



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Carbaglu (kwas kargluminowy)

we wskazaniu:

acyduria propionowa

(ICD-10: E71.1)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.46.2018

Data ukończenia: 28 listopada 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Orphan Europe SARL).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Orphan Europe SARL.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------------|---|
| Agencja/AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BIMDG | British Inherited Metabolic Disease Group |
| BSC | najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care) |
| ChPL | charakterystyka produktu leczniczego |
| DDD | definiowana dawka dobową (ang. daily defined dose) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| EMID | ang. European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| IGF1 | insulinopodobny czynnik wzrostu |
| IVA | acyduria izowalerianowa (ang. isovaleric aciduria) |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.) |
| MMA | acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NBP | Narodowy Bank Polski |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NIH | National Institute of Health |
| PA | acyduria propionowa (ang. propionic acidemia) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial) |
| SD | odchylenie standardowe (ang. standard deviation) |
| TEAEs | zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia (ang. treatment emergent adverse events) |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization) |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 4 |
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 5 |
| 2. Podsumowanie | 6 |
| 3. Przedmiot i historia zlecenia | 8 |
| 4. Problem decyzyjny | 9 |
| 4.1. Problem zdrowotny..... | 9 |
| 4.2. Technologia wnioskowana | 11 |
| 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 11 |
| 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii..... | 11 |
| 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją | 12 |
| 6. Analiza kliniczna | 13 |
| 6.1. Opis metodyki..... | 13 |
| 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu | 14 |
| 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu | 14 |
| 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy | 15 |
| 6.3. Wyniki..... | 15 |
| 6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa | 15 |
| 6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 21 |
| 7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania | 22 |
| 8. Konkurencyjność cenowa | 22 |
| 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 23 |
| 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania | 23 |
| 11. Piśmiennictwo | 28 |
| 12. Załączniki..... | 29 |
| 12.1. Strategie wyszukiwania publikacji | 29 |
| 12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii kwasem kargluminowym..... | 31 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

09.11.2018 r., znak pisma: PLD.46434.4942.2018.1.AK

Wnioskowane technologie:

▪ Produkt leczniczy:

Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki á 200 mg

▪ Wnioskowane wskazanie:

Acyduria propionowa (ICD-10: E71.1)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

■■■■■■■■■■ – koszt 3-miesięcznej terapii (540 tabletek)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 07.11.2018 r., znak PLD.46434.4942.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 09.11.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Carbaglu (kwas kargluminowy), we wskazaniu: acyduria propionowa.

Produkt leczniczy Carbaglu jest obecnie zarejestrowany w leczeniu hiperamonemii spowodowanej m.in. kwasicą propionową. Należy jednak zauważyć, że zdaniem eksperta klinicznego, prof. Janusza Książka, Prezesa Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywności Klinicznej Dzieci, w przebiegu kwasicy propionowej zawsze występuje hiperamonemia, chociaż jej natężenie zależy od stopnia ciężkości choroby. Tym samym można przyjąć, iż wskazanie uwzględnione w zleceniu MZ pokrywa się z jednym z wskazań zarejestrowanych leku Carbaglu (hiperamonemia spowodowana kwasicą propionową).

Produkt leczniczy Carbaglu był oceniany w Agencji w 2015 roku w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Rada Przejrzystości rekomendowała refundowanie leku w ramach programu lekowego pod warunkiem wprowadzenia odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka. Natomiast Prezes AOTMiT nie rekomendował objęcia leku Carbaglu refundacją ze względu na brak wysokiej jakości dowodów na skuteczność, nieefektywność kosztową leku oraz dużą rozbieżność wyników analizy wpływu na budżet wynikającą z braku precyzyjnego oszacowania populacji docelowej.

Problem zdrowotny

Acyduria propionowa (PA) jest chorobą genetyczną powodującą niedobór aktywności karboksylazy propionylkoenzymu A, który niezbędny jest do przemiany m.in. niektórych aminokwasów i cholesterolu. Częstość występowania choroby na świecie jest szacowana na 1 przypadek na 100 000 żywych urodzeń. Chorobowość wynosi 1-9 na 1 000 000 osób.

Śmiertelność chorych na acydurię propionową w długim okresie czasu pozostaje wysoka, szczególnie dla pacjentów cierpiących na postać ciężką. U większości pacjentów, którzy osiągają dłuższy czas przeżycia występują upośledzenie rozwoju różnego stopnia i powikłania neurologiczne. Do innych powikłań acydurii propionowej należą neuropatia wzrokowa, kardiomiopatia, zespół wydłużonego QT, zapalenie trzustki, zapalenie skóry oraz zaburzenia immunologiczne.

W przebiegu acydurii propionowej jednym z najcięższych zdarzeń jest hiperamonemia. Rozpoczęcia detoksyfikacji amoniaku nie można opóźniać, gdyż hiperamonemia jest stanem zagrażającym życiu.

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje prezentujące wytyczne leczenia acydurii propionowej (najnowsze wytyczne z 2014 roku). W powyższych wytycznych wskazano, iż w przypadku leczenia ostrego epizodu hiperamonemii zalecane są: benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, fenylooctan sodu, kwas kargluminowy (czasem wymagane stosowanie kilku leków jednocześnie) oraz hemodializa/hemofiltracja.

W 3 z 4 odnalezionych publikacji odniesiono się do leczenia długoterminowego hiperamonemii w przebiegu PA. W publikacji Baumgartner 2014 oraz w wytycznych EMID wskazano, iż zalecanym lekiem jest benzoesan sodu. Natomiast w publikacji Reid Sutton 2012 podano, iż nie ma dowodów na poparcie roli benzoesanu sodu w leczeniu przewlekłej hiperamonemii. Ponadto zaznaczono, iż trwające badania wskazują na użyteczność kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłej hiperamonemii związanej z PA.

W opinii eksperta klinicznego prof. Książka dieta eliminacyjna w połączeniu z benzoesanem sodu jest najczęściej stosowaną i najskuteczniejszą terapią acydurii propionowej. Ponadto profesor Książka wskazał, iż technologią rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w analizowanym wskazaniu jest dieta eliminacyjna oraz Carbaglu zamiast benzoesanu sodu.

W Polsce benzoesan sodu stosuje się doustnie w przypadku hospitalizacji oraz doustnie w ramach terapii domowej. Produkt do stosowania w domu jest 10% roztworem, wytwarzanym w aptece na receptę. Jest to produkt refundowany, tym samym nie może stanowić komparatora w ramach niniejszej analizy. Ze względu na powyższe jako komparator dla kwasu kargluminowego (Carbaglu) w leczeniu hiperamonemii można uznać brak aktywnego leczenia farmakologicznego hiperamonemii. W rzeczywistości pacjenci z PA, u których wykorzystano wszystkie refundowane technologie medyczne, będą przyjmować najlepsze leczenie

wspomagające (BSC; ang. best supportive care) obejmujące terapie, które stosuje się również u pacjentów leczonych kwasem kargluminowym.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: badanie Valayannopoulos 2016 oraz badanie Burlina 2016. Są to badania retrospektywne, obserwacyjne, bez grupy kontrolnej. Dodatkowo zdecydowano o włączeniu badania Chakrapani 2018, które stanowi analizę post-hoc dwóch retrospektywnych badań (w tym Valayannopoulos 2016; nie podano informacji o drugim badaniu). W badaniu Chakrapani 2018 porównywano skuteczność kwasu kargluminowego z tzw. wymiataczami amoniaku (ang. ammonia scavengers), tj. benzoesanem sodu i/lub fenylomaślanem sodu.

W badaniu Burlina 2016 oceniano skuteczność długotrwałego leczenia kwasem kargluminowym pacjentów z acydurią, a w badaniach Valayannopoulos 2016 i Chakrapani 2018 skuteczność stosowania kwasu kargluminowego w krótkotrwałym leczeniu epizodów dekompensacji metabolicznych.

Do badania Burlina 2016 włączono 8 pacjentów z acydurią (w tym 4 pacjentów z PA), którzy byli leczeni przez 7-16 mies. kwasem kargluminowym. Stosowanie kwasu kargluminowego związane było ze zmniejszeniem liczby dekompensacji metabolicznych doświadczanych przez pacjentów (zakres: 3-11 epizodów w trakcie roku poprzedzającego badania i 1-5 epizodów podczas trwania badania u pacjentów z PA). U 3 z 4 pacjentów z PA raportowano istotną statystycznie redukcję stężenia amoniaku w osoczu w porównaniu z wartościami początkowymi.

W badaniu Valayannopoulos 2016 odnotowano poprawę w zakresie objawów choroby odnośnie stanu neurologicznego, psychiatrycznego, układu oddechowego oraz czynności wątroby. Terapia kwasem kargluminowym u pacjentów z PA skutkowała szybkim obniżeniem średniego stężenia amoniaku w osoczu do wartości zbliżonych do poziomu normalizacji. Mediana czasu do osiągnięcia normalizacji poziomu amoniaku ($\leq 60 \mu\text{mol/l}$) u pacjentów z PA wyniosła 36 godzin.

W badaniu Chakrapani 2018 stosowanie kwasu kargluminowego w monoterapii i leczeniu skojarzonym skutkowało obniżeniem stężenia amoniaku w ciągu 72 godzin odpowiednio o 66% i 76%. W przypadku benzoesu sodu i fenylomaślanu sodu redukcja stężenia amoniaku wyniosła 16%. Należy jednak zaznaczyć, że w grupie leczenia skojarzonego wyjściowe stężenia amoniaku były wyższe niż w dwóch pozostałych grupach. Przed rozpoczęciem leczenia prawie wszystkie epizody dekompensacji były związane z objawami neurologicznymi, a do czasu zakończenia badania normalny stan neurologiczny raportowano w przypadku 50% epizodów leczonych kwasem kargluminowym, 36% epizodów leczonych benzoesanem sodu i/lub fenylomaślanem sodu i 45% epizodów leczonych terapią skojarzoną.

Bezpieczeństwo

W badaniu Valayannopoulos 2016 w populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, zgon stwierdzono u 7 (12%) z 57 wszystkich pacjentów (niezależnie od postaci acydurii). Zdarzenia niepożądane raportowano u 25 (44%) z 57 pacjentów, z czego u 9 (16%) pacjentów zdarzenia te uznano za związane z lekiem. Ciężkie oraz poważne zdarzenia niepożądane raportowano u 13 (23%) pacjentów.

