



INAR

A CERTARA COMPANY

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel/Fax. +48 12 263 60 38

www.inar.pl

**Analiza efektywności klinicznej dla
produktu leczniczego Carbaglu®
(kwas kargluminowy) w leczeniu
hiperamoniemii spowodowanej
kwasicą propionową, kwasicą
metylomalonową lub kwasicą
izowalerianową**

Kraków, luty 2022



SPIS TREŚCI

Spis Treści.....	2
Indeks skrótów.....	6
Streszczenie.....	8
1. Metodyka.....	15
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej.....	15
1.2. Pytanie kliniczne.....	16
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	17
1.4. Metody identyfikacji badań.....	19
1.5. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórných.....	19
1.6. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	20
1.7. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	21
1.8. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	23
1.9. Ocena jakości danych.....	23
1.9.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	23
1.9.2. Wiarygodność zewnętrzna.....	24
1.10. Analiza ilościowa.....	25
1.10.1. Parametry efektywności klinicznej.....	25
1.10.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych.....	25
1.10.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	25
1.11. Analiza dla badań nierandomizowanych.....	26
2. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	27
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	28
4. Analiza efektywności klinicznej kwasu kargluminowego w porównaniu z najlepszą terapią podtrzymującą w długotrwałym leczeniu kwasic organicznych.....	30
5. Analiza efektywności klinicznej kwasu kargluminowego w porównaniu z najlepszą terapią podtrzymującą w leczeniu ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej w przebiegu kwasic organicznych	45
6. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej kwasu kargluminowego w długotrwałym leczeniu kwasic organicznych na podstawie badań bez grupy kontrolnej.....	55
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	55
6.2. Skuteczność kliniczna.....	56
6.2.1. Populacja pacjentów z kwasicą propionową.....	56

6.2.1.1.	Epizody dekompensacji metabolicznej	56
6.2.1.2.	Spożycie białka oraz masa ciała	57
6.2.1.3.	Profil biochemiczny	57
6.2.2.	Populacja pacjentów z kwasicą metylomalonową	58
6.2.2.1.	Epizody dekompensacji metabolicznej	58
6.2.2.2.	Spożycie białka oraz masa ciała	59
6.2.2.3.	Profil biochemiczny	60
6.2.3.	Populacja ogółem	60
6.2.3.1.	Hospitalizacja	60
6.2.3.2.	Profil biochemiczny	61
6.3.	Bezpieczeństwo	62
7.	Dodatkowa analiza efektywności klinicznej kwasu kargluminowego w leczeniu ostrych epizodów dekompensacji w populacji pacjentów z kwasicami organicznymi na podstawie badań bez grupy kontrolnej	63
8.	Dodatkowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa kwasu kargluminowego na podstawie opisu pojedynczych przypadków oraz serii przypadków	71
8.1.	Populacja pacjentów długotrwale leczonych kwasem kargluminowym w przebiegu kwasicy organicznych	71
8.1.1.	Opis przypadku: <i>Tummo</i> 2018	71
8.1.2.	Opis serii przypadków: <i>Del Rizzo</i> 2015 oraz <i>Kyikim</i> 2018	73
8.2.	Populacja pacjentów z ostrymi epizodami dekompensacji metabolicznej w przebiegu kwasicy metylomalonowej, propionowej oraz izowalerianowej	76
8.2.1.	Poszczególne opisy przypadków	76
8.2.2.	Serie przypadków	92
9.	Dodatkowa analiza efektywności praktycznej	103
10.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	104
10.1.	Cel	104
10.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	104
10.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Carbaglu®	105
10.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPLW MiPB	106
11.	Wnioski końcowe	110
12.	Ograniczenia	113
13.	Dyskusja	114
13.1.	Wyszukiwanie	114
13.2.	Wybór komparatora	115
13.3.	Wiarygodność zewnętrzna	115
13.4.	Wiarygodność wewnętrzna	117
13.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	118
14.	Załączniki	119

14.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	119
14.2. Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna (kwas karbaminowy)	125
14.3. Charakterystyka wyjściowa poszczególnych pacjentów uwzględnionych w badaniu <i>Burlina 2016</i> ...	139
14.4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu <i>Kiykim 2021</i>	142
14.5. Liczba epizodów hiperamonemii oraz wyjściowy i końcowy poziom amoniaku u poszczególnych pacjentów w badaniu <i>Kiykim 2021</i>	145
14.6. Szczegółowe informacje na temat poziomu amoniaku i dawek wymiataczy amoniaku u poszczególnych pacjentów w badaniu <i>Kiykim 2021</i>	147
14.7. Szczegółowa charakterystyka interwencji: badanie <i>Valayannopoulos 2016</i>	149
14.8. Charakterystyka epizodów dekompensacji metabolicznej: badanie <i>Valayannopoulos 2016</i>	151
14.9. Charakterystyka epizodów dekompensacji metabolicznej: badanie <i>Chakrapani 2018</i>	152
14.10. Diagram wyszukiwania publikacji	154
14.11. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	155
14.11.1. Ocena wg <i>Cochrane Collaboration</i>	155
14.11.1. Ocena badań w skali NICE	156
15. Piśmiennictwo	159
16. Spis tabel	164
17. Spis wykresów	167

