

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
4 mei 2006

Uw kenmerk  
Farmatec/P2681567

Datum  
4 juli 2006

Ons kenmerk  
PAK/26065387

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 06/16: carglumaatzuur (Carbaglu®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 4 mei 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot carglumaatzuur (Carbaglu®) 200 mg dispergeerbare tabletten. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 06/16.

Carglumaatzuur is een weesgeneesmiddel dat bestemd is voor de behandeling van een zeldzame aandoening. Het betreft hyperammoniëmie als gevolg van deficiëntie van N-acetylglutamaat synthase.

Volgens CFH-rapport 06/16 zijn de gegevens over carglumaatzuur nog ontoereikend voor een afgewogen oordeel over de therapeutische waarde. In individuele gevallen is het gebruik van carglumaatzuur waardevol gebleken.

Carglumaatzuur is het eerste geregistreerde geneesmiddel dat beschikbaar is voor deze zeldzame aandoening. Het middel is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel en komt daarom niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A. Bij opname in het GVS dient het middel dan ook te worden geplaatst op bijlage 1B. Er is sprake van een therapeutische meerwaarde. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten. De kosten van de behandeling van de huidige drie patiënten in ons land bedragen €215.000 euro per jaar. Gezien de grote zeldzaamheid van de aandoening is onderzoek naar de doelmatigheid niet aangewezen.

2 /PAK/26065387

Concluderend adviseert het CVZ u om carglumaatzuur op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering te plaatsen en hieraan terugwerkende kracht te verlenen tot 1 januari 2006. De reden hiervoor is dat het niet mogelijk is gebleken tegemoet te komen aan uw eerdere verzoek om een subsidieregeling, gekoppeld aan een onderzoek, voor dit weesgeneesmiddel te ontwikkelen. Na invoering van de Zorgverzekeringswet zijn er problemen ontstaan met de kostenvergoeding aan twee van de drie in ons land wonende patiënten die zijn aangewezen op carglumaatzuur.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen  
Voorzitter

*Rapport*

## **CFH-rapport 06/16**

**carglumaatzuur (Carbaglu®)**

Op 4 juli 2006 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

26065443

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl))

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	carglumaatzuur (Carbaglu®)
1	2.a.1.	voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Therapeutische waardebe­paling
2	2.a.5.	Conclusie therapeutische waarde
2	2.a.6.	Kostenconsequentieraming
2	2.a.7.	Eindconclusie
3	2.a.8.	Literatuur
3	3.	Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 4 mei 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Carbaglu®

## 1. Inleiding

In de brief van 4 mei 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Carbaglu®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### **2.a. carglumaatzuur (Carbaglu®)**

#### **Samenstelling**

N-carbamoyl-L-glutamic acid (carglumaatzuur) 200 mg tabletten.

#### **Indicatie**

Hyperammoniëmie bij N-acetylglutamaat synthase (NAGS)-deficiëntie.

#### *2.a.1. voorstel fabrikant*

Carglumaatzuur betreft een weesgeneesmiddel dat is geregistreerd onder uitzonderlijke omstandigheden. De fabrikant stelt opname op bijlage 1 B voor.

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats te kunnen vaststellen van een geneesmiddel in het GVS moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met al in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Tot op heden is er geen geregistreerd geneesmiddel beschikbaar voor de indicatie hyperammoniëmie als gevolg van de aandoening NAGS- deficiëntie. De behandeling van hyperammoniëmie als gevolg van de aandoening NAGS- deficiëntie was voorheen symptomatisch, namelijk het toedienen van benzoaat, arginine, peritoneaal dialyse, hoogcalorische intake, eiwitvrij dieet en beademing.

#### *2.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Carglumaatzuur is het enige geneesmiddel dat geregistreerd is voor de indicatie hyperammoniëmie als gevolg van NAGS- deficiëntie. Dit weesgeneesmiddel is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Beoordeling op onderlinge vervangbaarheid met een ander in het GVS opgenomen geneesmiddel is dus niet mogelijk.

Voor opname op bijlage 1 B is een oordeel over de therapeutische waarde en doelmatigheid van belang. Voor de beoordeling van de doelmatigheid wordt een farmaco-economisch rapport opgesteld. De fabrikant is door de minister echter vrijgesteld van opstelling van een farmaco-economisch onderzoek.

