



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: ACIDUM CARGLUMICUM**

***INDICAȚII: tratamentul hiperamoniemiei datorate deficitului primar de N-acetilglutamat  
sintetază***

**Data depunerii dosarului**

**22.11.2023**

**Numărul dosarului**

**36743**

**PUNCTAJ: 100**



## 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 deficitului primar de N-acetilglutamat sintetază.

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 deficitul de N-acetilglutamat sintetază:

Pe baza experienței clinice existente, tratamentul poate fi început chiar din prima zi de viață. Doza zilnică inițială trebuie să fie de 100 mg/kg, cu o creștere până la 250 mg/kg dacă este necesar. Ea trebuie ajustată în mod individual, pentru a menține concentrațiile plasmatice de amoniac în limite normale. Pe termen lung, este posibil să nu fie nevoie

de o creștere a dozei în funcție de greutate, în condițiile în care s-a obținut un control metabolic adecvat; dozele zilnice se situează între 10 mg/kg și 100 mg/kg.

#### *Testul de răspuns la acidul carginic*

Înainte de inițierea oricărui tratament pe termen lung, se recomandă testarea răspunsului individual la administrarea de acid carginic. Exemple:

- La un copil comatos, se începe cu o doză de 100 până la 250 mg/kg/zi și se măsoară concentrația plasmatică de amoniac cel puțin înainte de fiecare administrare; aceasta trebuie să se normalizeze în decurs de câteva ore de la începerea administrării Carbaglu.
- La un pacient cu hiperamoniemie moderată se administrează o doză-test de 100 până la 200 mg/kg și zi timp de 3 zile, în condițiile unui aport constant de proteine, și se determină în mod repetat concentrația amoniacului plasmatic (înainte de mese și la 1 oră după mese); doza se ajustează astfel încât să se mențină niveluri plasmatic normale de amoniac.

#### 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 pacienții care suferă de hiperamoniemie datorată deficitului primar de N-acetilglutamat sintetază tratamentul este necesar pe toată durata vieții.

#### 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 carglumeric decât pentru N-acetilglutamat;
- acidul carglumeric 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 deficitului primar de N-acetilglutamat sintetază”, 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:** Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 2 iulie 2003 acordă un **beneficiu terapeutic important** pentru medicamentul cu DC CARBAGLU 200 mg comprimate dispersabile pentru „tratamentul hiperamoniemiei datorate deficitului de N-acetilglutamat sintetază (NAGS)”.

*Locul în strategia terapeutică:* medicamentul cu DC Carbaglu este un **medicament de primă linie** și reprezintă un progres terapeutic major în tratamentul deficitului de NAGS. Până la momentul respectiv, tratamentul folosit a fost cel obișnuit utilizat în tulburările ciclului ureei, și anume:

- dializa;
- pentru a preveni acumularea de amoniac se recomandă o dietă saracă în proteine, uneori asociată cu suplimentarea cu aminoacizi esențiali (arginină), dar acest lucru nu permite controlul nivelului de amoniac și provoacă probleme de creștere pe termen lung. De asemenea, se recomandă și tratamentul cu substanțe care scad nivelul de amoniac din sânge (fenilbutirat sodiu, fenilacetat sau benzoat de sodiu). Acestea nu sunt specifice deficitului de NAGS.

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

Conform avizului nr. 266 din 8 septembrie 2006 emis de către Scottish Medicines Consortium (SMC), CARBAGLU este acceptat pentru utilizare restricționată în cadrul NHS Scotland pentru tratamentul hiperamoniemiei datorate deficitului de N-acetilglutamat sintetază. Acidul carglumeric a permis, în general, menținerea unui nivel plasmatic normal al amoniacului și creșterea și dezvoltarea psihomotorie a pacienților.

Restricția SMC se referă la utilizarea acidului carglumeric de către experții regionali care furnizează servicii de specialitate pentru managementul acestei boli.