W badaniu Chakrapani 2018 raportowano mniej zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie terapii skojarzonej (n=21) w porównaniu z grupą kwasu kargluminowego (n=61) i grupą leków obniżających poziom amoniaku we krwi (n=97). W badaniu raportowano trzy śmiertelne zdarzenia niepożądane u trzech pacjentów w grupie kwasu kargluminowego, 13 śmiertelnych zdarzeń niepożądanych u czterech pacjentów w grupie benzoesu sodu i fenylomaślanu sodu oraz sześć śmiertelnych zdarzeń niepożądanych u trzech pacjentów w grupie leczenia skojarzonego.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Liczba pacjentów z PA w Polsce wskazana przez eksperta klinicznego prof. J. Książyka, ankietowanego przez analityków Agencji w ramach raportu OT.4311.18.2018_L-Carnitine_Crystalline, wynosi 10 osób. Koszt 3-miesięcznej terapii 1 pacjenta lekiem Carbaglu dla płatnika publicznego, obliczony wg ceny podanej we wniosku MZ, wyniesie około [REDAKTOWANE]. Roczny koszt leczenia populacji docelowej lekiem Carbaglu oszacowano na [REDAKTOWANE] przy założeniu, że pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 07.11.2018 r., znak PLD.46434.4942.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 09.11.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki á 200 mg

we wskazaniu: acyduria propionowa.

Produkt leczniczy Carbaglu był już oceniany w Agencji w 2015 roku w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Otrzymał on negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT, natomiast Rada Przejrzystości rekomendowała refundowanie leku w ramach programu lekowego pod warunkiem wprowadzenia odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka. Jako uzasadnienie negatywnej rekomendacji podano brak wysokiej jakości dowodów na skuteczność Carbaglu oraz nieefektywność kosztową leku. Zwrócono też uwagę na dużą rozbieżność wyników analizy wpływu na budżet, w związku z problemem w oszacowaniu populacji docelowej.

Ponadto w acydurii propionowej Agencja oceniała środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline (ostatnia ocena w 2018 roku; import docelowy) oraz XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum (w 2016 roku; import docelowy). Rada Przejrzystości uznała za zasadne wydawania zgód na refundację XMTVI Maxamaid oraz XMTVI Maxamum przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Jednakże w opinii Rady diety eliminacyjne w tych schorzeniach powinny się opierać na środkach o najniższej cenie. Jednocześnie Rada uznała za niezasadne wydanie zgód na refundację L-Carnitine Crystalline ze względu na brak dowodów naukowych dobrej jakości na skuteczność preparatu. Rada zaproponowała rozważenie zwiększenia dostępności L-karnitiny poprzez umieszczenie jej na liście surowców farmaceutycznych w aptekach ogólnodostępnych.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Acyduria propionowa (ang. propionic acidemia, PA), ICD-10 E71.1, zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór aktywności karboksylazy propionylo-koenzymu A. Enzym ten jest potrzebny podczas przemiany m.in. niektórych aminokwasów i cholesterolu. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii.

Etiologia i patogenez

Acyduria propionowa jest spowodowana występowaniem mutacji w genach PCCA (13q32) lub PCCB (3q21-q22) kodujących alfa i beta podjednostki karboksylazy propionylo-CoA. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

Epidemiologia

Częstość występowania choroby na świecie jest szacowana na 1 przypadek na 100 000 żywych urodzeń. Chorobowość wynosi 1-9 na 1 000 000 osób. Jednakże w niektórych krajach choroba ta występuje częściej, między innymi w Arabii Saudyjskiej.

Obraz kliniczny

Acyduria propionowa występuje w następujących postaciach: ciężkiej o początku w okresie noworodkowym, przerywanej o późnym początku oraz przewlekłej postępującej.

W postaci ciężkiej rozpoczynającej się w okresie noworodkowym w ciągu kilkunastu godzin bądź tygodni po urodzeniu, występują objawy pancytopenii oraz zespołu intoksykacji, takie jak np. zaburzenia karmienia, wymioty, zaburzenia świadomości.

W postaci przerywanej o późnym początku, choroba objawia się po roku lub później epizodami metabolicznej dekompensacji prowokowanymi katabolicznym stresem w przebiegu gorączki, wymiotów, urazu. U pacjentów mogą także wystąpić ostre przełomy neurologiczne charakteryzujące się dystonią, sztywnością, choreoatetozą i demencją, wywołaną zawałem zwojów podstawy.

W postaci przewlekłej choroba objawia się brakiem prawidłowego rozwoju i wzrostu, wymiotami, opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, hipotonią, drgawkami i zaburzeniami ruchu.

Przebieg nieleczonej choroby nie jest dobrze scharakteryzowany, mimo że liczba powikłań i następstw jest dobrze znana. Większość informacji pochodzi z retrospektywnego opisu małej liczby przypadków. Śmiertelność w długim okresie czasu pozostaje wysoka, szczególnie dla pacjentów cierpiących na postać ciężką. U większości pacjentów, którzy osiągną dłuższy czas przeżycia występują upośledzenie rozwoju różnego stopnia i powikłania neurologiczne. Do powikłań występujących w przebiegu acydurii propionowej należą: niepełnosprawność intelektualna, neuropatia wzrokowa, kardiomiopatia, zespół wydłużonego QT, zapalenie trzustki, zapalenie skóry oraz zaburzenia immunologiczne.

Rokowanie

Wczesne wykrycie i leczenie prowadzi do spadku śmiertelności w pierwszym roku życia i zwiększa przeżycie we wczesnym dzieciństwie. Dzięki zastosowaniu leczenia można uniknąć ostrych przełomów z hiperamonemią, co zmniejsza ryzyko zgonu oraz wystąpienia upośledzenia umysłowego i niedowładów (zespołu pozapiramidowego). Jednakże odsetek pacjentów z zaburzeniami rozwoju poznawczego wśród pacjentów z acydurią propionową wciąż pozostaje wysoki. Wpływ wczesnej transplantacji wątroby na dalsze rokowanie nadal nie jest w pełni wyjaśniony i konieczne są dalsze badania.

Leczenie

Podstawę leczenia stanowi odwrócenie katabolizmu poprzez zaprzestanie podaży białek i włączenie dożylnych płynów zawierających niebiałkowe źródło kalorii. W leczeniu hiperamonemii stosuje się benzoesan sodu, karbamylglutaminian lub hemodializy. Leczenie żywieniowe, a w szczególności ograniczenie spożycia białka ma kluczowe znaczenie w przewlekłym leczeniu pacjentów z acydurią propionową. Należy regularnie

monitorować wzrastanie pacjentów. W detoksyfikacji stosuje się suplementację karnityną. Unikanie i właściwe leczenie epizodów metabolicznej dekompensacji wraz z odpowiednim leczeniem przewlekłym poprawia ostateczną sprawność intelektualną pacjentów, zapobiega upośledzeniu umysłowemu oraz zaburzeniom zachowania.

Źródło: raport OT.4311.18.2018, raport OT.431.5.2016, strona internetowa Orpha.net, opinia eksperta

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego Carbaglu

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | <ul style="list-style-type: none"> Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 5 tabletek, kod EAN: 5909990213900; Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 60 tabletek, kod EAN: 5909990213894* |
| Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna | A16AA05 Aminokwasy i pochodne |
| Substancja czynna | Kwas kargluminowy |
| Wnioskowane wskazanie | Acyduria propionowa (ICD 10: E71.1) |
| Dawkowanie | Dawkowanie m.in. w kwasicy propionowej: Leczenie należy rozpocząć w momencie stwierdzenia hiperamonemii u pacjentów z kwasicą organiczną. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg, w razie potrzeby do 250 mg/kg. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby utrzymać prawidłowe stężenie amoniaku w osoczu. |
| Droga podania | Podanie doustne (połknięcie lub podanie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy z użyciem strzykawki, jeśli jest to konieczne). Na podstawie danych farmakokinetycznych i doświadczeń klinicznych zaleca się dzielenie całkowitej dobowej dawki leku na dwie do czterech dawek, podawanych przed posiłkami lub karmieniem dziecka. Do tabletek należy dodać co najmniej 5-10 ml wody, do powstania zawiesiny i połknąć natychmiast lub podać szybko strzykawką przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. |
| Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia | 3 miesiące |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Kwas kargluminowy jest zbliżony pod względem budowy do N-acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego. Wykazano in vitro, że kwas kargluminowy powoduje aktywację syntetazy karbamoilofosforanowej występującej w wątrobie. Pomimo, że syntetaza karbamoilofosforanowa wykazuje mniejsze powinowactwo do kwasu kargluminowego niż do N-acetyloglutaminianu, wykazano in vivo, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i u szczurów znacznie skuteczniej chroni przed zatruciem amoniakiem niż N-acetyloglutaminian. Te spostrzeżenia można wyjaśnić na podstawie następujących obserwacji: i) błona mitochondrialna jest bardziej przepuszczalna dla kwasu kargluminowego niż dla N-acetyloglutaminianu, ii) kwas kargluminowy jest bardziej odporny na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminoacylazy obecnej w cytosolu. |

Źródło: ChPL Carbaglu, zlecenie MZ

* z podanego we wniosku MZ nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wynika, że zlecenie dotyczy opakowania 60 tabl.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny produktu leczniczego Carbaglu

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 24 stycznia 2003 r, EMA We wnioskowanym wskazaniu: 1 czerwca 2011 |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <ul style="list-style-type: none"> hiperamonemia spowodowana pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej; hiperamonemia spowodowana kwasicą izowalerianową; hiperamonemia spowodowana kwasicą metylomalonową; hiperamonemia spowodowana kwasicą propionową. |
| Status leku sierociego | Tak* |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie. |

Źródło: ChPL Carbaglu

* Lek Carbaglu posiada status leku sierocego we wskazaniach: hiperamonemia spowodowana kwasicą izowalerianową, metylomalonową lub propionową (do 1.06.2021). Carbaglu nie posiada natomiast statusu leku sierocego we wskazaniu hiperamonemia spowodowana pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, ponieważ wygasł on w tym wskazaniu 28.01.2013.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Przedstawiona w niniejszym rozdziale opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Profesor Janusz Książyk w przesłanej opinii wskazał stan pacjenta przed leczeniem wnioskowaną technologią i po zastosowaniu wnioskowanej technologii, co zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 10. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

| Ekspert/uzyskany stan | | Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywności i Klinicznego Dzieci | |
|-------------------------|---|---|------------------|
| | | stan przed leczeniem | stan po leczeniu |
| Zdolność poruszania się | Brak problemów z chodzeniem | | |
| | Jakieś problemy z chodzeniem | X | X |
| | Brak możliwości chodzenia | X | X |
| Samoopieka | Brak problemów z samoopieką | | |
| | Jakieś problemy z samoopieką | X | X |
| | Brak możliwości mycia lub ubierania się | X | X |
| Zwykłe czynności | Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności | | |
| | Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności | X | X |
| | Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności | X | X |
| Ból/dyskomfort | Brak odczuwania bólu i dyskomfortu | | |
| | Umiarkowany ból lub dyskomfort | X | X |
| | Krańcowy ból lub dyskomfort | | |
| Niepokój/przygnębienie | Brak niepokoju i przygnębienia | X | X |
| | Umiarkowany niepokój i przygnębienie | | |
| | Krańcowy niepokój lub przygnębienie | | |

Zdaniem profesora Książyka najbardziej uciążliwe objawy i konsekwencje acydurii propionowej to: *znaczne upośledzenie umysłowe, niedowłady, niewydolność nerek, niedowidzenie*.