#### *2.a.4. Therapeutische waardebeoordeling*

Zoals blijkt uit het farmacotherapeutisch rapport is N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie een zeer zeldzame aangeboren metabole aandoening. Deze aandoening wordt gekenmerkt door het ontbreken van het enzym N-acetylglutamaat synthase dat betrekking heeft op de ureumstofwisseling. Als gevolg van de enzymdeficiëntie kan de plasma ammonium concentratie stijgen, waardoor het beeld van hyperammoniëmie ontstaat. Deze ontregeling kan letaal zijn. De beperkte gegevens laten een normalisatie zien van de ammoniumconcentratie. Wanneer met de therapie wordt gestart voordat schade is opgetreden kan een normale verdere ontwikkeling worden verwacht. Carglumaatzuur is het eerste beschikbare middel voor deze aandoening.

#### *2.a.5. Conclusie therapeutische waarde*

NAGS- deficiëntie is een zeldzame ziekte, beperkte gegevens laten zien dat in individuele gevallen het gebruik van carglumaatzuur waardevol is gebleken en een therapeutische meerwaarde heeft.

#### *2.a.6. Kostenconsequentieraming*

##### **Raming individuele kosten**

Momenteel zijn er in Nederland slechts 3 patiënten bekend met de aandoening N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie, waarvan een pasgeborene. De dosering die wordt toegediend is gemiddeld 100 mg/kg/dag. De kosten van de behandeling van 3 patiënten zijn momenteel ongeveer €100.000 voor twee tieners en €15.000 voor één baby; in totaal zijn de jaarlijkse kosten op dit moment €215.000 euro per jaar.

##### **Omvang gebruik**

Er zijn 3 patiënten in Nederland waarbij N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie is geconstateerd. Vanwege toenemende bewustwording over deze zeldzame ziekte is het mogelijk dat in de toekomst de diagnose sneller zal worden gesteld. Er zijn de laatste jaren tests ontwikkeld om de aandoening diagnostisch vast te stellen op DNA nivo. Door overleving zal het lichaamsgewicht van de momenteel behandelde patiënten in de toekomst toenemen, de kosten zullen dan per patiënt ook stijgen.

Er bestaat een andere even zeldzame stofwisselingsziekte die ook berust op een onvolledige ureumcyclus: CPS- deficiëntie, carglumaatzuur zou op termijn ook voor deze aandoening in aanmerking kunnen komen.

##### **Onderbouwing doelmatigheid**

Gezien de grote zeldzaamheid van de aandoening is onderzoek naar de doelmatigheid van de behandeling van de aandoening niet aangewezen.

#### *2.a.7. Eindconclusie*

Carglumaatzuur is het eerste geregistreerde geneesmiddel dat beschikbaar is voor een zeldzame ziekte. Carglumaatzuur komt niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A van het

GVS aangezien het niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel. Bij opname in het GVS dient het middel dan ook te worden geplaatst op bijlage 1B. Er is sprake van een therapeutische meerwaarde. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

*2.a.8. Literatuur*

Aanhangsel 1-B carglumaatzuur.  
Farmacotherapeutisch rapport carglumaatzuur mei 2006.  
EMA- EPAR rapport, 2<sup>e</sup> revisie 25 nov 2004.

### **3. Conclusie**

Carglumaatzuur is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Carbaglu® heeft een therapeutische meerwaarde. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