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Recordati Polska Sp. z o.o.	
WYKONAWCA	Institut Arcana a Certara Company	Ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Luty 2022	

[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW
Raport został sfinansowany przez firmę Recordati Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AG	Luka anionowa (ang. <i>anion gap</i>)
ALAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
BB	Zasady buforowe, suma wszystkich anionów buforowych we krwi pełnej, utlenowanej
BE	Nadmiar lub deficyt zasad, przy czym dla deficytu jest wartością ujemną
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
C3	Propionylokarnityny
C4DC	Metylmalonylokarnityny
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CK	Kinaza kreatynowa (ang. <i>creatine kinase</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HCO ₃	Aktualne stężenie wodorowęglanów
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IVA	Kwasica izowalerianowa (ang. <i>isovaleric aciduria</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>actate dehydrogenase</i>)

LDL	Lipoproteina o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
NBB	Normalne zasady buforowe, prawidłowy poziom anionów wszystkich zasad buforowych określanych przy pH =7,38 i pCO ₂ =40 mm Hg
NCG	Kwas kargluminowy (ang. <i>N-carbamylglutamate</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference; difference in means</i>)
MMA	Kwasica metylomalonowa (ang. <i>methylmalonic aciduria</i>)
msc.	miesiące
PA	Kwasica propionowa (ang. <i>propionic acidemia</i>)
pCO ₂	Ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla
pH	Ujemny logarytm ze stężenia jonów wodorowych
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
pO ₂	Ciśnienie parcjalne tlenu
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SeO ₂	Saturacja (wysycenie hemoglobiny tlenem)
SBE	Standardowy nadmiar zasad, określony przy stężeniu Hb=6 g/100ml
TCO ₂	Całkowita zawartość dwutlenku węgla w osoczu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-UMC	WHO Uppsala Monitoring Centre

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Carbaglu® (substancja czynna: kwas kargluminowy) stosowanego w leczeniu pacjentów, u których w przebiegu kwasic organicznych - acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej wystąpiła hiperamonemia.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Carbaglu® i rozpatrywana w analizie spełnia kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego oraz jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Bispertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Recordati Polska Sp. z o.o.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Carbaglu®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania kwasu kargluminowego w innych krajach europejskich i leków finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

Poszerzona ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC).

Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase (via OVID) i Cochrane Library. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Przeszukiwano również strony towarzystw naukowych zajmujących się daną tematyką. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.01.2021 r.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia, co najmniej w zakresie zdefiniowanej populacji i interwencji.

Należy mieć na uwadze, iż w przypadku przeprowadzania analizy HTA dla wskazania dotyczące choroby rzadkiej (ang. *orphan disease*) zakres danych dotyczących zarówno choroby, jak i ocenianej interwencji jest ograniczony.

Wyniki wyszukiwania dla kwasu kargluminowego w długoterminowym leczeniu hiperamonemii w przebiegu kwasic organicznych tj. propionowej, metylomalonowej, izowalerianowej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne, porównujące leczenie kwasem kargluminowym stosowanym w połączeniu z BSC (BSC, ang. *best supportive care*) ze standardową terapią (dieta ubogobiałkowa, karnityna, metronidazol, witamina B12, biotyna) u pacjentów z kwasicą propionową oraz kwasicą metylomalonową; badanie *Alfadhal 2021*. Zidentyfikowane badanie ocenia efektywność kliniczną kwasu kargluminowego w długoterminowym leczeniu pacjentów z kwasicą propionową oraz kwasicą metylomalonową. W przypadku dowodów naukowych dotyczących długoterminowego leczenia kwasem kargluminowym w populacji pacjentów z kwasicą propionową oraz metylomalonową odnaleziono również 2 badania kliniczne bez grupy kontrolnej: badanie *Burlina 2016* oraz badanie *Kyikim 2021*.

W procesie wyszukiwania odnaleziono również 3 prace: *Tummoło 2018*, *Kyikim 2018* oraz *Del Rizzo 2015* prezentujące wyniki długotrwałego leczenia pacjentów kwasem kargluminowym w przebiegu kwasic organicznych stanowiące opisy przypadków.

Wyniki wyszukiwania dla kwasu kargluminowego w leczeniu ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej w przebiegu kwasic organicznych tj. propionowej, metylomalonowej, izowalerianowej

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych zidentyfikowano jedno badanie porównujące efektywność kliniczną kwasu kargluminowego względem terapii podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*) w leczeniu ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej w przebiegu kwasic organicznych: retrospektywne badanie *Chakrapani 2018*.

Poza badaniem *Chakrapani 2018*, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania kwasu kargluminowego w monoterapii lub w skojarzeniu z wymiataczami amoniaku w porównaniu do samych wymiataczy amoniaku zidentyfikowano również jedno retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej: *Valayannopoulos 2016*.