Ekspert w przesłanej opinii wskazał również skutki następstw analizowanej choroby, co zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

| Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywności Klinicznej Dzieci |
|--|---|
| Przedwczesny zgon | X |
| Niezdolność do samodzielnej egzystencji | X |
| Niezdolność do pracy | X |
| Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba | X |
| Obniżenie jakości życia | X |

Zdaniem prof. Książyka wnioskowana technologia medyczna wykazuje skuteczność w leczeniu i zapobieganiu *ostrej hiperamonemii (z obrzękiem mózgu)* oraz leczeniu *hiperamonemii przewlekłej – zapobieganiu upośledzeniu umysłowemu i zaburzeniom zachowania*. Ponadto wskazał, iż Carbaglu jest terapią ratującą życia i prowadzącą do poprawy stanu zdrowia, gdyż zapobiega powikłaniom hiperglikemii. Zaznaczył również, iż Carbaglu jest metodą uznaną za najbardziej skuteczną.

Istotność wnioskowanej technologii medycznej wskazaną przez eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

| Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej | Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywności Klinicznej Dzieci |
|--|---|
| Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia | - |
| Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia | X |
| Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi | - |
| Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość | - |

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania kwasu kargluminowego w leczeniu acydurii propionowej, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.11.2018 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z acydurią propionową

Interwencja: kwas kargluminowy

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego w analizowanej populacji pacjentów

¹Wg Ustawy o świadczeniach

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; przeglądy systematyczne; metaanalizy; badania nierandomizowane; jednoramiennie; badania obserwacyjne najwyższej jakości

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: badanie Valayannopoulos 2016 oraz badanie Burlina 2016. Ponieważ odnaleziono badania są badaniami jednoramiennymi, dodatkowo zdecydowano się uwzględnić badanie Chakrapani 2018, przeprowadzone na populacji szerszej niż wnioskowana (tj. pacjenci z różnymi acyduriami organicznymi), które stanowi analizę post-hoc dwóch retrospektywnych badań (w tym Valayannopoulos 2016; nie podano informacji o drugim badaniu). Badanie Chakrapani 2018 zawiera porównanie skuteczności kwasu kargluminowego z lekami obniżającymi poziom amoniaku we krwi (głównie benzoesanem sodu).

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do AKL.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|--|
| Burlina 2016 Źródło finansowania: COMETA ASMME | Retrospektywne, obserwacyjne, niekontrolowane badanie. <u>Interwencja:</u> Kwas kargluminowy w dawce początkowej 50 mg/kg mc/dzień <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> 7-16 miesięcy | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> diagnoza PA lub MMA, częste, postępujące epizody dekomensacji metabolicznej, patologiczny poziom amoniaku (u 6 pacjentów wynoszący ≥ 80 $\mu\text{mol/l}$, dla 2 pacjentów nie podano konkretnych wartości), stosowanie diety ograniczającej białko z lub bez suplementacji aminokwasów i karnitiny przed rozpoczęciem leczenia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano. <u>Liczba pacjentów</u> 8 (w tym 4 z PA) | <u>Wybrane:</u> <ul style="list-style-type: none"> liczba dekomensacji metabolicznych, poziom amoniaku w osoczu. |
| Valayannopoulos 2016 Źródło finansowania: Orphan Europe | Wieloośrodkowe, retrospektywne, niekontrolowane badanie fazy IIIb prowadzone w schemacie otwartym <u>Interwencja:</u> Kwas kargluminowy, dawkowanie zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> ≤ 18 h od przyjęcia ostatniej dawki leku, maks. do 15 dni | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> diagnoza acydurii organicznej, hiperamonemia (stężenie amoniaku w osoczu >60 $\mu\text{mol/L}$ przed rozpoczęciem terapii kwasem kargluminowym). <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ciężka niewydolność wątroby, dziedziczne wady rozwojowe wątroby, inne choroby współistniejące. <u>Liczba pacjentów</u> 57 (w tym 16 z PA) | <u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> normalizacja stężenia amoniaku w osoczu (definiowana jako ≤ 60 $\mu\text{mol/L}$). <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> inne markery biologiczne (poziom aminokwasów w osoczu, poziom kwasów organicznych w osoczu i moczu), objawy neurologiczne, psychiatryczne, psychoruchowe, ze strony układu oddechowego oraz czynności wątroby, ocena bezpieczeństwa. |

Skróty: MMA – acyduria metylomalonowa, PA – acyduria propionowa

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań, wskazywane również przez ich autorów:

- brak badań wysokiej jakości (randomizowane badania kliniczne, badania prospektywne z grupą kontrolną),
- odnalezione badania charakteryzowały się niską jakością (brak grupy kontrolnej, retrospektywny charakter badania),
- w badaniach wzięła udział mała grupa pacjentów z PA (w badaniu Burlina 2016 4 pacjentów, a w badaniu Valayannopoulos 2016 16 pacjentów) co wynika z tego, że acyduria propionowa jest chorobą rzadką,
- u części pacjentów konieczne było zastosowanie leczenia wspomagającego (np. leków zmniejszających poziom amoniaku w osoczu amoniaku), co utrudnia jednoznaczną ocenę skuteczności zastosowanej interwencji;
- brak analizy statystycznej dla wszystkich badanych parametrów (m.in. brak wartości odchylenia standardowego).

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki badań Burlina 2016 i Valayannopoulos 2016 dla populacji pacjentów z PA. W przypadku braku specyficznych danych dla tego wskazania przedstawiono wyniki dla całej populacji badanej (z innymi postaciami acydurii).

Badanie Burlina 2016

W badaniu Burlina 2016 dawka początkowa kwasu kargluminowego wynosiła 50 mg/kg/dzień. Lek był stosowany przez 7-16 mies. u wszystkich pacjentów w badaniu (niezależnie od postaci acydurii).

Śmiertelność

W badaniu nie oceniano śmiertelności.

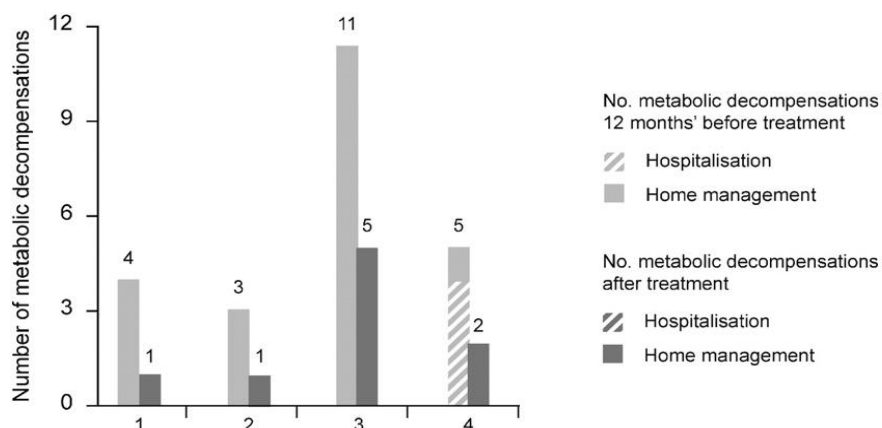
Jakość życia

W badaniu nie oceniano jakości życia.

Wyniki kliniczne

W trakcie roku poprzedzającego rozpoczęcie ciągłego leczenia kwasem kargluminowym chorzy z acydurią propionową (PA; N=4) doświadczyli co najmniej 3 epizodów dekompensacji (zakres: 3-11), a jeden z pacjentów wymagał hospitalizacji. Podczas leczenia kwasem kargluminowym liczba epizodów dekompensacji była mniejsza (zakres: 1-5) i żaden epizod nie wymagał hospitalizacji – patrz wykres poniżej.

Rysunek 1. Dekompensacje metaboliczne przed i po długotrwałej terapii kwasem kargluminowym u pacjentów z acydurią propionową z badania Burlina 2016 (N=4)

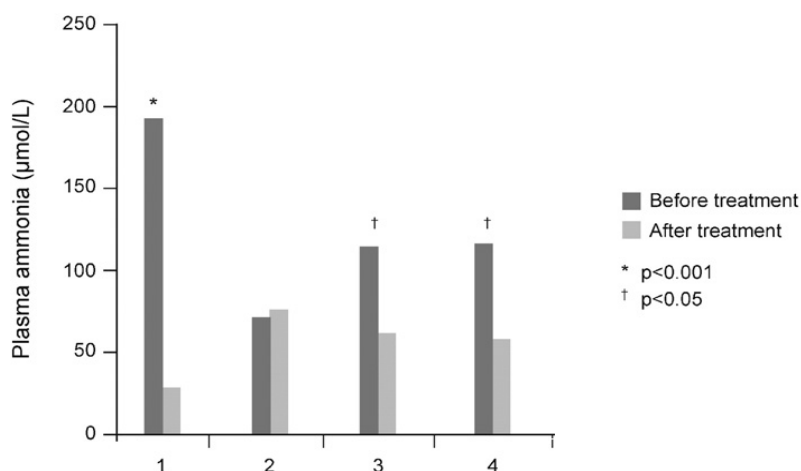


Podczas trwania badania u pacjentów z PA raportowano wzrost spożycia naturalnego białka o 20-50% oraz wzrost masy ciała średnio o 2,7 kg (zakres 0-6,5 kg). Zdaniem autorów publikacji było to częściowo spowodowane zmniejszeniem częstości występowania epizodów dekomensacji i poprawą apetytu.