**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 indicația 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 deficitului de N-acetilglutamat sintetază**

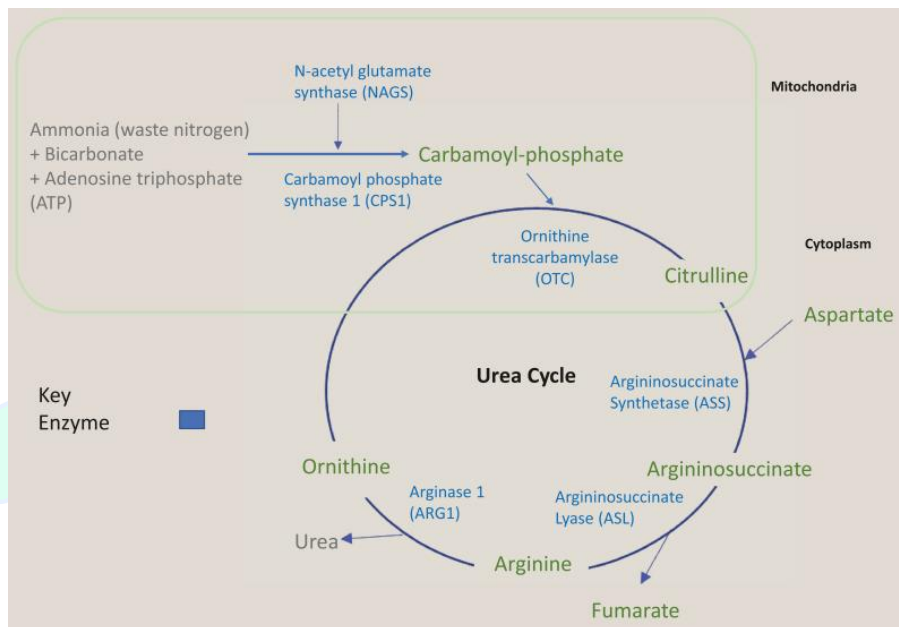
Hiperamoniemia datorată deficitului de N-acetilglutamat sintetază este o tulburare rară a metabolismului ciclului ureei care determină un deficit de detoxifiere a amoniacului și a sintezei argininei și este caracterizată prin hiperamoniemie de severitate variabilă, cu morbiditate și mortalitate semnificative.

Prevalența este foarte scăzută:  $<1 / 1\,000\,000$ , până în anul 2022 raportându-se aproximativ 100 de cazuri în întreaga lume (Orphanet). Tulburarea primară este cauzată de mutații ale genei NAGS (17q21.31), ducând la o lipsă totală sau parțială a activității proteinei codificate, N-acetilglutamat sintetaza (NAGS). Deficitul de NAGS poate fi, de asemenea, secundar anumitor tulburări ale acizilor organici, defecte ale metabolismului acizilor grași sau tratamentului cu acid valproic.

Amoniacul este un compus foarte toxic format ca urmare a descompunerii excesului de aminoacizi, elementele de bază ale proteinelor, care conțin azot. Azotul din componența aminoacizilor este transformat de ciclul ureei la nivelul celulelor hepatice, prin etape enzimatiche, în uree care apoi este excretată în urină.

Tulburările ciclului ureei sunt deficiențe moștenite genetic ale enzimelor ciclului ureei : ornitin transcarbamilaza (OTC), carbamoil fosfat sintetaza I (CPS1), argininosuccinat liaza (ASL), argininosuccinat sintetaza (ASS), **N-acetilglutamat sintetaza (NAGS)** și arginaza (ARG1). Deficitul de NAGS, una dintre cele mai rare tulburări ale ciclului ureei, este cauzat de activitatea redusă a enzimei n-acetilglutamat sintetaza conducând la un deficit de n-acetilglutamat, care este un activator esențial al carbamoil fosfat sintetazei 1.

Figura nr.1: Ciclul ureei



**Hiperamoniemia acută este o urgență metabolică și trebuie tratată pentru a preveni afectarea neurologică ireversibilă. Expunerea la amoniac afectează metabolismul energetic al creierului, semnalizarea neurotransmițătorilor și căile de stres oxidativ și poate conduce la edem cerebral și moarte.**

**Forma neonatală (aproximativ 60 % din cazuri),** corespunde celui mai sever deficit enzimatic și în lipsa tratamentului **progresează spontan spre comă și apoi deces, în 90% din cazuri. Hiperamoniemia** este unul dintre cele mai severe evenimente care **pune viața în pericol mai ales în rândul populației pediatrice.** Simptomele clinice includ pierderea apetitului, vărsături, letargie progresivă, hipotonie musculară, hipotermie, polipnee care induce alcaloză respiratorie. Fără intervenție rapidă, deteriorarea neurologică este rapid fatală ca urmare a apneei, convulsiilor și comei .

Debutul tardiv cauzat de un deficit parțial al enzimei se poate manifesta în orice moment al vieții, din copilărie până la vârsta adultă. Manifestările clinice sunt variabile și includ episoade de decompensare acută sau manifestări cronice cu simptome digestive, neurologice sau psihiatrice. Boala progresează spre retard mintal, întârzierea creșterii și dezvoltării, sau moarte în aproape 60% din cazuri.