## Farmacotherapeutisch rapport carginumaatzuur (Carbaglu®)

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel carginumaatzuur Carbaglu®. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b>Indicatie</b>	Hyperammonieëmie als gevolg van N-acetylglutamaat synthase (NAGS-) deficiëntie. Carbaglu® is een weesgeneesmiddel en geregistreerd onder bijzondere omstandigheden.
<b>Standaardtherapie</b>	Er is geen ander geregistreerd geneesmiddel beschikbaar voor de behandeling.
<b>Werkzaamheid/ Effectiviteit</b>	Beperkte gegevens laten een verbetering van de overlevingskans zien.
<b>Bijwerkingen</b>	Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het optreden van bijwerkingen. Meldingen betreffen verhoogde leverenzymen bij een patiënt en convulsies en eosinofilie bij een patiënt.
<b>Toepasbaarheid</b>	De toepasbaarheid binnen het indicatiegebied is breed.
<b>Gebruiksgemak</b>	Orale therapie, 2-4 maal per dag in te nemen.
<b>Ervaring</b>	Beperkt. Er zijn zeer weinig patiënten met de aandoening NAGS-deficiëntie.
<b>Kosten</b>	Behandeling met carginumaatzuur kost € 1.262,4 tot € 12.624 per kg lichaamsgewicht per jaar.
<b>Eindconclusie</b>	De gegevens over carginumaatzuur zijn nog ontoereikend voor een afgewogen oordeel over de therapeutische waarde. In individuele gevallen is het gebruik van carginumaatzuur waardevol gebleken.

### Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Carginumaatzuur (Carbaglu®)
<b>Samenstelling</b>	Tabletten 200 mg.
<b>Indicatie</b>	Hyperammonieëmie als gevolg van N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Carginumaatzuur is een analoge structuur van N-acetylglutamaat, de natuurlijke activator van carbamoylfosfaat synthetase, het eerste enzym van de ureumcyclus. Carginumaatzuur bewerkstelligt een daling van de ammoniumconcentratie in bloed en een stijging van het ureumgehalte in bloed en urine.



***Door de fabrikant  
aangegeven plaats  
binnen de therapie.***

Carglumaatzuur is niet onderling vervangbaar. Therapeutische meerwaarde op grond van eerst beschikbare geneesmiddel voor de ziekte hyperammoniëmie als gevolg van NAGS- deficiëntie.

Voor informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de inleidende tekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

## **Uitgangspunten beoordeling**

### ***3.a. Toepassingsgebied***

Het geneesmiddel carglumaatzuur is geregistreerd voor de indicatie hyperammoniëmie ten gevolge van de aandoening N-acetylglutamaat synthase (NAGS-) deficiëntie. Het enzym NAGS is betrokken bij de ureum synthese. Deze zeer zeldzame autosomaal recessief overdraagbare aandoening kan zich manifesteren bij de geboorte maar ook op latere leeftijd. De presentatie van de ziekte is gelijk aan andere erfelijke vormen van hyperammoniëmie. In de periode van 1980-2001 is bij 42 patiënten (uit 28 families) deze ziekte geconstateerd, waarvan 34 gediagnosticeerd zijn met de aandoening en 8 broertjes of zusjes die overleden zijn zonder specifieke diagnose.

Het toedienen van carglumaatzuur normaliseert de ammonium- en ureumconcentraties gewoonlijk binnen 24 uur. Wanneer met de behandeling met carglumaatzuur wordt begonnen voordat orgaanschade is opgetreden kan een normale verdere neurologische en psychomotorische ontwikkeling worden verwacht.

De aandoening kan zich zowel bij de geboorte (60%) als op latere leeftijd manifesteren. Symptomen kunnen zijn: slecht drinken, braken, cyanose, sufheid, progressieve lethargie, musculaire hypotonie, hypothermie, oligurie, trillen, mydriasis, respiratoire alkalose, convulsies, coma, vergrote lever, cerebraal oedeem, laag plasma-ureum en hoog creatinine terwijl overige laboratoriumwaarden normaal kunnen zijn. Op latere leeftijd kunnen de symptomen acuut of chronisch optreden.

De behandeling tot nu toe was symptomatisch; het toedienen van benzoaat, arginine, peritoneaal dialyse, hoogcalorische intake, eiwitvrij dieet en beademing. Sinds een aantal jaar worden patiënten behandeld met het niet-geregistreerde carglumaatzuur.

### ***3.b. Methodiek van beoordeling***

De therapeutische waarde van carglumaatzuur is beoordeeld op de criteria werkzaamheid/effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Op de invloed op de kwaliteit van leven wordt alleen ingegaan indien daar specifiek onderzoek naar is gedaan. Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in gerenommeerde (peer review) tijdschriften. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is niet vergeleken met enig ander geneesmiddel omdat er geen alternatieve farmacotherapeutische behandeling is voor deze aandoening. Er zijn geen gecontroleerde studies verricht naar de werkzaamheid/effectiviteit van carglumaatzuur. Beschikbare gegevens betreffen een retrospectieve beoordeling van onderzoeksresultaten van 20 patiënten die voor 2001 behandeld zijn met het geneesmiddel carglumaatzuur (hier zijn na 2001 nog 2 patiënten aan toegevoegd), en 4 casuïstische verslagen van patiënten die behandeld zijn voor de onderzoeksfase.