W procesie wyszukiwania odnaleziono ponadto 11 prac (*Levrat 2008*, *Filippi 2009*, *Tuchman 2008*, *Soyucan 2010*, *de Miguel 2008*, *Lama More 2014*, *Gebhardt 2003*, *Yap 2016*, *Khan 2013*, *Kasapkara 2011* oraz *Kido 2020*) zawierających opisy pojedynczych przypadków oraz 8 prac (*Gebhardt 2005*, *Schwahn 2010*, *Janes 2008*, *Ah Mew 2010*, *Levesque 2011*, *Abacan 2013*, *Mohamed 2018*, *Brannerova 2017*) stanowiących opisy serii przypadków u pacjentów z kwasicami organicznymi (propionową, metylomalonową oraz izowalerianową).

Wyniki analizy głównej

Analiza efektywności klinicznej kwasu kargluminowego w porównaniu z najlepszą terapią podtrzymującą w długotrwałym leczeniu kwasic organicznych

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu kargluminowego stosowanego w połączeniu z BSC w porównaniu z BSC, na podstawie wyników badania *Alfadhal 2021* wykazała:

- Długotrwałe stosowanie kwasu kargluminowego w połączeniu z BSC istotnie statystycznie zmniejsza liczbę wizyt na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii w porównaniu z BSC u pacjentów z PA i MMA. Obliczona przez autorów przeglądu różnica średnich końcowych wynosi -6,45 (95% CI: -12,22; -0,68), co oznacza, iż liczba wizyt na ostrym dyżurze była 6,45 razy niższa w grupie leczonej NCG+BSC w porównaniu do grupy chorych leczonych BSC ($p=0,029$). Na podstawie analizy regresji Poissona przeprowadzonej przez autorów badania *Alfadhal 2021* wykazano, iż zastosowanie NCG+BSC pozwoliło na osiągnięcie 51% (RR=0,494 [95% CI: 0,290; 0,842]) redukcji liczby wizyt na ostrym dyżurze (ER) podczas 2-letniego okresu leczenia w porównaniu z BSC ($p=0,0095$);
- Liczba dni hospitalizacji była dużo niższa w grupie otrzymującej ocenianą interwencję (32,8 dni) w porównaniu do grupy kontrolnej (51,29 dni), nie uzyskano jednak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami;
- Istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano w przypadku poziomu glicyny ($p=0,047$) oraz wolnej karnityny ($p=0,0376$);
- Brak znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami w poziomach amoniaku w osoczu, w poziomie metioniny, leucyny, izoleucyny, waliny, treoniny oraz glutaminy w osoczu, całkowitej kreatyniny, kwasu metylomalonowego w moczu oraz kwasu hydroksypropionowego w moczu;

- Brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (NOG+BSC vs BSC) w przypadku czasu do pierwszej wizyty na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii;
- W przypadku spożycia białka, masy ciała, wzrostu oraz obwodu głowy również nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy analizowanymi grupami;
- Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania NOG+BSC vs BSC wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku przerwania leczenia [OR=8,00 (95% CI=0,87; 73,27)];
- W trakcie trwania badania nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- Jedynymi zareportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były alergia (u pacjenta z grupy BSC) oraz łagodne wymioty (u pacjenta z grupy NOG+BSC);
- Analizowane wyniki badań laboratoryjnych (poziom mocznika, glukozy, kreatyniny, kwasu moczowego, LDH, CK, AspAT, ALAT, LDL, HDL, trójglicerydów) były zbliżone pomiędzy grupą pacjentów, u których zastosowano leczenie NOG+BSC a grupą pacjentów poddanych leczeniu BSC podczas wszystkich wizyt;
- Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (NOG+BSC vs BSC) w odniesieniu do ciśnienie skurczowego i rozkurczowego krwi, częstości akcji serca oraz częstotliwości oddechów.

Analiza efektywności klinicznej kwasu kargluminowego w porównaniu z najlepszą terapią podtrzymującą w leczeniu ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej w przebiegu kwasic organicznych

Populację w badaniu *Chakrapani 2018* stanowili pacjenci z kwasicami organicznymi (propionową, metylomalonową oraz izowalerianową). W oparciu o wyniki z analizy *post-hoc* wykazano, iż stosowanie kwasu kargluminowego w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z BSC (wymiatacze amoniaku) było skuteczniejsze w porównaniu do zastosowania wyłącznie BSC w przypadku redukcji stężenia amoniaku w osoczu. Najwyższą redukcję poziomu amoniaku w osoczu odnotowano w przypadku zastosowania terapii skojarzonej. *Time to success* w 25% epizodów był najkrótszy w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (29 godzin). Mediana czasu do uzyskania 50% redukcji wyjściowego stężenia amoniaku w osoczu była nieznacznie krótsza w grupach pacjentów leczonych kwasem kargluminowym w monoterapii (18,2 godz.) lub w skojarzeniu (18 godz.) niż w grupie BSC (19,7 godz.).

W przypadku większości klinicznych objawów hiperamonemii odnotowano znaczne zmniejszenie częstości ich występowania w punkcie końcowym badania w porównaniu do wartości wyjściowej we wszystkich grupach terapeutycznych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia prowadzących do zgonu była wyższa w grupie BSC w porównaniu z grupą kwasu kargluminowego w monoterapii oraz z grupą terapii skojarzonej. Również częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (koagulopatia, małopłytkowość, hiperglikemia, hipokalcemia, hipokaliemia, niewydolność oddechowa) była najwyższa w grupie BSC (benzoesan sodu i/lub fenylomazjan sodu).