Din cauza prevalenței foarte scăzute prognosticul deficitului de NAGS nu poate fi stabilit ferm, dar, ca în orice altă tulburare a ciclului ureei, scopul terapiei pe termen lung este menținerea controlului metabolic cu concentrații plasmatic normale de amoniac și glutamină, rezultatul clinic relevant fiind prevenirea morbidității și mortalității.

Fiind o boală foarte rară, nu există studii clinice controlate ale eficacității tratamentului cu acid carginic, iar dovezile clinice sunt limitate la o colectare retrospectivă a datelor despre pacienți. Studiul retrospectiv care a stat la baza autorizării medicamentului cu DC Carbaglu 200 mg pentru tratamentul hiperamoniemiei datorate deficitului de NAGS a inclus 20 de pacienți care au primit tratament cronic cu acid carginic. Dintre acești pacienți, 12 (8 băieți și 4 fete) au fost tratați pentru deficitul de NAGS: 6 pacienți având o formă mai severă cu debut neonatal, 3 având debut tardiv și 3 nu au avut o clasificare definită. Ceilalți 8 pacienți au fost tratați pentru hiperamoniemie datorată altor cauze precum tulburări ale ciclului ureei în care sunt implicate enzimele carbamoil fosfat sintetaza (3 cazuri) și ornitin transcarbamilaza (2 cazuri), iar 3 cazuri s-au datorat unor tulburări de oxidare a acizilor grași.

Deoarece nu au existat studii de stabilire a dozelor, dozele administrate au fost empirice. Doza necesară depinde atât de severitatea deficitului, cât și de încărcătura proteică. O normalizare rapidă a nivelurilor de amoniac în plasmă este de dorit, necesitând o doză inițială mare, urmată de o doză mai mică necesară pentru a menține nivelurile de amoniac în intervalul normal. Doza zilnică maximă utilizată, care a fost în general și doza inițială, a variat între 35 și 254 mg/kg (mediana 133 mg/kg), în timp ce ultima doză zilnică (înregistrată la ultima vizită) a variat între 7 și 98 mg/kg (mediana 52 mg/kg). La termenul limită de colectare a datelor (data cut-off) 31 iulie 2001, durata tratamentului a variat de la 0,7 la 9,8 ani.

Au fost înregistrate date privind concentrațiile plasmatice de amoniac și aminoacizi (inclusiv glutamina), creșterea fizică, dezvoltarea psihomotorie, simptomele clinice de decompensare hiperamoniemică acută și date privind supraviețuirea.

Terapia concomitentă nu a părut necesară, iar alternativele terapeutice clasice (benzoatul de sodiu și fenilbutiratul de sodiu) au fost retrase progresiv din tratament. Arginina s-a administrat la 7 pacienți, dar controlul metabolic nu a fost diferit de cel al celor 5 pacienți care nu au primit nicio terapie concomitentă. Dieta a fost nerestricționată sau normală la jumătate dintre pacienți.

În timpul tratamentului, nivelurile plasmatice de amoniac au fost bine controlate și au fost întotdeauna normale la 5 pacienți și anormale doar o singură dată la 3 pacienți. Dintre acești 3 pacienți, unul a avut la momentul respectiv o infecție însoțită de febră, al doilea a fost tratat cu o doză scăzută de acid carginic (10 mg/kg/zi), iar despre al treilea pacient nu există date. Au existat fluctuații tranzitorii cu puțin peste valoarea normală superioară la alți 3 pacienți, iar la un pacient nivelurile fluctuante de amoniac nu s-au normalizat niciodată, dar au scăzut în timpul tratamentului (de la 120 - 160  $\mu\text{mol/L}$  înainte de tratamentul cu acid carginic la 90  $\mu\text{mol/L}$  după tratament). La pacienții cu niveluri plasmatice inițial crescute de glutamină, acestea s-au normalizat rapid în timpul terapiei cu acid carginic.

Creșterea a fost normală la toți pacienții, în ciuda faptului că înainte de tratament a fost sub pragul normal la un număr de 5 pacienți. Dezvoltarea psihomotorie a fost normală, 11 pacienți putând frecventa normal școala. Un pacient

tratată timp de un an a fost considerată cu deficiențe mintale înainte de tratament. A existat un singur simptom clinic de hiperamoniemie acută la un pacient din cauza unei întreruperi accidentale de furnizare a tratamentului. Eficacitatea tratamentului cu acid carginic a fost dovedită la 11 din cei 12 pacienți, unul din pacienți întrerupând tratamentul după 1 an datorită eficacității limitate. Acidul carginic a fost bine tolerat și nu a fost identificată nicio problemă majoră de siguranță. Au fost raportate cazuri de transpirație crescută și niveluri crescute ale transaminazelor. Nu au fost raportate decese. **La sfârșitul studiului toți pacienții erau în viață**, inclusiv pacientul căruia i-a fost întrerupt tratamentul după un an și care a fost tratat ulterior cu acid carginic provenit din altă sursă.