## Overwegingen

### 4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

Gegevens over de werkzaamheid en effectiviteit zijn in de EPAR beschreven bij een groep van 20 (+2) behandelde patiënten, waarbij bij 12(+2) de diagnose NAGS- deficiëntie is vastgesteld, en 8 met hyperammoniëmie door een andere oorzaak. Van de 20 patiënten die zijn behandeld met carglumaatzuur zijn de gegevens verzameld. Er waren 5 uitvallers, waarvan 1 onvoldoende reageerde op de therapie, 3 vanwege een onvoldoende werkzaamheid op langere termijn (deze patiënten hebben een andere verstoring van de ureum huishouding) en 1 patiënt met een vetzuur stofwisselingsziekte is overleden.

Klinische eindpunten zijn: plasma ammoniumconcentratie, plasma aminozurenconcentratie (waaronder glutamine), groei, psychomotorische ontwikkeling, klinische symptomen van acute hyperammoniëmie en overleving. Deze parameters laten normalisatie zien na behandeling met carglumaatzuur.

Ook zijn er gegevens verzameld volgens de EPAR over de totale populatie die in de periode 1980-2001 gediagnosticeerd zijn met NAGS-deficiëntie. Dit betreft 42 patiënten uit 28 families, waarvan 34 gediagnosticeerd zijn (door middel van leverbiopsie) en 8 broertjes of zusjes van deze patiënten die zijn overleden zonder specifieke diagnose. Van de 34 zijn 22 patiënten behandeld met carglumaatzuur. Hiervan zijn er 14 behandeld met carglumaatzuur geleverd door de fabrikant en 8 met carglumaatzuur van een andere origine. De resultaten die hier zijn weergegeven betreffen overleving dan wel sterfte.

Van 8 onbehandelde patiënten zijn er 8 overleden. Van 8 patiënten die zijn behandeld met een andere, symptomatische therapie (zoals natrium benzoaat en fenylbutyraat, eiwitvrij dieet en arginine), zijn er 5 overleden. Er zijn 4 pasgeborenen overleden bij wie de therapie onbekend is. 14 patiënten zijn behandeld met carglumaatzuur door de fabrikant geleverd, in deze groep is iedereen in leven. Voordien werd carglumaatzuur geleverd als grondstof, daarmee zijn 8 patiënten behandeld waarvan 1 is overleden.

### Aanvullende gegevens verstrekt aan de EMEA sinds de publicatie van EPAR rapport.

#### Resultaten 15/02/2004

Nader onderzoek naar het genetisch voorkomen van NAGS- deficiëntie heeft geleid tot identificatie van het genoom op DNA- niveau waardoor het mogelijk is in perifeer bloed de diagnose te stellen. Door deze ontwikkeling kan de behandeling met carglumaatzuur specifiek worden ingezet. Een aantal patiënten, die werden behandeld is gestopt omdat een doorgemaakte hyperammonische crises niet bleek te berusten op de aandoening NAGS-deficiëntie.

Er zijn twee publicaties van patiënten die succesvol worden behandeld met carglumaatzuur. Vervolgonderzoek bij reeds behandelde patiënten liet zien dat er geen hyperammoniëmie episode is opgetreden tijdens de behandeling. De plasma ammonium concentratie was normaal bij 12 van de 15 patiënten. Bij 2 patiënten is lichte verhoging gezien van de concentratie waarvan 1 patiënt niet therapietrouw bleek en 1 ondergedoseerd op verzoek van de ouders. Werkzaamheidsparameters fluctueren wanneer de diagnose niet op DNA-nivo bevestigd kon worden. De groei bleef normaal verlopen en de psychomotorische ontwikkeling verloopt normaal bij de patiëntenpopulatie behalve bij 2 volwassenen die voor aanvang van de behandeling een afwijkende ontwikkeling hadden.