Ogółem w grupie kwasu kargluminowego u 17 (50,0%) pacjentów wystąpiło 61 zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 19 (50,0%) epizodów. W grupie BSC u 15 (68,2%) pacjentów odnotowano 97 zdarzeń niepożądanych podczas 19 (57,6%) epizodów. Natomiast w grupie otrzymującej terapię skojarzoną u 11 (40,7%) pacjentów zareportowano 21 zdarzeń niepożądanych podczas 11 (40,7%) epizodów. W grupie chorych otrzymujących BSC odnotowano największą liczbę TEAEs (n=85), ciężkich TEAEs (n=31), poważnych TEAEs (n=34), zgonów (n=14) oraz TEAEs prowadzących do zgonu (n=13).

Odnotowane zdarzenia niepożądane były bardziej związane z chorobą/stanem (np. dekomensacje metaboliczne) niż z toksycznością leku. W badaniu *Chakrapani 2018* zareportowano ogółem 22 śmiertelne zdarzenia niepożądane.

Dodatkowa analiza efektywności klinicznej kwasu kargluminowego na podstawie badań bez grupy kontrolnej

Na podstawie wyników badania *Burlina 2016* oraz badania *Kiykim 2021* można wnioskować, iż kwas kargluminowy stanowi skuteczną oraz bezpieczną terapię w długoterminowym leczeniu hiperamonemii u pacjentów z kwasicą propionową oraz metylomalonową.

Przeprowadzona, w oparciu o dane z badania *Burlina 2016*, analiza efektywności klinicznej dla kwasu kargluminowego, stosowanego w długotrwałym leczeniu pacjentów z kwasicą propionową wykazała, iż kwas kargluminowy w znaczący sposób przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania epizodów dekompensacji metabolicznej. U pacjentów z kwasicą propionową w ciągu roku przed rozpoczęciem ciągłego leczenia kwasem kargluminowym odnotowano ogółem 23 epizody dekompensacji metabolicznej, z czego u 1 pacjenta 4 zaistniałe epizody wymagały hospitalizacji. Natomiast wprowadzenie długoterminowej terapii kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień przyczyniło się do zmniejszenia liczby epizodów dekompensacji metabolicznej, do 9 epizodów ogółem, oraz zmniejszenia nasilenia kwasicy ketonowej. Ponadto, żaden z epizodów dekompensacji metabolicznej nie wymagał hospitalizacji.

Po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym u 3 z 4 pacjentów z kwasicą propionową nastąpił znamienny statystycznie spadek stężenia amoniaku w osoczu względem wartości sprzed leczenia.

Należy podkreślić, iż zastosowanie długoterminowego leczenia kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień w populacji pacjentów z kwasicą propionową przyczyniło się do wzrostu spożycia naturalnego białka o 20-50%. Dzięki temu u pacjentów odnotowano również przyrost masy ciała średnio o 1,5-6,5 kg względem wartości wyjściowych.

Długoterminowe stosowanie kwasu kargluminowego wpływa również na właściwą kontrolę poziomu amoniaku, a tym samym przyczynia się do poprawy apetytu oraz wzrostu spożycia naturalnego białka. U pacjentów zaobserwowano także poprawę w zakresie koncentracji uwagi, tolerancji wysiłku fizycznego oraz siły.

Przeprowadzona, na podstawie badania *Burlina 2016*, analiza efektywności klinicznej dla kwasu kargluminowego stosowanego w długoterminowym leczeniu pacjentów z kwasicą metylomalonową również wykazała, iż długotrwałe przyjmowanie kwasu kargluminowego wpływa na redukcję częstości występowania epizodów dekompensacji metabolicznej w tej populacji pacjentów. U pacjentów z kwasicą metylomalonową w ciągu roku przed rozpoczęciem ciągłego leczenia kwasem kargluminowym odnotowano ogółem 16 epizodów dekompensacji metabolicznej. U wszystkich pacjentów epizody dekompensacji metabolicznej wymagały hospitalizacji. Ogółem odnotowano 11 epizodów dekompensacji wymagających hospitalizacji. Natomiast wprowadzenie długoterminowej terapii kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień przyczyniło się do całkowitej redukcji liczby epizodów dekompensacji metabolicznej oraz zmniejszenia nasilenia kwasicy ketonowej. Po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym u 2 z 4 pacjentów nastąpił znamienny statystycznie spadek stężenia amoniaku w osoczu względem wartości sprzed leczenia.

Zastosowanie długoterminowego leczenia kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień w populacji pacjentów z kwasicą propionową przyczyniło się do wzrostu spożycia naturalnego białka o 20-50%. Dzięki temu u pacjentów odnotowano również przyrost masy ciała średnio o 1,5-6,5 kg względem wartości wyjściowych.

Autorzy badania *Burlina 2016* wskazują, iż właściwa kontrola poziomu amoniaku dzięki długoterminowemu stosowaniu kwasu kargluminowego, wpływa na poprawę apetytu u pacjentów z kwasicą propionową, a co za tym idzie przyczynia się do wzrostu spożycia naturalnego białka. U pacjentów zaobserwowano również poprawę w zakresie koncentracji uwagi, tolerancji wysiłku fizycznego oraz siły.