În literatura de specialitate există, de asemenea, date limitate cu privire la patru cazuri de pacienți cu deficit de NAGS tratați cu acid carginic. Doi dintre acești pacienți au avut o dezvoltare normală.

Într-un studiu suplimentar, 8 pacienți suspecți de tulburări ale ciclului ureei au primit o doză test de acid carginic (200 mg/kg pe cale orală sau prin sonda nazogastrică) și au fost monitorizate nivelurile plasmatice de amoniac. La patru pacienți, nivelurile de amoniac s-au normalizat, au fost puse diagnostice ulterioare de deficit de NAGS și tratamentul a fost continuat. O analiză care a inclus informații despre acești pacienți și despre pacienți netratați sau tratați convențional, a arătat că acidul carginic are un impact important asupra prognosticului deficitului de NAGS.

Bachmann et al. (1981) au raportat un caz de hiperamoniemie datorată deficitului de NAGS la un nou-născut de sex masculin și probabil la 2 dintre frații săi care au decedat în perioada neonatală. Autopsia unuia dintre frați a sugerat hiperamoniemie. Autorii au sugerat că un deficit de N-acetilglutamat sintetază ar trebui luat în considerare în cazurile de hiperamoniemie fără excreție crescută de acid orotic. Pacientul a fost tratat cu succes cu benzoat, iar mai târziu cu carbamilglutamat și arginină. Reducerea dozei de carbamilglutamat a dus din nou la hiperamoniemie.

Bachmann et al. (1988) au raportat cazul unui pacient care a prezentat la vârsta de 6 zile simptome precum somnolență, tahipnee și dificultăți de alimentație. A fost prezentă hiperamoniemia și concentrații plasmatice mari de alanină și glutamină. Terapia cu benzoat de sodiu, clorhidrat de arginină, glucoză și insulină, precum și dializa peritoneală au îmbunătățit inițial hiperamoniemia. Cu toate acestea, copilul a decedat la vârsta de 8 zile. Diagnosticul de deficit de N-acetilglutamat sintetază a fost pus post-mortem în urma biopsiei hepatice.

Guffon et al. (1995) au raportat un caz neonatal de comă însoțită de hiperamoniemie în care restricția proteică, administrarea de aminoacizi esențiali în asociere cu benzoat și arginină nu au dus la normalizarea amoniacului plasmatic. Administrarea de carbamilglutamat începând cu ziua 25 de viață a condus la normalizarea amoniacului plasmatic. Tratamentul cu carbamilglutamat a fost continuat ulterior, pacientul dezvoltându-se somatic și neurologic normal și cu un echilibru metabolic bun.





Datele disponibile pentru a susține eficacitatea acidului carglumeric sunt limitate din cauza naturii afecțiunii foarte rare, dar în majoritatea cazurilor, tratamentul precoce înainte de apariția sechelelor neurologice permanente permite o dezvoltare globală normală și o calitate bună a vieții. **Fără tratament, starea se deteriorează neurologic ajungându-se la comă și moarte.**

Tratamentele cu agenți convenționali de captare ai azotului nu sunt specifice pentru această afecțiune și nu reușesc să controleze hiperamoniemia cronică și decompensarea acută.

**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 deficitului primar de NAGS reprezintă o urgență medicală care netratată corespunzător conduce la deces.

Hiperamoniemia reprezintă unul dintre cele mai severe evenimente care pune viața în pericol mai ales în rândul populației pediatrice, conducând la deces în 90% din cazurile de deficit primar de NAGS cu debut neonatal.

Conform datelor prezentate anterior, acidul carglumeric s-a dovedit a fi eficient în tratamentul hiperamoniemiei datorată deficitului primar de NAGS, **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.**

Conform datelor prezentate anterior, toți pacienții cu deficit de NAGS analizați în studiul retrospectiv care a stat la baza autorizării medicamentului cu DC Carbaglu 200 mg și care au primit tratament pe termen lung de până la 9,8 ani erau în viață la sfârșitul studiului, fără tratament prognosticul bolii având un rezultat potențial fatal.