#### Resultaten 11/02/2005

In 2005 werden in totaal 21 patiënten behandeld die in de follow-up studie worden onderzocht. Hiervan hadden 17 NAGS deficiëntie, 2 patiënten CPS deficiëntie en 2 een

vetzuuroxidatie defect. De gemiddelde leeftijd is 8,7 jaar. De behandelduur varieert van 0,8 tot 13,3 jaar, met een gemiddelde van 3,9 jaar.

De totale dagdosering varieert van 4 tot 65 mg/kg/dag met een gemiddelde van 36 mg/kg/dag.

Er is bij de behandelde populatie geen hyperammonische episode opgetreden. Bij 9 patiënten was de plasma-ammoniumconcentratie normaal. Groei en ontwikkeling toonden geen afwijkingen behalve bij 2 volwassenen die voor aanvang van de behandeling een afwijkende ontwikkeling hadden.

Er zijn twee publicaties verschenen over succesvol behandelde patiënten in Zweden en in Frankrijk.

### **Resultaten 17/02/2006**

In totaal zijn sinds 1991 43 patiënten behandeld. Op dit moment worden 27 patiënten behandeld met carglumaatzuur. Van deze groep hebben 21 patiënten de diagnose NAGS deficiëntie. Tussen 2005 en 2006 zijn er 5 nieuwe patiënten gestart met de behandeling met carglumaatzuur waarvan 3 de diagnose NAGS hebben. De behandelde patiënten zijn in een follow-up studie onderzocht.

Leeftijd: 11,5 maanden tot 31,6 jaar, de gemiddelde leeftijd is 9,73 jaar.

Behandelduur: 0,4 tot 14,2 jaar met een gemiddelde van 3,7 jaar.

De dosering varieert van 200-3000 mg/dag, dit komt neer op 4 tot 98,4 mg/kg/dag met een gemiddelde dosis van 800 mg/dag (30 mg/kg/dag.)

Er zijn geen hyperammoniemische episodes gemeld, de plasma-ammoniumconcentratie was normaal bij alle behandelde patiënten evenals de groei en ontwikkeling behalve bij 2 volwassenen die voor aanvang van de behandeling een afwijkende ontwikkeling hadden.

### Commentaar:

- Er bestaat geen correlatie tussen de plasma-ammoniumconcentratie en de klinische toestand van de patiënt. De biochemische parameter is niet te extrapoleren naar de klinische situatie. Het normaliseren van hyperammonie is echter een gangbaar behandeldoel, wanneer klinische symptomen zich voordoen. Het verlagen van de ammoniumconcentratie laat dan verbetering zien ten aanzien van deze symptomen.

- Dosering geschiedt op empirische gronden. De aanvangsdosis is daarbij relatief hoog, om de ammoniumconcentratie snel te verlagen. Vervolgens wordt op individuele basis een onderhoudsdosering toegediend op geleide van de plasma-ammoniumconcentratie. Er lijkt geen correlatie te zijn tussen de dosering van het geneesmiddel en de verlaging van de ammoniumconcentratie.

- Een systematische follow-up van de gegevens wordt verricht in het kader van de registratie door de EMEA.

### Conclusie:

Beperkte gegevens laten een verbetering van de overlevingskans zien.

### **4.b. Bijwerkingen**

Bij een patiënt is een verhoging gezien van transaminasen. Nadere gegevens worden verzameld in het kader van de registratie door de EMEA. Ammonium en aminozuur plasmaconcentraties worden gevolgd en dienen binnen de normaalwaarden te blijven. Er zijn weinig veiligheidsgegevens beschikbaar over het gebruik van carglumaatzuur. Controle van lever-, nier- en hartfuncties wordt aanbevolen.

Aanvullende gegevens in het kader van de registratie (2004, 2005, 2006) vermelden een aantal niet relevante bijwerkingen en bij een patiënt convulsies en verhoogde eosinofiele telling.

Conclusie: Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het optreden van bijwerkingen. Meldingen betreffen verhoogde leverenzymen bij een patiënt en convulsies en eosinofilie bij een patiënt.