Obniżenie stężenia amoniaku w osoczu

U 3 z 4 pacjentów z PA stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia amoniaku w osoczu w porównaniu z wartościami początkowymi. U 1 pacjenta poziom amoniaku w osoczu nieznacznie wzrósł – patrz wykres poniżej.

Rysunek 2. Stężenie amoniaku przed i po długotrwałej terapii kwasem kargluminowym u pacjentów z acydurią propionową z badania Burlina 2016 (N=4)



Bezpieczeństwo

W badaniu nie oceniono punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Badanie Valayannopoulos 2016

W badaniu Valayannopoulos 2016 u pacjentów z PA średni czas od początku epizodu dekomensacji metabolicznej do rozpoczęcia leczenia wyniósł 3 dni. Średnia dawka początkowa kwasu kargluminowego wyniosła 119,5 mg/kg, a średnia 24-godzinna dawka inicjująca 209,3 mg/kg. Terapia trwała średnio 5,2 dnia (mediana 3,0 dni; zakres 1-15 dni). U części pacjentów podczas trwania leczenia dawka leku została zmniejszona do ≤ 100 mg/kg.

Śmiertelność

W badaniu Valayannopoulos 2016 w populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, zgon stwierdzono u 7 (12%) z 57 wszystkich pacjentów (niezależnie od postaci acydurii). Pacjenci ci zmarli z powodu typowych powikłań związanych z epizodem dekompensacji tj. wstrząs kardiogeny, niewydolność wielonarządowa, zaburzenia metaboliczne i zatrzymanie oddychania. Zgodnie z opinią badaczy zgony nie były związane ze stosowaniem leku, poza jednym zgonem pacjenta, który miał objawy neurologiczne przed rozpoczęciem terapii (tj. słaby odruch ssania, hipotonia mięśniowa, letarg i senność) i zmarł z powodu uszkodzeń neurologicznych 6 dni po przerwaniu leczenia kwasem kargluminowym. Zdaniem autorów publikacji zgon ten prawdopodobnie nie był związany z leczeniem.

Jakość życia

W badaniu nie oceniano jakości życia.

Wyniki kliniczne

W ramach analizy skuteczności raportowano 19 epizodów dekompensacji u 16 pacjentów z PA z populacji, w której oceniano skuteczność leczenia. Średni czas trwania epizodów włączonych do analizy wynosił 9,8 dnia (SD=10,5). Dziewięć (47%) epizodów było leczonych dodatkowo lekami obniżającymi poziom amoniaku (w tym benzoesanem sodu i fenylomaślanem sodu) oraz z zastosowaniem hemodializy/hemofiltracji przed lub podczas stosowania kwasu kargluminowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka epizodów dekompensacji u pacjentów z PA z badania Valayannopoulos 2016

| Parametr | Wartość |
|---|---------------------|
| Liczba epizodów | 19 |
| Mediana wieku w trakcie wystąpienia epizodu u noworodków, dni | 6,5 |
| Mediana wieku w trakcie wystąpienia epizodu u pacjentów nie będących noworodkami, mies. | 12,73 |
| Czas trwania epizodu | |
| Średnia, dni (SD) | 9,8 (10,5) |
| Mediana (zakres), dni | 6,0 (2–43) |
| Dodatkowe leczenie*, n(%) | |
| Leki obniżające poziom amoniaku we krwi, n | 6 |
| Hemodializa/hemofiltracja, n | 3 |
| Początkowe stężenie NH ₃ , µmol/l | |
| Średnia (SD) | 355,0 (326,8) |
| Mediana (zakres) | 213,0 (76,0–1200,0) |

SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

*Do dodatkowego leczenia zaliczono leki obniżające poziom amoniaku i hemodializę/hemofiltrację.

Początkowo wszystkie 48 epizody w pełnej populacji z badania związane były z objawami klinicznymi tj. ze słabym odruchem ssania, wymiotami, hipotonią mięśniową, hiperwentylacją, ospałością, śpiączką i nawracającą kwasicą ketonową. Pod koniec epizodu odnotowano brak objawów klinicznych w przypadku 8 z 30 epizodów, dla których dostępne były odpowiednie dane początkowe i końcowe. Prawidłowy stan neurologiczny stwierdzono w przypadku 12% (3/25) epizodów na początku badania i 52% (13/25) epizodów na koniec badania. Zgodnie z opisem autorów publikacji, najczęściej występującym objawem neurologicznym była senność, której częstość występowania zmniejszyła się z 68% na początku badania do 28% w punkcie końcowym badania. W badaniu odnotowano również poprawę w zakresie stanu psychiatrycznego, układu oddechowego i związanego z czynnością wątroby oraz brak zmian w zakresie stanu psychoruchowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 5. Prawidłowy stan zdrowotny podczas występujących epizodów na początku i na końcu badania Valayannopoulos 2016

| Prawidłowy stan zdrowotny | n/N (%) | |
|---------------------------|---------------------|--------------------|
| | na początku badania | w punkcie końcowym |
| Neurologiczny | 3/25 (12,0) | 13/25 (52,0) |
| Psychiatryczny | 17/24 (70,8) | 21/24 (87,5) |
| Psychoruchowy | 16/25 (64,0) | 16/25 (64,0) |
| Układ oddechowy | 19/31 (61,3) | 26/31 (83,9) |
| Czynności wątroby | 24/32 (75,0) | 27/32 (84,4) |

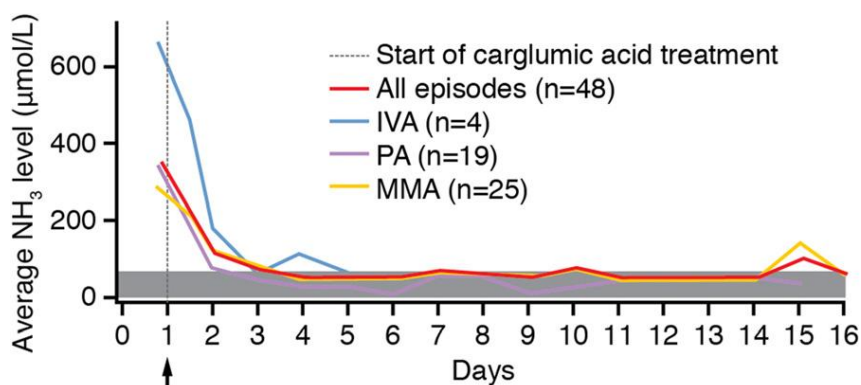
n – liczba epizodów ze stanem prawidłowym

N – liczba epizodów ogółem

Powyższe wyniki dotyczą wszystkich pacjentów w badaniu, niezależnie od rodzaju acydurii

Obniżenie stężenia amoniaku w osoczu

Terapia kwasem kargluminowym u pacjentów z PA skutkowała szybkim obniżeniem średniego stężenia amoniaku w osoczu do wartości zbliżonych do poziomu normalizacji – 60 $\mu\text{mol/l}$ (w ciągu pierwszych 3 dni). Stężenie amoniaku utrzymywało się na podobnym poziomie przez dalszą część leczenia. Ostatni dostępny pomiar u pacjentów z PA wskazywał na średni poziom amoniaku wynoszący $47,8 \pm 20,4 \mu\text{mol/l}$ – patrz wykres poniżej.

Rysunek 3. Średnia zmiana stężenia amoniaku w odpowiedzi na leczenie kwasem kargluminowym w badaniu Valayannopoulos 2016

IVA – acyduria izowalerianowa (ang. isovaleric aciduria), PA – acyduria propionowa (ang. propionic aciduria), MMA – acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria)

Średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu u pacjentów z PA na końcu badania względem stanu początkowego wyniosła $-307,3 \mu\text{mol/l}$. Analiza przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów w badaniu wskazała na znaczną redukcję stężenia amoniaku w subpopulacjach pacjentów podzielonych ze względu na wiek (noworodki i pozostali pacjenci) oraz ze względu na wcześniejsze leczenie – patrz tabela poniżej. Zmiana stężenia amoniaku była wyższa u pacjentów stosujących dodatkowe leczenie, jednak mogło to być związane z różnicami w wartościach początkowych. Początkowy poziom amoniaku u pacjentów stosujących dodatkowo hemodializę/hemofiltrację wynosił $506,5 \mu\text{mol/l}$, a u pacjentów, którzy nie stosowali hemodializy/hemofiltracji $206 \mu\text{mol/l}$, natomiast wartości końcowe wyniosły odpowiednio $31 \mu\text{mol/l}$ i $55,5 \mu\text{mol/l}$.

Mediana czasu do osiągnięcia normalizacji poziomu amoniaku ($\leq 60 \mu\text{mol/l}$) u pacjentów z PA wyniosła 36 godzin.

Tabela 6. Zmiana stężenia amoniaku w osoczu od rozpoczęcia do oceny punktu końcowego w badaniu Valayannopoulos 2016

| Subpopulacja | Epizody, n | Średnia zmiana NH ₃ , μmol/l | Średni czas do oceny punktu końcowego, dni |
|---|------------|---|--|
| Acyduria propionowa | 19 | -307,3 | 4,2 |
| Noworodki* | 29 | -407,6 | 4,0 |
| Nie-noworodki* | 19 | -116,1 | 5,6 |
| Z dodatkowym stosowaniem leków obniżających poziom amoniaku we krwi* | 15 | -366,0 | 3,9 |
| Bez dodatkowego stosowania leków obniżających poziom amoniaku we krwi* | 27 | -200,2 | 5,0 |
| Z hemofiltracją (z lub bez leków obniżających poziom amoniaku we krwi)* | 6 | -521,8 | 4,8 |

* Wyniki dla pełnej populacji w badaniu, dla której oceniano skuteczność leczenia niezależnie od rodzaju acydurii.

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich 57 pacjentów włączonych do badania, niezależnie od rodzaju zdiagnozowanej acydurii. Zdarzenia niepożądane raportowano u 25 (44%) z 57 pacjentów, z czego u 9 (16%) pacjentów zdarzenia te uznano za związane z lekiem. Ciężkie oraz poważne zdarzenia niepożądane raportowano u 13 (23%) z 57 pacjentów – patrz tabela poniżej.