**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](http://www.orpha.net), hiperamoniemia datorată deficitului de N-acetilglutamat sintetază are o prevalență foarte scăzută: <1 / 1 000 000. 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 hiperamoniemia datorată deficitului primar de NAGS se încadrează în definiția bolilor rare.

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Precizăm că reprezentantul deținătorului autorizației de punere de piață a solicitat aplicarea prevederilor *Notei nr. 1 de la Tabelul nr. 7 al O.M.S. nr. 861/2014 actualizat (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)* și acordarea unui punctaj de 30 de puncte pentru criteriul de evaluare corespunzător punctului 2 din tabel „ETM bazată pe cost-eficacitate”, respectiv: **„pentru indicațiile pentru care un medicament corespunzător unor 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 s-a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul nr. 7, iar autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWIG/G-BA”.**

Medicamentul cu DC Carbaglu 200 mg a fost autorizat în anul 2003 pentru indicația: *tratamentul hiperamoniemiei datorate deficitului de N-acetilglutamat sintetază* conform deciziei CE nr. 461/24.01.2003. Astfel, ținând cont și de faptul că medicamentul este rambursat pentru această indicație în Germania și Marea Britanie, se acordă cele 30 de puncte conform prevederilor O.M.S.861/2014 actualizat pentru criteriul de evaluare “ETM bazată pe cost-eficacitate”.

**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**

Criteria de evaluare	Punctaj
<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/importanță din partea HAS</b>	<b>15</b>
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
<b>NOTĂ:</b> <b>1. Pentru indicațiile pentru care un medicament corespunzător unor 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 s-a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul nr. 7, iar autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWIG/G-BA.</b>	<b>30</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>100</b>

## 6. CONCLUZII

- Hiperamoniemia datorată deficitului de N-acetilglutamat sintetază este o tulburare rară a metabolismului ciclului ureei care determină un deficit de detoxifiere a amoniacului și a sintezei argininei și este caracterizată prin hiperamoniemie de severitate variabilă, cu morbiditate și mortalitate semnificative.

- Hiperamoniemia acută este o urgență metabolică și trebuie tratată pentru a preveni afectarea neurologică ireversibilă. Expunerea la amoniac afectează metabolismul energetic al creierului, semnalizarea neurotransmițătorilor și căile de stres oxidativ și poate conduce la edem cerebral și moarte.

- Forma neonatală (aproximativ 60 % din cazuri), corespunde celui mai sever deficit enzimatic și în lipsa tratamentului progresează spontan spre comă și apoi deces, în 90% din cazuri. Hiperamoniemia este unul dintre cele mai severe evenimente care pune viața în pericol mai ales în rândul populației pediatrice.

- Debutul tardiv cauzat de un deficit parțial al enzimei se poate manifesta în orice moment al vieții, din copilărie până la vârsta adultă. Manifestările clinice sunt variabile și includ episoade de decompensare acută sau manifestări cronice cu simptome digestive, neurologice sau psihiatrice. Boala progresează spre retard mintal, întârzierea creșterii și dezvoltării, sau moarte în aproape 60% din cazuri.

- Acidul carginic s-a dovedit a fi eficient în tratamentul hiperamoniemiei datorată deficitului primar de NAGS, fără tratament starea acestor pacienți deteriorându-se rapid neurologic și ajungându-se la comă și moarte.

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 deficitului primar de N-acetilglutamat sintetază”, 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 deficitului primar de N-acetilglutamat sintetază”.

### Referințe bibliografice :

1. RCP Carbaglu (Carbaglu, INN-carglumic acid (europa.eu))
2. Presentation and management of N-acetylglutamate synthase deficiency: a review of the literature | Orphanet Journal of Rare Diseases | Full Text (biomedcentral.com)
3. Think hyperammonaemia: the importance of early clinical management in urea cycle disorders - ScienceDirect
4. HAS (<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031415.pdf>)
5. Carbaglu, INN-Carglumic acid (europa.eu)
6. Orphanet (<https://www.orpha.net/en/disease/detail/927?name=Hyperammonemia%20due%20to%20N-acetylglutamate%20synthase%20deficiency&mode=name>)
7. SMC carglumic acid 200mg dispersible tablets \_Carbaglu\_ \_299-0... (scottishmedicines.org.uk)
8. CE 461/24.01.2003 EN (europa.eu)
9. <https://www.omim.org/entry/237310#3>
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056327/#b23-ijgm-4-021>

Raport finalizat în data de: 17.06.2024

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