b>	<b>10</b>
<b>Total</b>	<b>85</b>

## 6. CONCLUZII

- Acidemiile organice (izovalerianică, metilmalonică, propionică) sunt boli metabolice ereditare, autozomal recesive, cu debut în general în copilărie, asociate cu un deficit al enzimelor implicate în descompunerea aminoacizilor cu lanț ramificat (valină, izoleucină, metionină, treonină) conducând la acumularea de amoniac în sânge.
- Acidemiile organice sunt fatale fără administrarea de urgență a unui tratament specific adecvat în cazul în care există un diagnostic suspect al formei neonatale.
- Formele cu debut tardiv sunt însoțite de sechele severe, în special tulburări psihomotorii.
- Pentru evitarea sechelelor ireversibile, mai ales a celor neurologice, tratamentul hiperamoniemiei caracteristice acestor acidemii organice este o urgență medicală absolută.
- În timpul episodului acut inițial și al episoadelor ulterioare de decompensare însoțite de hiperamoniemie, tratamentul cu acid carginic trebuie instituit cât mai rapid posibil ca terapie de primă linie, de obicei ca o componentă a unei strategii generale de tratament care vizează normalizarea rapidă și eficientă a nivelurilor de amoniac din sânge.
- Tratamentul cu medicamentul cu DC Carbaglu 200 mg a dus la o prevalență scăzută a episoadelor de decompensare însoțite de hiperamoniemie, care pot fi fatale.

- Carbaglu se administrează în timpul episoadelor de decompensare însoțite de hiperamoniemie și nu reprezintă un tratament preventiv pentru acidele organice (izovalerianică, metilmalonică sau propionică).

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI ACIDUM CARGLUMICUM și DC CARBAGLU 200 mg comprimate dispersabile**, pentru indicația: „*Carbaglu este indicat pentru tratamentul: hiperamoniemiei datorate acidemiei izovalerianice; hiperamoniemiei datorate acidemiei metilmalonice; hiperamoniemiei datorate acidemiei propionice*”, întrunește punctajul de **inclusiune 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, **SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1, G22 “Boli endocrine și metabolice”**.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ACIDUM CARGLUMICUM și DC CARBAGLU 200 mg comprimate dispersabile pentru indicația: „*Carbaglu este indicat pentru tratamentul: hiperamoniemiei datorate acidemiei izovalerianice; hiperamoniemiei datorate acidemiei metilmalonice; hiperamoniemiei datorate acidemiei propionice*”.

### Referințe bibliografice :

1. RCP Carbaglu (Carbaglu, INN-carglumic acid (europa.eu))
2. HAS CARBAGLU\_EN\_CT12638\_val (has-sante.fr)
3. SMC In Confidence (scottishmedicines.org.uk)
4. EMA (Public summary of opinion on orphan designation Carglumic acid for the treatment of isovaleric acidaemia (europa.eu))  
(Public summary of opinion on orphan designation Carglumic acid for the treatment of methylmalonic acidaemia (europa.eu))  
(Public summary of opinion on orphan designation Carglumic acid for the treatment of propionic acidaemia (europa.eu))
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056327/#b23-ijgm-4-021>

Raport finalizat în data de: 21.06.2024

**Coordonator DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**