Natomiast w badaniu *Kiykim 2021* wykazano, iż w trakcie leczenia kwasem kargluminowym odnotowano istotne zmniejszenie poziomu amoniaku w osoczu ($p=0,021$). Ponadto po rozpoczęciu leczenia kwasem kargluminowym znacząco zmniejszyła się częstość hospitalizacji z powodu epizodów hiperamonemii ($p=0,013$), co również potwierdza skuteczność kwasu kargluminowego w długotrwałym leczeniu hiperamonemii u pacjentów z kwasicami organicznymi. Zastosowanie kwasu kargluminowego u pacjentów z kwasicą metylomalonową oraz kwasicą propionową przyczyniło się do istotnie statystycznego zmniejszenia poziomu amoniaku w osoczu podczas epizodów hiperamonemii wymagających hospitalizacji ($p=0,000$). Średnie

początkowe oraz końcowe poziomy amoniaku w czasie epizodów hiperamonemii wynosiły odpowiednio 142 $\mu\text{mol/L}$ oraz 42,739 $\mu\text{mol/L}$.

Leczenie kwasem kargluminowym było dobrze tolerowane przez pacjentów. Nie zaobserwowano wystąpienia widocznych zdarzeń niepożądanych.

W przypadku leczenia ostrych epizodów dekompenzacji metabolicznej (badanie Valayannopoulos 2016) terapia kwasem kargluminowym skutkowała szybkim obniżeniem średniego stężenia amoniaku w osoczu do wartości zbliżonych do poziomu normalizacji w populacji pacjentów z kwasicą propionową, metylomalonową oraz izowalerianową:

- w populacji z kwasicą propionową średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu w punkcie końcowym badania względem wartości wyjściowej wyniosła -307,3 $\mu\text{mol/L}$. Natomiast średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu względem wartości wyjściowej do osiągnięcia stężenia amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$ (normalizacja osoczowego stężenia amoniaku) wyniosła -310,5 $\mu\text{mol/L}$. Średni czas do osiągnięcia normalizacji poziomu amoniaku w osoczu wynosił 3 dni;
- w populacji pacjentów z kwasicą metylomalonową średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu w punkcie końcowym badania względem wartości wyjściowej wyniosła -229,2 $\mu\text{mol/L}$. Natomiast średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu względem wartości wyjściowej do osiągnięcia stężenia amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$ (normalizacja osoczowego stężenia amoniaku) wyniosła -233,1 $\mu\text{mol/L}$. Średni czas do osiągnięcia normalizacji poziomu amoniaku w osoczu wynosił 1,9 dni;
- w populacji pacjentów z kwasicą izowalerianową średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu w punkcie końcowym badania względem wartości wyjściowej wyniosła -614,3 $\mu\text{mol/L}$. Natomiast średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu względem wartości wyjściowej do osiągnięcia stężenia amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$ (normalizacja osoczowego stężenia amoniaku) wyniosła -299 $\mu\text{mol/L}$. Średni czas do osiągnięcia normalizacji poziomu amoniaku w osoczu wynosił 2,3 dni.

Ponadto analiza przeprowadzona w ogólnej populacji pacjentów wykazała poprawę w zakresie objawów choroby odnośnie stanu neurologicznego, psychiatrycznego, układu oddechowego oraz czynności wątroby, dzięki zastosowaniu kwasu kargluminowego.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa kwasu kargluminowego w ogólnej populacji pacjentów (kwasica propionowa, kwasica metylomalonowa, kwasica izowalerianowa) wskazała, iż podanie leku Carbaglu® było dobrze tolerowane.

Ogółem w trakcie trwania badania Valayannopoulos 2016 u 25 pacjentów odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, wyszczególnionych z podziałem na klasy układów i narządów (SOC), należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (15,8%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (14%), infekcje i infestacje (12,3%) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (12,3%). Śmiertelne zdarzenia niepożądane odnotowano u 7 pacjentów (12,3%). Przyczynami zgonów pacjentów były komplikacje, które wystąpiły podczas epizodów dekompenzacji: wstrząs kardiogeny, niewydolność wielonarządowa, zaburzenia metaboliczne oraz zatrzymanie oddychania. Wszystkie zgony, które wystąpiły w trakcie trwania badania zostały uznane przez badaczy za niemające związku z zastosowanym leczeniem kwasem kargluminowym, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego wystąpiły objawy neurologiczne przed podaniem ocenianego leku (słabe ssanie, hipotonia mięśniowa, letarg, senność).

Dodatkowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa kwasu kargluminowego na podstawie opisu pojedynczych przypadków oraz serii przypadków

W celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy) w niniejszej analizie przedstawiono dane pochodzące z opisu pojedynczych przypadków oraz serii przypadków.