Tabela 7. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia w badaniu Valayannopoulos 2016

| Kategoria | Liczba zdarzeń (%) | Liczba pacjentów, n/N (%) |
|---|--------------------|---------------------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem | 74 | 25/57 (43,9) |
| Poważne zdarzenia niepożądane | 23 | 13/57 (22,8) |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | 22 | 13/57 (22,8) |
| Zdarzenia niepożądane związane z podanym lekiem* | 24 | 9/57 (15,8) |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z podanym lekiem** | 6 | 5/57 (8,8) |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci | 11 | 7/57 (12,3) |

Powyższe wyniki dotyczą wszystkich pacjentów w badaniu, niezależnie od rodzaju acydurii.

*Zdarzenia niepożądane, których związek przyczynowy z zastosowanym lekiem został uznany przez badaczy za „związany” lub „niezwiązany”. Wśród nich żadne zdarzenie nie było ocenione jako „związane” z zastosowanym lekiem.

**Ciężkie zdarzenia niepożądane, których związek przyczynowy z zastosowanym lekiem został uznany przez badaczy za „związany” lub „niezwiązany”. Tylko 1 ze zdarzeń zostało uznane przez badaczy za „związane” z zastosowanym lekiem. Było to uszkodzenia neurologiczne zakończone zgonem.

Badanie dodatkowe

Badanie Chakrapani 2018 przeprowadzono u 83 pacjentów z różnymi acyduriami organicznymi. Stanowi ono analizę post-hoc dwóch retrospektywnych badań (w tym Valayannopoulos 2016). W badaniu Chakrapani 2018 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu kargluminowego w monoterapii w porównaniu z benzoesanem sodu i/lub fenylomaślanem sodu oraz z terapią skojarzoną składającą się z kwasu kargluminowego oraz benzoesanu sodu i/lub fenylomaślanu sodu. Populację stanowili pacjenci z diagnozą acydurii organicznej (83 osoby), u których wystąpiło łącznie 98 epizodów dekompensacji metabolicznej.

Kwas kargluminowy w monoterapii stosowało 34 pacjentów (38 epizodów dekompensacji metabolicznej), benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu stosowało 22 pacjentów (33 epizody), a leczenie skojarzone – 27 pacjentów (27 epizodów).

Mediana średniej dawki dobowej kwasu kargluminowego wyniosła 97,9 mg/kg w grupie monoterapii i 98,9 mg/kg w grupie terapii skojarzonej. Benzoesan sodu i fenylomaślan sodu podawano dożylnie, a mediany dawek leków wyniosły odpowiednio 257,8 mg/kg oraz 282,0 mg/kg (dawkowanie było zbliżone w monoterapii i terapii skojarzonej). Mediana czasu trwania epizodu wyniosła 6,0 dni w grupach terapii skojarzonej i grupie kwasu kargluminowego, a w grupie leków obniżających stężenie amoniaku 8,5 dnia. Mediana czasu trwania terapii wyniosła 5,0 dni w grupie terapii skojarzonej oraz 4,0 dni w pozostałych grupach.

Ocenianymi punktami końcowymi były m.in. redukcja osoczowego stężenia amoniaku w ciągu pierwszych 72 h terapii oraz czas potrzebny do redukcji stężenia amoniaku o 50% względem wartości początkowych.

Wyniki badania wskazują, że kwas kargluminowy redukuje stężenie amoniaku w osoczu bardziej efektywnie niż tzw. wmiataacze (ang. scavengers) amoniaku (benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu). Jeszcze silniejszy efekt uzyskano w przypadku zastosowania terapii skojarzonej. Ma to szczególne znaczenie w ciągu pierwszych godzin epizodu dekompensacji, aby ograniczyć możliwość wystąpienia potencjalnych komplikacji. Należy tu zaznaczyć, że w grupie leczenia skojarzonego wyjściowe stężenia amoniaku były wyższe niż w dwóch pozostałych grupach i bliższe zakresowi stężeń powiązanemu z występowaniem nieodwracalnych deficytów neurologicznych przy długotrwałej ekspozycji. Z tego powodu wysoka redukcja poziomu amoniaku w tej grupie może być bardziej istotna klinicznie. Czas do osiągnięcia 50% redukcji stężenia amoniaku był krótszy w grupach pacjentów leczonych kwasem kargluminowym w monoterapii lub w skojarzeniu niż w grupie tzw. wmiataaczy amoniaku w monoterapii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Stężenie amoniaku w osoczu podczas epizodów dekompensacji (badanie Chakrapani 2018)

| Punkt końcowy | Kwas kargluminowy w monoterapii | Benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu | Leczenie skojarzone |
|--|---------------------------------|--|---------------------|
| Mediana wyjściowego stężenia amoniaku (µmol/l) | 199 | 122 | 271 |
| Mediana stężenia amoniaku po 72 h (µmol/l) | 65 | 84 | 53 |
| Średnia redukcja stężenia amoniaku w ciągu 72 h (%) | -66 | -16 | -76 |
| Czas do uzyskania 50% redukcji stężenia amoniaku (h) | 18,2 | 19,7 | 18,0 |

Przed rozpoczęciem leczenia prawie wszystkie epizody dekompensacji były związane z objawami neurologicznymi (86% epizodów leczonych kwasem kargluminowym, 92% epizodów leczonych benzoesanem sodu i/lub fenylomaślanem sodu i 100% epizodów leczonych terapią skojarzoną). Pod koniec badania normalny stan neurologiczny raportowano w przypadku 50% epizodów leczonych kwasem kargluminowym, 36% epizodów leczonych benzoesanem sodu i/lub fenylomaślanem sodu i 45% epizodów leczonych terapią skojarzoną.

W badaniu Chakrapani 2018 raportowano mniej zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie terapii skojarzonej (n=21) w porównaniu z grupą kwasu kargluminowego (n=61) oraz benzoesanu sodu i/lub fenylomaślanu sodu (n=97). W badaniu odnotowano trzy śmiertelne zdarzenia niepożądane w grupie kwasu kargluminowego, 13 śmiertelnych zdarzeń niepożądanych w grupie benzoesanu sodu i/lub fenylomaślanu sodu oraz sześć śmiertelnych zdarzeń niepożądanych w grupie leczenia skojarzonego.

Tabela 9. Liczba zdarzeń niepożądanych (badanie Chakrapani 2018)

| Punkt końcowy | Kwas kargluminowy w monoterapii N = 38 | Benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu N = 33 | Leczenie skojarzone N = 27 |
|--|---|--|-------------------------------|
| Zdarzenia niepożądane łącznie | 61 | 97 | 21 |
| TEAEs łącznie | 54 | 85 | 18 |
| TEAEs związane z zastosowanym lekiem* | 18 | 1 | 6 |
| Ciężkie TEAEs | 13 | 31 | 7 |
| Ciężkie TEAEs związane z zastosowanym lekiem* | 5 | 0 | 1 |
| TEAEs skutkujące zgonem | 3 | 13 | 6 |
| TEAEs raportowane w przypadku ≥10% epizodów, n epizodów | | | |
| Koagulopatia | 1** | 5 | 0 |
| Małopłytkowość | 2** | 7 | 1 |
| Hiperglikemia | 1 | 5 | 1 |
| Hipokalcemia | 1** | 4 | 0 |
| Hipokaliemia | 1 | 6 | 0 |
| Niewydolność oddechowa | 0 | 4 | 0 |

n – liczba zdarzeń niepożądanych

N – liczba epizodów ogółem

TEAEs – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events)

*Zależność od leczenia w grupie terapii skojarzonej odnosi się wyłącznie do kwasu kargluminowego, a nie do leków obniżających poziom amoniaku we krwi

**Uznane za związane z leczeniem u jednego pacjenta

6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Carbaglu

Nie odnotowano działań niepożądanych dla kwasu kargluminowego w kwasicy organicznej, które występują z częstością bardzo często lub często. Do działań niepożądanych występujących niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) należą: bradykardia, biegunka, wymioty, gorączka, a do działań o nieznanej częstości występowania należy wysypka.

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Carbaglu

Monitorowanie leczenia

Stężenia amoniaku i aminokwasów w osoczu powinny być utrzymywane w granicach normy. Z uwagi na niewielką liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa kwasu kargluminowego, zalecana jest systematyczna kontrola czynności wątroby, nerek i serca oraz badanie parametrów hematologicznych.

Zalecenia dietetyczne

W przypadku złej tolerancji białka może być wskazane ograniczenie jego podaży oraz suplementacja argininy.

WHO

W bazie VigiBase najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dla leku Carbaglu były: urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (25) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (23). Szczegóły przeszukiwania bazy VigiBase przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Carbaglu wg WHO

| Działanie niepożądane leku | Całkowita liczba działań niepożądanych |
|--|--|
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | 25 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 23 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 19 |
| Zakażenia i zarażenia | 18 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 17 |
| Badania | 12 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 12 |
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 8 |
| Zaburzenia serca | 6 |
| Chirurgiczne i medyczne zabiegi | 6 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 4 |
| Kwestie związane z produktem | 3 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 2 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 2 |
| Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej | 1 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 1 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 1 |
| Zaburzenia naczyń | 1 |
| Zaburzenia psychiczne | 1 |

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/>, dostęp 14.11.2018 r.

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Carbaglu na stronach URPL.