#### **4.c. Ervaring**

Aangezien de aandoening NAGS-deficiëntie zeer zeldzaam is, zijn er weinig patiënten behandeld met carglumaatzuur. Het geneesmiddel is al langer verkrijgbaar als grondstof, een aantal patiënten wordt al langere tijd, sinds 1980, behandeld. In 2005 was de ervaring 137 patiëntjaren.

Conclusie: De ervaring met de toepassing van carglumaatzuur is beperkt.

#### **4.d. Toepasbaarheid**

Binnen het indicatiegebied hyperammoniëmie bij de ziekte N-acetylglutamaat synthase deficiëntie is het geneesmiddel carglumaatzuur breed toepasbaar. Het geven van borstvoeding is gecontra-indiceerd bij het gebruik van carglumaatzuur.

Conclusie: De toepasbaarheid binnen het indicatiegebied is breed.

#### **4.e. Gebruiksgemak**

De behandeling met carglumaatzuur betreft een orale therapie, dagelijks 2-4 maal in te nemen, levenslang.

Conclusie: Orale therapie 2-4 per dag in te nemen.

#### **4.f. Kosten**

De jaarlijkse kosten van behandeling met carglumaatzuur zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht en de dagelijks toegepaste dosering.

De dagelijkse dosering varieert van 10-100 mg/kg. Behandeling met carglumaatzuur kost € 1.262 -12.624 per kg lichaamsgewicht per jaar. Op dit moment zijn er in Nederland twee tieners die worden behandeld en een pasgeborene. De kosten bedragen op dit moment ongeveer € 100.000 per persoon per jaar en € 13.000 voor de pasgeborene. Bij een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg betekent dit bij een toediening van de maximale dosering van 100 mg/kg bijna € 900.000 per patiënt per jaar.

Conclusie: Behandeling met carglumaatzuur kost € 1.262,4 - 12.624 per kg lichaamsgewicht per jaar.

#### **4.g. Bijzonderheden**

In het kader van de registratie door de EMEA zal nader onderzoek worden verricht naar werkzaamheid/effectiviteit. Het optreden van bijwerkingen wordt vastgelegd.

Nader onderzoek wordt uitgevoerd bij gezonde volwassenen en behandelde kinderen. Ook wordt gekeken naar de effecten op de reproductie.

Er lijkt geen correlatie te zijn tussen de dosering van het geneesmiddel en de verlaging van de ammoniumconcentratie. Er zal verdere informatie worden verkregen over de farmacokinetische aspecten, vooral bij kinderen.

Gegevens aangeleverd aan de EMEA (in 2004, 2005 en 2006) in het kader van de registratie met betrekking tot de behandeling van hyperammoniëmie als gevolg van N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie zijn beperkt. De gegevens laten normalisatie van plasma ammonium zien, gewoonlijk binnen 24 uur na toediening. Er is geen gecontroleerd klinisch onderzoek gedaan.

## Conclusie

N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie is een zeer zeldzame metabole ziekte die kan leiden tot hyperammoniëmie. Dit kan levensbedreigend zijn. Carglumaatzuur is het eerst beschikbare geneesmiddel voor deze ziekte. De beperkte gegevens laten normalisatie van plasma ammonium zien, gewoonlijk binnen 24 uur na toediening. Er is geen gecontroleerd klinisch onderzoek gedaan. Nader onderzoek zal verricht worden in het kader van de registratie door de EMEA. Hierbij is men geïnteresseerd naar klinische gegevens over werkzaamheid/ effectiviteit en verzamelt men gegevens over mogelijke bijwerkingen, reproductie en toepassing bij kinderen.

## CFH-advies

Carglumaatzuur is een middel wat geïndiceerd is voor de zeldzame aandoening hyperammoniëmie als gevolg van ziekte N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie. In individuele gevallen is de toepassing waardevol gebleken.

## Literatuur

- EMEA- EPAR rapport.
- Registratie tekst carglumaatzuur 2<sup>e</sup> revisie 25 nov 2004.
- Diagnostisch Kompas editie 2003.
- Carglumic acid: new preparation. An advance in rare urea cycle disorders. Prescrire International 2004 Feb; 13(69):3-4.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 juni 2006.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk XIX/K van het Farmacotherapeutisch Kompas.*