W procesie wyszukiwania odnaleziono 3 prace: *Tummo* 2018, *Kyikim* 2018 oraz *Del Rizzo* 2015, w których przedstawiono wyniki długotrwałego leczenia pacjentów kwasem kargluminowym w przebiegu kwasicy organicznych. Na podstawie zidentyfikowanych prac wykazano, iż długoterminowe zastosowanie kwasu kargluminowego (6 lat w pracy *Tummo* 2018) było związane z redukcją poziomu amoniaku w osoczu oraz trwałą redukcją częstości występowania dekomensacji metabolicznych. W trakcie długotrwałego stosowania kwasu kargluminowego nie odnotowano wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych, jak również dowodów na wystąpienie progresji powikłań wielonarządowych. W pracy *Del Rizzo* 2015 rodzice raportowali ponadto poprawę w zakresie uwagi, aktywności szkolnej i apetytu oraz zmniejszoną potrzebę gastrostomii u włączonych pacjentów.

W przypadku zastosowania kwasu kargluminowego w leczeniu ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej zidentyfikowano 19 prac zawierających opisy pojedynczych przypadków (11 prac: *Levrat* 2008, *Filippi* 2009, *Tuchman* 2008, *Soyucan* 2010, *de Miguel* 2008, *Lama More* 2014, *Gebhardt* 2003, *Yap* 2016, *Khan* 2013, *Kasapkara* 2011, *Kido* 2020) lub opisy serii przypadków (8 prac: *Gebhardt* 2005, *Schwahn* 2010, *Jones* 2008, *Ah Mew* 2010, *Levesque* 2011, *Abacan* 2013, *Mohamad* 2018, *Brennerova* 2017).

W większości przedstawionych prac zastosowanie kwasu kargluminowego okazało się skuteczne w leczeniu hiperamonemii u pacjentów z kwasicą propionową, metylomalonową lub izowalerianową. Zastosowanie kwasu kargluminowego pozwala na szybką redukcję stężenia amoniaku w osoczu. Ponadto w wielu przypadkach zastosowanie kwasu kargluminowego pozwala na uniknięcie hemodializy bądź dializy otrzewnowej. Kwas kargluminowy posiada dobry profil bezpieczeństwa, łatwą drogę podania oraz jest lekiem o szybkim efekcie działania.

Podsumowując, zidentyfikowane opisy przypadków/serii przypadków wskazują na wysoką skuteczność kwasu kargluminowego w leczeniu ostrej hiperamonemii w przebiegu kwasicy propionowej, metylomalonowej, izowalerianowej, jak również potwierdzają skuteczność leku w długotrwałym leczeniu kwasicy propionowej oraz metylomalonowej.

Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Carbaglu® jest lekiem dobrze tolerowanym o dobrze zdefiniowanym profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w CHPL dla produktu leczniczego Carbaglu® nie stwierdzono bardzo częstego oraz częstego występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego. Do zdarzeń niepożądanych występujących niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) należą biegunka, wymioty, gorączka i bradykardia. Częstość występowania wysypki została określona jako nieznaną.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach internetowych URPLWMPB, MHRA oraz WHO-UMC nie zidentyfikowano żadnych informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Carbaglu®. Informacje takie zidentyfikowano na stronie FDA, która podaje dane, że najczęściej występującymi podczas terapii Carbaglu® zdarzeniami niepożądanymi są wymioty, bóle brzucha, gorączka, zapalenie migdałków, niedokrwistość, infekcja ucha, biegunka, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz ból głowy. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zidentyfikowanymi na stronie internetowej <http://www.vigibase.org> były zdarzenia należące do urazów, zatruc i powikłań proceduralnych oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Podsumowując, u pacjentów z kwasicami organicznymi zastosowanie preparatu Carbaglu® można uznać za bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane.

Wnioski

Hiperamonemia jest stanem zagrożenia życia. Leczenie hiperamonemii, obniżenie poziomu amoniaku do bezpiecznego poziomu, stanowi wyzwanie dla każdego klinicysty, a także jak podkreślają wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne, musi nastąpić jak najszybciej, aby zminimalizować ryzyko nieodwracalnych powikłań. Niestety, polscy pacjenci leczeni z powodu hiperamonemii w przebiegu kwasicy organicznych są w trudnej sytuacji. Brakuje polskich wytycznych klinicznych, które jednoznacznie wskazywałyby kierunek i sposób postępowania, jak również zarejestrowanego w tym wskazaniu leczenia.

Niejednokrotnie, aby skutecznie obniżyć poziom amoniaku do bezpiecznego poziomu wymagane jest podanie kilku preparatów jednocześnie. W odniesieniu do kwasic organicznych opanowanie stanu ostrego nie stanowi końca leczenia. W związku ze specyfiką wrodzonej choroby metabolicznej, pacjenci wymagają stałego postępowania, które jest niezbędne, aby umożliwić tym pacjentom normalne funkcjonowanie. Aby zapobiec blokowaniu cyklu mocznikowego przez produkty nieprawidłowego metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych, stosuje się dietę niskobiałkową oraz podawanie syntetycznych białek o obniżonej zawartości aminokwasów rozgałęzionych. Niestety, takie postępowanie powoduje tzw. „iatrogenne głodzenie”. Chorzy z założenie nie otrzymują takiej ilości białka, która zabezpiecza normalny rozwój fizyczny i psychiczny. Dodatkowo usuwanie amoniaku poprzez zastosowanie tzw. *ammonia scavengers* (wymiatacze amoniaku: benzoesan sodu, fenyloazotan sodu) pogłębia inhibicję cyklu mocznikowego, co przekłada się na zablokowanie sprzężonego z nim cyklu Krebsa. Powoduje to ograniczenie produkcji energii na poziomie komórkowym co dodatkowo zaburza reakcje syntezy białek własnych pacjenta. Skutkuje to upośledzeniem rozwoju chorego.