EMA

W wydanej 19 listopada 2015 r. ocenie raportu bezpieczeństwa leku Carbaglu zdecydowano o wyraźnym zaznaczeniu w ulotce dla pacjenta i w ChPL informacji, że produkt jest przeznaczony wyłącznie do stosowania doustnego z uwagi na możliwość złej interpretacji wzmianki o podaniu przy użyciu strzykawki.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Carbaglu na stronach FDA.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia (acyduria propionowa) jest szersze niż wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Carbaglu. Lek Carbaglu jest zarejestrowany w leczeniu hiperamonemii spowodowanej m.in. kwasimą propionową. Należy jednak zauważyć, że zdaniem eksperta klinicznego, prof. Janusza Książka, Prezesa Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywności Klinicznego Dzieci, w przebiegu kwasicy propionowej zawsze występuje hiperamonemia, chociaż jej natężenie zależy od stopnia ciężkości choroby. Redukcja podwyższonego stężenia amoniaku (szczególnie przewlekłego) zdaniem eksperta powinna stanowić element leczenia. Tym samym można przyjąć, iż ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Carbaglu we wskazaniu zarejestrowanym odnosi się również do wskazania rozważanego w niniejszym raporcie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii produktem leczniczym Carbaglu wydana m.in. we wskazaniu „hiperamonemia spowodowana kwasimą propionową” została oceniona pozytywnie przez Europejską Agencję Leków (EMA). Ocenę EMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania terapii lekiem Carbaglu u pacjentów z pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej oraz kwasimą izowalerianową, metylomalonową i propionową

| Korzyści | Ryzyko | Relacja korzyści do ryzyka stosowania |
|---|---|---|
| U pacjentów z niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej poziom amoniaku po terapii z zastosowaniem Carbaglu powrócił do normy. Pacjenci leczenia Carbaglu mogą pozostać w stanie stabilnym bez potrzeby wprowadzania ograniczeń w diecie lub stosowania innych leków. | Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku Carbaglu (obserwowanym u 1-10 na 100 pacjentów) jest zwiększone pocenie się. Pełen wykaz działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania leku znajduje się w ulotce dla pacjenta. | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) Europejskiej Agencji Leków uznał, że produkt leczniczy Carbaglu był skuteczny w redukcji stężenia amoniaku we krwi do normalnych poziomów i zdecydował, że korzyści związane ze stosowaniem leku Carbaglu są większe niż ryzyko z nim związane. Komitet zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu Carbaglu do obrotu. |
| U pacjentów z acydurią izowalerianową, metylomalonową i propionową preparat Carbaglu również powodował obniżenie poziomu amoniaku we krwi średnio po 5,5 dniach. | Preparat Carbaglu nie powinien być stosowany u osób z nadwrażliwością (uczulonych) na kwas kargluminowy lub jakiegokolwiek składnik preparatu. Preparatu Carbaglu nie można stosować u kobiet karmiących piersią. | |

Ekspert kliniczny prof. Janusza Książka zapytany o relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Carbaglu wskazał na *brak znanych czynników ryzyka stosowania leku*.

8. Konkurencyjność cenowa

Ze względu na brak innych stosowanych w praktyce klinicznej i zalecanych przez wytyczne kliniczne nierfundowanych substancji wychwytyjących azot stosowanych w leczeniu objawowej hiperamonemii uznano, iż komparatorem dla leku Carbaglu jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC; ang. best supportive care). Zrezygnowano z przedstawiania kosztów terapii BSC ponieważ obejmuje ona terapie, które stosuje się również w przypadku stosowania kwasu kargluminowego.

Trzymiesięczna terapia wg informacji zawartych we wniosku MZ obejmuje podanie 540 tabletek po 200 mg w ciągu 3 miesięcy terapii. Należy jednak zaznaczyć, że w rzeczywistości o dawce leku decyduje lekarz m.in. na podstawie masy ciała pacjenta. Zgodnie z ChPL dla leku Carbaglu początkowa dawka dobowe leku w przypadku hiperamonemii u pacjentów z PA powinna wynosić 100 mg/kg mc., w razie potrzeby do 250 mg/kg mc., a następnie dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby utrzymać prawidłowe stężenie amoniaku w osoczu. Dawkowanie w terapii przewlekłej określono dla pacjentów z innym wskazaniem (niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej) na 10-100 mg/kg mc. Zgodnie z danymi WHO DDD kwasu kargluminowego wynosi 200 mg, natomiast dawka dobowe oszacowana na podstawie zlecenia MZ jest wyższa i wynosi 1200 mg leku.

Koszt 3-miesięcznej terapii 1 pacjenta lekiem Carbaglu dla płatnika publicznego, obliczony wg ceny podanej we wniosku MZ, wyniesie około [REDACTED].

W tabeli poniżej przedstawiono łączne koszty terapii Carbaglu.

Tabela 12. Dane kosztowe terapii lekiem Carbaglu / 1 pacjenta

| Dane kosztowe* | Carbaglu (kwas kargluminowy) / 1 pacjenta |
|---|---|
| Koszt miesięcznej terapii brutto [zł] | [REDACTED] |
| Koszt 3-miesięcznej terapii brutto [zł] | [REDACTED] |
| Koszt rocznej terapii brutto [zł] | [REDACTED] |

*obliczone wg ceny netto z wniosku MZ

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczba pacjentów z PA w Polsce wskazana przez eksperta klinicznego prof. J. Książyka, ankietowanego przez analityków Agencji w ramach raportu OT.4311.18.2018_L-Carnitine_Crystalline, wynosi 10 osób.

Trzymiesięczna terapia wg informacji zawartych we wniosku MZ obejmuje podanie 540 tabletek 200 mg w ciągu 3 miesięcy terapii. Należy jednak zaznaczyć, że w rzeczywistości dawkowanie leków u poszczególnych pacjentów będzie się różnić (patrz rozdz.8) i przyjęcie dawkowania na podstawie zlecenia MZ stanowi poważne ograniczenie analizy. Brak jest jednak danych pozwalających na oszacowanie rzeczywistego dawkowania leku Carbaglu. Koszt brutto terapii lekiem Carbaglu obliczono wg ceny podanej we wniosku MZ.

Roczny koszt leczenia populacji docelowej lekiem Carbaglu oszacowano na [REDACTED] przy założeniu, że pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy,

Tabela 13. Wpływ na budżet płatnika publicznego kosztów terapii lekiem Carbaglu

| Koszty | Carbaglu (kwas kargluminowy) |
|--|------------------------------|
| Koszt rocznej terapii populacji docelowej [zł] | [REDACTED] |