Jak widzimy, stosowane na dzień dzisiejszy procedury są daleko niedoskonałe. Optymalnym rozwiązaniem dla pacjentów z kwasicami organicznymi jest odblokowanie cyklu mocznikowego poprzez jego aktywację, co zabezpieczy pacjenta przed hiperamonemią, a także umożliwienie prawidłowej podaży białka naturalnego celem zabezpieczenia normalnego rozwoju dziecka. Preparatem, który spełnia powyższe kryteria jest preparat leczniczy Carbaglu®. Włączenie preparatu leczniczego Carbaglu® do refundacji przyniosłoby największą korzyść pacjentom diagnozowanym w ramach badań przesiewowych noworodków – ci chorzy mogą uzyskać leczenie, które będzie ich zabezpieczało przed głębokimi zaburzeniami rozwoju i może ich ochronić przed skrajnym inwalidztwem. Byłoby to niezmiernie ważne i oczekiwane wydarzenie, które skutkowałoby zdecydowaną poprawą przeżycia, rokowań i jakości życia w tej szczerzej i niewielkiej populacji.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków wpu publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT analiza powinna zawierać następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;

- konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Carbaglu® (substancja czynna: kwas kargluminowy, 200mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej) z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC, ang. *best supportive care*) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Recordati Polska Sp. z o.o.*

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla kwasu kargluminowego (zgodnie z PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.
Interwencja	Terapia produktem leczniczym Carbaglu® (kwas kargluminowy, 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej) podawanym doustnie, poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub rurkę gastrostomijską.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. <i>best supportive care</i>)*	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Wyniki	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba wizyt na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii; Czas trwania hospitalizacji (liczba dni hospitalizacji); Profil biochemiczny: poziom amoniaku, poziom aminokwasów w osoczu, poziom całkowitej oraz wolnej karnityny, poziom kwasów organicznych w moczu; Czas do pierwszej wizyty na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii od rozpoczęcia leczenia; Spożycie białka; Masa ciała, wzrost oraz obwód głowy; Liczba dekomensacji metabolicznych; Normalizacja stężenia amoniaku we krwi do poziomu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$; Objawy kliniczne (objawy neurologiczne, objawy psychoruchowe, objawy psychiatryczne, objawy ze strony układu oddechowego, czynność wątroby); Ogólny stan pacjenta (tolerancja wysiłku, poprawa apetytu). <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane, które zaistniały w okresie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>), w tym zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie (ang. <i>serious</i>) oraz poważne (ang. <i>severe</i>) zdarzenia 	Inne niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	niepożądane, zdarzenia związane z zastosowanym leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;	niepożądane
	<ul style="list-style-type: none"> Parametry życiowe oraz wyniki badań laboratoryjnych; Stosowanie leków towarzyszących. 	
Typ badań	<p>Analiza główna efektywności klinicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> Pierwotne badania z randomizacją (RCT) oraz przeglądy systematyczne; W przypadku braku badań RCT, włączeniu do <u>analizy głównej</u> podlegały <u>badania porównawcze</u> uwzględniające wyniki dla kwasu kargluminowego oraz BSC W ramach analiz dodatkowych (dodatkowa analiza efektywności klinicznej, poszerzona ocena bezpieczeństwa) zostaną uwzględnione badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków oraz serii przypadków. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane; Publikacja pełnotekstowa; Publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych). 	Inne niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

*Najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. *best supportive care*) obejmująca: wymiatacze amoniaku (benzoesan sodu, fenylomoclan sodu), hemofiltrację/hemodializę, dietę ograniczającą podaż białka, ^aDostępne badania kliniczne o najwyższym poziomie wiarygodności

Pozostałe zidentyfikowane publikacje prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej kwasu kargluminowego niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów włączenia/wykluczenia.

- Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa kwasu kargluminowego na podstawie badań bez grupy kontrolnej;
- Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa kwasu kargluminowego na podstawie opisu pojedynczych przypadków lub serii przypadków (w przypadku analizy pojedynczych przypadków oraz serii przypadków dopuszczono możliwość korzystania z abstraktu);
- Dodatkowa analiza efektywności praktycznej: dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeśli są dostępne);
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWMIpB, EMA, FDA;
 - dane z badań o długim horyzoncie czasowym, o charakterze badań obserwacyjnych (jeśli są dostępne).

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.5. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność interwencji w postaci produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE przez PubMed;
 - EMBASE via OVID;
 - Cochrane Library – *Cochrane Central Register of Controlled Trials & Cochrane Database of Systematic Reviews* via OVID.

Strategię wyszukiwania w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE (via OVID) oraz Cochrane Library (via OVID) zamieszczono w Rozdziale 14.1. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 21.01.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (M.K., J.G.). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej.