*zgodnie z wnioskiem MZ

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net/>,
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- www.english.prescrire.org,
- <http://kce.fgov.be>,
- www.guideline.gov
- <http://www.nzgg.org.nz>,
- <http://www.sign.ac.uk>,
- www.tripdatabase.com,
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>,
- www.guideline.gov.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.11.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji według wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Zakres tematyczny | Rekomendowane interwencje |
|-----------------------------------|---|--|
| Baumgartner 2014 (międzynarodowe) | Propozycja wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia acydurii metylomalonowej i propionowej | <p>Wytyczne zalecają zastosowanie karbamylglutaminianu w przypadku ostrej hiperamonemii oraz rozważenie podania karbamylglutaminianu w przypadku objawowej hiperamonemii.</p> <p>Wstępną terapią pierwszego rzutu u pacjentów z objawową hiperamonemią ze zdiagnozowaną PA jest (siła rekomendacji C-D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku zwiększonego poziomu amoniaku we krwi powyżej górnej granicy normy: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaprzestanie przyjmowania protein, ○ podanie dożylnie glukozy w odpowiedniej dawce, ○ zwiększenie dawkowania karnityny do 200 mg/kg/d, ○ monitorowanie poziomu amoniaku we krwi co 3 godziny; • gdy poziom amoniaku we krwi wynosi od 100 do 250 $\mu\text{mol/l}$ (u noworodków od 150 do 250 $\mu\text{mol/l}$) zalecenia jak powyżej oraz: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozpoczęcie leczenia benzoesanem sodu, ○ rozważenie karbamylglutaminianu; • gdy poziom amoniaku we krwi wynosi od 250 do 500 $\mu\text{mol/l}$ zalecenia jak powyżej oraz: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozważenie pozaustrojowej detoksykacji w zależności od wieku i historii pacjenta; • u pacjentów z wyższymi poziomami amoniaku we krwi zalecenia jak powyżej. <p>Hiperamonemia jest jednym z najcięższych, zagrażających życiu zdarzeń w PA. Leczenie doraźne zależy od tego czy znana jest przyczyna hiperamonemii. Rozpoczęcia detoksyfikacji amoniaku nie można opóźniać. W przypadku wystąpienia ostrej hiperamonemii należy przerwać przyjmowanie protein i podać: glukozę, L-karnitynę, hydroksykobalaminę, biotyłę, benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, L-argininę, N-karbamylglutaminian (siła rekomendacji C-D).</p> <p>W długoterminowym leczeniu farmakologicznym PA należy uwzględnić stosowanie: L-karnityny; doustnych antybiotyków w sposób ciągły lub przerywany w celu kontroli ilości bakterii jelitowych wytwarzających kwas propionowy; hydroksykobalamii; hormonu wzrostu; benzoesanu sodu w leczeniu przewlekłej hiperamonemii (siła rekomendacji C-D).</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy deklarują brak konfliktu interesów, ale ujawniają, że M.R. Baumgartner otrzymał wsparcie finansowe za uczestnictwo w posiedzeniu komitetu sterującego E-IMD od Orphan Europe i otrzymał dotację od Milupy i SHS na podróż w celu opracowania narzędzia oceny jakości życia dla pacjentów z chorobami metabolicznymi.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom A: jeżeli dowody 1 poziomu zostały odnalezione, • poziom B: jeżeli dowody 2 poziomu zostały odnalezione, • poziom C: jeżeli dowody 3 poziomu zostały odnalezione, • poziom D: jeżeli dowody 4 poziomu zostały odnalezione. <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom 1++: wysokiej jakości metaanaliza, przeglądy systematyczne badań randomizowanych, badanie randomizowanie z bardzo niskim ryzykiem błędu, • poziom 1+: dobrze przeprowadzona metaanaliza, przeglądy systematyczne badań randomizowanych, badania randomizowane z niewielkim ryzykiem błędu. • poziom 2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań z grupą kontrolną, badań kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu oraz wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowo – skutkowego, • poziom 2+: dobrze prowadzone badania kohortowe bądź z grupą kontrolną, z niskim prawdopodobieństwem błędu i średnim prawdopodobieństwem związku przyczynowo – skutkowego, • poziom 3: badania nieanalityczne, np. opis przypadków, serie przypadków, • poziom 4: opinie ekspertów. |
| NIH 2012 (USA) | Wytyczne dotyczące początkowej, intensywnej terapii PA | <p>Wytyczne zalecają podanie N-karbamylglutaminianu w monoterapii lub w skojarzeniu z benzoesanem sodu/fenyllooctanem sodu u pacjentów z hiperamonemią i niezdiagnozowaną PA. U pacjentów z potwierdzoną PA i hiperamonemią N-karbamylglutaminian jest jedną z terapii z wyboru.</p> <p>Zalecenia farmakologiczne dotyczące przyspieszenia leczenia pacjenta z potwierdzoną lub niezdiagnozowaną PA oraz z ciężką dekomensacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontynuowanie odwracania katabolizmu za pomocą co najmniej 10% roztworu zawierającego dekstrozę i ewentualnie intralipidów, aby dążyć do maksymalnego poboru energii, odpowiedniego dla wieku i masy ciała, |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Zakres tematyczny | Rekomendowane interwencje |
|-----------------------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • rozważenie podania insuliny (0,01 jednostek/kg/godz.), • rozważenie hemodializy/hemofiltracji, • u niezdiagnozowanych pacjentów z hiperamonemią należy rozważyć podanie benzoesu sodu/ fenylooctanu sodu (w tych samych dawkach co w zaburzeniach cyklu mocznikowego) i/lub N-karbamyloglutaminianu. Podawanie benzoesu sodu/ fenylooctanu sodu można przerwać w przypadku potwierdzenia diagnozy PA. U pacjentów z potwierdzonym PA, N-karbamyloglutaminianu może być stosowany w leczeniu hiperamonemii lub w okresie oczekiwania na hemodializę, • należy podać dożylny bolus karnityny w dawce 100 mg/kg/dawkę 3-4 razy dziennie (300-400 mg/kg/dobę), • białko powinno zostać przywrócone tak wcześnie, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 24-36 godzin od rozpoczęcia terapii. <p>W ostrej fazie u pacjentów niezdiagnozowanych z hiperamonemią, możliwe są zaburzenia cyklu mocznikowego. W takich przypadkach użyteczne jest rozpoczęcie stosowania leków wychwytyjących azot: dożylnych benzoesu sodu / fenylooctanu sodu lub doustnego N-karbamyloglutaminianu (Carbaglu) w ramach leczenia początkowego. Jednakże istnieją teoretyczne obawy dotyczące stosowania benzoesu sodu i fenylooctanu sodu w PA. Stosowanie leków wychwytyjących azot (szczególnie fenylooctanu) należy przerwać w przypadku postawienia diagnozy PA u pacjentów z ostrą hiperamonemią; hemodializa/filtracja i N-karbamyloglutaminian są terapiami z wyboru.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Brak informacji o jakości dowodów i sile rekomendacji.</i></p> |
| Reid Sutton 2012 (Międzynarodowe) | Konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia PA | <p>Wytyczne wskazują, że Carbaglu (kwas kargluminowy) może być przydatny w leczeniu ostrej hiperamonemii oraz iż trwające badania wskazują na użyteczność Carbaglu w przewlekłej hiperamonemii związanej z PA</p> <p>Rekomendacje dotyczące terapii farmakologicznej PA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • suplementacja karnityny <ul style="list-style-type: none"> ○ 200–300 mg L-karnityny na kg masy ciała na dzień w 2-3 podzielonych dawkach, ○ w ostrej hiperamonemii i nawracających dekomensacjach metabolicznych, dawki z górnego zalecanego zakresu mogą być bardziej pomocne; • suplementacja biotyny <ul style="list-style-type: none"> ○ można rozważyć podawanie 5 mg biotyny na dobę, ○ w przypadku braku zmniejszenia stężenia propionylkarnityny w osoczu należy przerwać podawanie biotyny; • leki wspomagające perystaltykę <ul style="list-style-type: none"> ○ codzienne stosowanie leków wspomagających perystaltykę w dawkach zależnych od wieku i masy ciała; • terapia bakteriobójcza <ul style="list-style-type: none"> ○ metronidazol 10-20 mg/kg/dzień w 3 podzielonych dawkach może być rozważony u osób opornych na inne standardowe terapie; • benzoesan sodu <ul style="list-style-type: none"> ○ nie ma dowodów na poparcie roli benzoesu w leczeniu ostrej i przewlekłej hiperamonemii, ○ w trudnej do kontrolowania przewlekłej hiperamonemii można rozważyć dawkę 250 mg/kg na dobę (podobną do tej stosowanej w zaburzeniach cyklu moczni kowego) w 3 podzielonych dawkach. Fenylooctan i koniugaty glicerol-fenylooctan nie zostały ocenione w PA. • Carbaglu (kwas kargluminowy) <ul style="list-style-type: none"> ○ istnieją dowody, że Carbaglu może być przydatny w leczeniu ostrej hiperamonemii, ale brak jest dowodów na stosowanie leku w przewlekłej hiperamonemii, jednakże trwające badania wskazują na użyteczność Carbaglu w przewlekłej hiperamonemii związanej z PA; • hormon wzrostu <ul style="list-style-type: none"> ○ niski poziom hormonu wzrostu/IGF1 powinien skłaniać do starannej oceny parametrów żywieniowych; w przypadku gdy parametry te są normalne, należy rozważyć leczenie hormonem wzrostu. <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: środki niekomercyjne, granty udzielone przez Novo Nordisk Health Care AG.</i></p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Zakres tematyczny | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|--|
| | | <i>Brak informacji o jakości dowodów i sile rekomendacji.</i> |
| EMID 2014 (Europa) | Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia PA | <p>Wytyczne nie wskazują na możliwość stosowania Carbaglu w hiperamonemii w przebiegu PA.</p> <p><u>Leczenie ostrej fazy choroby</u></p> <p>W łagodnej chorobie i bez objawów żołądkowo-jelitowych właściwe jest stosowanie żywienia awaryjnego (ang. emergency) w domu (siła rekomendacji: D).</p> <p>Nietolerancja lub odmowa przyjmowania żywienia awaryjnego powoduje konieczność hospitalizacji w celu zastosowanie terapii dożylniej. W trakcie hospitalizacji należy podawać dożylnie płyny zawierające glukozę. Insulina może być podawana w celu promowania anabolizmu. Należy wcześniej rozpocząć podawanie emulsji lipidowej w celu dostarczenia dodatkowych kalorii. W momencie poprawy zaburzeń metabolicznych i klinicznych, należy szybko przywrócić podawanie białka. Żywienie dojelitowe należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe (siła rekomendacji: D).</p> <p>U osób z ciężką dekomensacją może być konieczna detoksykacja pozaustrojowa (siła rekomendacji: D).</p> <p><u>Leczenie długoterminowe</u></p> <p>Najczęściej stosowaną terapią medyczną, poza dietą, w długookresowej terapii PA są L-karnityna, antybiotyki i witamina B12 (siła rekomendacji: C).</p> <p>Benzoesan sodu jest stosowany w leczeniu przewlekłej hiperamonemii u pacjentów z PA (siła rekomendacji: C).</p> <p>Zalecenia dietetyczne w PA mają na celu uzyskanie stabilności metabolicznej i prawidłowy wzrost. Opierają się na odpowiednim zaopatrzeniu w energię w połączeniu z unikaniem przedłużonego okresu głodu i zmniejszonego przyjmowania aminokwasów prekursorowych (siła rekomendacji: D).</p> <p>Transplantacja wątroby i/lub nerek była stosowana jako alternatywna terapia do terapii konwencjonalnej u pacjentów z PA. Transplantacja powinna być rozważona u pacjentów z częstymi dekomensacjami metabolicznymi, w przypadku których stan kliniczny jest trudny do ustabilizowania. Transplantacja tylko częściowo koryguje defekt enzymatyczny; powikłania neurologiczne i nerek mogą nadal występować (siła rekomendacji: C).</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>poziom A: co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT, lub RCT sklasyfikowanych jako 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub dowody składające się głównie z badań sklasyfikowanych jako 1+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej, wskazujących na ogólną spójność wyników.</i> • <i>poziom B: dowody składające się z badań ocenionych jako 2++, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wskazujących na ogólną spójność wyników; lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jak 1++ lub 1+.</i> • <i>poziom C: dowody składające się z badań ocenionych jako 2++, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wskazujących na ogólną spójność wyników; lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jak 2++.</i> • <i>poziom D: dowody z poziomu 3 i 4; lub dowody ekstrapolowanych z badań ocenionych na 2+.</i> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>poziom 1++: wysokiej jakości metaanaliza, przeglądy systematyczne badań randomizowanych, badanie randomizowane z bardzo niskim ryzykiem błędu,</i> • <i>poziom 1+: dobrze przeprowadzona metaanaliza, przeglądy systematyczne badań randomizowanych, badania randomizowane z niewielkim ryzykiem błędu.</i> • <i>poziom 2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań z grupą kontrolną, badań kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu oraz wysokie prawdopodobieństwo związku przyczynowo – skutkowego,</i> • <i>poziom 2+: dobrze prowadzone badania kohortowe bądź z grupą kontrolną, z niskim prawdopodobieństwem błędu i średnim prawdopodobieństwem związku przyczynowo – skutkowego,</i> • <i>poziom 3: badania nieanalityczne, np. opis przypadków, serii przypadków,</i> • <i>poziom 4: opinie ekspertów.</i> |

PA – acyduria propionowa (ang. propionic academia); NIH – National Institutes of Health ; EMID – European registry and network for Intoxication type Metabolic Disease, IGF1 – insulinopodobny czynnik wzrostu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje prezentujące wytyczne leczenia acydurii propionowej. W niektórych wytycznych zamiast nazwy kwas kargluminowy stosowana była nazwa karbamyloglutaminian lub N-karbamyloglutaminian. Stosowane nazwy są synonimami.

Wytyczne wskazują, iż hiperamonemia jest jednym z najcięższych, zagrażających życiu zdarzeń występujących w przebiegu PA oraz iż detoksyfikacji amoniaku nie można opóźniać. W leczeniu ostrej hiperamonemii zalecane są leki wychwytyjące azot, w tym: benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, fenylloctan sodu i kwas kargluminowy (czasem wymagane stosowanie kilku leków jednocześnie). Jednakże wytyczne NIH z 2012 roku wskazują, iż w przypadku potwierdzenia rozpoznania PA można przerwać stosowanie benzoesu sodu/fenylomaślanu sodu a terapią z wyboru jest kwas kargluminowy i hemodializa/filtracja. Ponadto wytyczne Reid Sutton 2012 wskazują, iż nie ma dowodów na poparcie roli benzoesu sodu w leczeniu ostrej hiperamonemii, natomiast istnieją dowody wskazujące na przydatność kwasu kargluminowego.

W wytycznych Baumgartner 2014 wskazano, że u pacjentów ze zdiagnozowaną PA oraz z objawową hiperamonemią, gdy poziom amoniaku we krwi wynosi od 100 do 250 $\mu\text{mol/l}$ (u noworodków od 150 do 250 $\mu\text{mol/l}$), zaleca się rozpoczęcie leczenia benzoesanem sodu oraz rozważenie leczenia kwasem kargluminowym.

W 3 z 4 odnalezionych publikacji odniesiono się do leczenia długoterminowego hiperamonemii w przebiegu PA. W publikacji Baumgartner 2014 oraz w wytycznych EMID wskazano, iż zalecanym lekiem jest benzoesan sodu. Natomiast w publikacji Reid Sutton 2012 podano, iż nie ma dowodów na poparcie roli benzoesu sodu w leczeniu przewlekłej hiperamonemii, jednakże można rozważyć jego stosowanie w przypadkach trudnych do kontrolowania. Ponadto zaznaczono, iż brak jest dowodów na stosowanie kwasu kargluminowego w przewlekłej hiperamonemii, jednakże trwające badania wskazują na jego użyteczność w leczeniu przewlekłej hiperamonemii związanej z PA. W tym samym dokumencie podano również, iż fenylomaślan i koniugaty glicerol-fenylomaślan nie zostały ocenione w leczeniu hiperamonemii w przebiegu PA.

Z odnalezionych wytycznych wynika, iż lekami zalecanymi w leczeniu objawowej hiperamonemii, w tym przewlekłej hiperamonemii, u pacjentów ze zdiagnozowaną PA są benzoesan sodu oraz kwas kargluminowy.

Profesor Książyk, do którego zwrócono się z prośbą o opinię wskazał, iż w przypadku acydurii propionowej obecnie stosuje się dietę eliminacyjną oraz benzoesan sodu. Powyższa terapia zdaniem eksperta jest również terapią najczęściej stosowaną i najskuteczniejszą. Ponadto Profesor Książyk wskazał, iż technologią rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w analizowanym wskazaniu jest dieta eliminacyjna oraz Carbaglu zamiast benzoesu sodu. Ekspert wskazał, iż benzoesan sodu stosuje się dożylnie w przypadku hospitalizacji pacjenta oraz doustnie w przypadku stosowania leku w domu. Produkt do stosowania w domu jest 10% roztworem, wytwarzanym w aptece na receptę. Zgodnie z Rejestrem surowców farmaceutycznych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie decyzji Prezesa URPL² benzoesan sodu jest surowcem farmaceutycznych refundowanym w recepturze. Zgodnie z art. 6 ust 5. Ustawy o refundacji leki recepturowe przygotowane z surowców farmaceutycznych (...), są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową (...). Tym samym biorąc pod uwagę, iż lek Carbaglu ma być finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, czyli przy założeniu że wyczerpano u świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, benzoesan sodu nie może stanowić komparatora.

Ze względu na powyższe w ramach niniejszej analizy jako komparator dla kwasu kargluminowego (Carbaglu) w leczeniu hiperamonemii przyjęto placebo (brak aktywnego leczenia). W rzeczywistości pacjenci z PA będą przyjmować najlepsze leczenie wspomagające (BSC; ang. best supportive care) obejmujące terapie, które stosuje się również u pacjentów leczonych kwasem kargluminowym.

² <https://sf.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>

11. Piśmiennictwo

Do uzupełnienia przez analityków

Badania pierwotne i wtórne

- Burlina 2016
Burlina A, Cazzorla C, Zanonato E, Viggiano E, Fasan I, Polo G. Clinical experience with N-carbamylglutamate in a single-centre cohort of patients with propionic and methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Jul 13;8:34-40.
- Chakrapani 2018
Chakrapani A, Valayannopoulos V, Segarra NG, Del Toro M, Donati MA, García-Cazorla A, González MJ, Plisson C, Giordano V. Effect of carglumic acid with or without ammonia scavengers on hyperammonaemia in acute decompensation episodes of organic acidurias. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Jun 20;13(1):97.
- Valayannopoulos 2016
Valayannopoulos V, Baruteau J, Delgado MB, Cano A, Couce ML, Del Toro M, Donati MA, Garcia-Cazorla A, Gil-Ortega D, Gomez-de Quero P, Guffon N, Hofstede FC, Kalkan-Ucar S, Coker M, Lama-More R, Martinez-Pardo Casanova M, Molina A, Pichard S, Papadia F, Rosello P, Plisson C, Le Mouhaer J, Chakrapani A. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Mar 31;11:32.

Rekomendacje kliniczne

- Baumgartner 2014
Baumgartner MR., Hörster F., Dionisi-Vici C., Haliloglu G., Karall D., Chapman KA., Huemer M., Hochuli M., Assoun M., Ballhausen D., Burlina A., Fowler B., Grünert S.C., Grünewald S., Honzik T., Merinero B., Pérez-Cerdá C., Scholl-Bürgi S., Skovby F., Wijburg F., MacDonald A., Martinelli D., Sass JO., Valayannopoulos V., Chakrapani A.: Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Sep 2;9:130.
- EMID
European registry and network for Intoxication type Metabolic Disease. Methylmalonic and Propionic acidurias: Quick reference guide.
Źródło: http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2014/e-imd-20140716-085102-695/src/htm_fullText/en/MMA_PA%20guideline_Quick%20reference%20guide_201408.pdf [dostęp: 23.11.2018 r.]
- NIH 2012
Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, Ah Mew N, Franks J, Island E, Matern D, Pena L, Smith B, Sutton VR, Urv T, Venditti C, Chakrapani A.: Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012 Jan;105(1):16-25.
- Reid Sutton 2012
Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, Ah Mew N, Franks J, Island E, Matern D, Peña L, Smith B, Urv T, Venditti C, Chakarapani A.: Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012 Jan;105(1):26-33.

Pozostałe publikacje

- ChPL Carbaglu
Charakterystyka Produktu leczniczego Carbaglu
- EMA 2011
European Medicines Agency. EPAR summary for the public. Carbaglu. https://www.ema.europa.eu/documents/overview/carbaglu-epar-summary-public_en.pdf [dostęp 22.11.2018]
- Orpha.net
Strona internetowa: www.orpha.net [dostęp 15.11.2018 r.]
- OT.431.5.2016
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum we wskazaniach: Acyduria metylomalonowa – MMA Acyduria propionowa – PA Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.431.5.2016.
- OT.4311.18.2018
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. L–Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.18.2018.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 14.11.2018 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | „carglumic acid” [supplementary concept] | 11 |
| #2 | carglumi*[Title/Abstract] OR carglumic[Title/Abstract] | 31 |
| #3 | acid*[Title/Abstract] OR acid[Title/Abstract] | 1 592 011 |
| #4 | #2 AND #3 | 31 |
| #5 | carbaglu [Title/Abstract] | 6 |
| #6 | carbamył* [Title/Abstract] OR carbamył [Title/Abstract] | 4444 |
| #7 | glutamate* [Title/Abstract] OR glutamate [Title/Abstract] | 108 587 |
| #8 | #6 AND #7 | 191 |
| #9 | N-acetylglutamate [Title/Abstract] | 341 |
| #10 | carbamyłglutamate [Title/Abstract] | 78 |
| #11 | #1 OR #4 OR #5 OR #8 OR #9 OR #10 | 556 |
| #12 | “propionic acidemia”[Mesh] | 153 |
| #13 | “propionyl-CoA Carboxylase Deficiency”[Title/Abstract] | 37 |
| #14 | “ketotic hyperglycinemia”[Title/Abstract] | 111 |
| #15 | “ketotic Glycinemia”[Title/Abstract] | 0 |
| #16 | “PCC Deficiency” [Title/Abstract] | 10 |
| #17 | “hyperglycinemia with ketoacidosis”[Title/Abstract] | 0 |
| #18 | propionicacidemia*[Title/Abstract] | 12 |
| #19 | Propionicaciduria*[Title/Abstract] | 0 |
| #20 | PA[Title/Abstract] | 65 089 |
| #21 | propioni*[Title/Abstract] OR propionic[Title/Abstract] | 14 311 |
| #22 | acidemi*[Title/Abstract] OR acidemia[Title/Abstract] | 3309 |
| #23 | aciduri*[Title/Abstract] OR aciduria[Title/Abstract] | 3597 |
| #24 | #22 OR #23 | 6662 |
| #25 | #21 AND #24 | 627 |
| #26 | #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #25 | 65731 |
| #27 | #11 AND #26 | 26 |

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 14.11.2018 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|------------------------------------|-----------------|
| #1 | 'carglumic acid'/exp | 286 |
| #2 | „carglumic acid”:ti,ab | 70 |
| #3 | carglumi*:ti,ab OR carglumic:ti,ab | 70 |
| #4 | acid*:ti,ab OR acid:ti,ab | 2 146 359 |
| #5 | #3 AND #4 | 70 |
| #6 | carbaglu:ti,ab | 26 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #7 | carbamil*:ti,ab OR carbamil:ti,ab | 5072 |
| #8 | glutamate*:ti,ab OR glutamate:ti,ab | 126 584 |
| #9 | #7 AND #8 | 199 |
| #10 | N-acetylglutamate:ti,ab | 418 |
| #11 | carbamilglutamate:ti,ab | 102 |
| #12 | #1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 127 075 |
| #13 | 'propionic acidemia'/exp OR 'propionic aciduria'/exp | 792 |
| #14 | propionic aciduria:ab,kw,ti OR propionic aciduria:ab,kw,ti | 295 |
| #15 | Ketotic Glycinemia:ab,kw,ti | 2 |
| #16 | Hyperglycinemia With Ketoacidosis:ab,kw,ti | 14 |
| #17 | pa:ab,kw,ti | 98 291 |
| #18 | PCC Deficiency:ab,kw,ti | 431 |
| #19 | Propionicacidemia:ab,kw,ti | 14 |
| #20 | Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency:ab,kw,ti | 264 |
| #21 | Ketotic Hyperglycinemia:ab,kw,ti | 203 |
| #22 | Propionicaciduria:ab,kw,ti | 0 |
| #23 | Propionic Aciduria:ab,kw,ti | 295 |
| #24 | #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 | 99 895 |
| #25 | #12 AND #24 | 51 |

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 15.11.2018 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|-----------------------------------|-----------------|
| #1 | „carglumic acid” | 0 |
| #2 | carglumi* OR carglumic | 4 |
| #3 | acid* OR acid | 96 001 |
| #4 | #2 AND #3 | 4 |
| #5 | carbaglu | 2 |
| #6 | carbamil* OR carbamil | 55 |
| #7 | glutamate* OR glutamate | 2356 |
| #8 | #6 AND #7 | 2 |
| #9 | N-acetylglutamate:ti,ab,kw | 3 |
| #10 | carbamilglutamate:ti,ab,kw | 4 |
| #11 | #1 OR #4 OR #5 OR #8 OR #9 OR #10 | 9 |

12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii kwasem kargluminowym