1.6. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (*Cochrane Central Register of Controlled Trials & Cochrane Database of Systematic Reviews via OVID*);
 - EMBASE via OVID;
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov;
 - www.clinicaltrialsregister.eu.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (M.K., J.G.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Data ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych to 21.01.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w rozdziale 14.1.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (M.K., J.G.). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6].

1.7. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji przeszukano rejestry badań klinicznych www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu wpisano słowa kluczowe: carglumic acid OR Carbaglu.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano łącznie 9 pozycji (9 www.clinicaltrials.gov / 0 www.clinicaltrialsregister.eu), z czego 7 badań odnosiło się do analizowanej populacji pacjentów.

Poniżej w tabeli zestawiono informacje dotyczące badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną kwasu kargluminowego.

Tabela 2. Zestawienie informacji na temat badań nieopublikowanych (ClinicalTrials)

ID badania	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
NCT05040178	Obserwacyjne badanie prospektywne	Not yet recruiting (przed rekrutacją)	Celem badania jest uzyskanie krótkoterminowych oraz długoterminowych informacji na temat bezpieczeństwa od dorosłych pacjentów oraz dzieci leczonych kwasem kargluminowym z powodu hiperamonemii w przebiegu MMA oraz PA.	Szacowany termin zakończenia badania: marzec 2023 r.
NCT04284917	Interwencyjne badanie, open-label, bez grupy kontrolnej	Enrolling by invitation	Ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego (Carbaglu®) u pacjentów z PA lub MMA	Szacowany termin zakończenia badania: grudzień 2021 r.
NCT04176523	Obserwacyjne badanie prospektywne	Recruiting (na etapie rekrutacji)	Badanie skupia się na długoterminowym leczeniu PA i MMA podczas terapii podtrzymującej przy zastosowaniu kwasu kargluminowego.	Szacowany termin zakończenia badania: grudzień 2021 r.

ID badania	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
NCT02426775	Interwencyjne, randomizowane, niezasłepione, wieloośrodkowe badanie III fazy (IIIb)	Completed (zakończone, brak wyników)	Ocena długoterminowych skutków stosowania kwasu kargluminowego (Carbaglu® (50 mg/kg/dobę)) w połączeniu ze standardową przewlekłą terapią u pacjentów z PA i MMA (dieta ubogobiałkowa, karnityna, metronidazol, witamina B12, biotyna) w porównaniu z standardową przewlekłą terapią.	Szacowany termin zakończenia badania: grudzień 2021 r. Włączone do raportu
NCT01599286	Interwencyjne, randomizowane, podwójnie zasłepione, kontrolowane placebo badanie II fazy	Completed (zakończone)	Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego w leczeniu ostrej hiperamonemii u pacjentów z PA, MMA lub zaburzeniami cyklu mocznikowego.	Aktualny termin zakończenia badania: kwiecień 2019 r. Na stronie clinicaltrials.gov dostępne są wyniki dla tego badania. Jednakże nie przedstawiono odrębnych wyników dla populacji pacjentów z PA i MMA (wyniki łączne dla pacjentów z PA, MMA i zaburzeniami cyklu mocznikowego). W związku z powyższym populacja pacjentów w niniejszym badaniu jest nieadekwatna z populacją analizowaną w niniejszym raporcie.
NCT00843921	Interwencyjne, jednoramienne, niezasłepione badanie fazy II i III	Active, not recruiting (aktywne, brak rekrutacji)	Ocena wpływu kwasu kargluminowego na ureogenezę u pacjentów z PA, MMA lub zaburzeniami cyklu mocznikowego.	Szacowany termin zakończenia badania: czerwiec 2020 r.
NCT01597440	Interwencyjne, randomizowane, początkowo zasłepione badanie II fazy.	Terminated (przerwane)	Ocena długoterminowych skutków stosowania kwasu kargluminowego w połączeniu ze standardową przewlekłą terapią (dieta ubogobiałkowa, karnityna, metronidazol, witamina B12, biotyna) u pacjentów z PA i MMA w porównaniu z standardową przewlekłą terapią.	Badanie zakończone przed czasem ze względu na niewystarczającą liczbę pacjentów (1 pacjent).

Data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2022 r.

1.8. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

1.9. Ocena jakości danych

1.9.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości. Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność badania RCT została oceniona niezależnie przez dwie osoby, za pomocą formularza przedstawionego w załączniku (Rozdział 14.11). Wszelkie rozbieżności rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [4], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Badanie RCT włączone do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [7]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania.

Aktualny formularz oceny wiarygodności badań w skali NICE zamieszczono w Załączniku 14.11.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

1.9.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);

- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.10. Analiza ilościowa

1.10.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [4, 8, 9, 10].

1.10.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodycie badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę *Mantela-Haenszla* [4], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.10.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości

wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.11. Analiza dla badań nierandomizowanych

Ze względu na charakter pozostałych odnalezionych prac (np. badania bez grupy kontrolnej, analiza *post-hoc*) nie było w tym przypadku możliwości przeprowadzenia jakichkolwiek obliczeń statystycznych pozwalających na statystyczną ocenę przewagi interwencji ocenianej nad komparatorem. W związku z powyższym wnioski porównawcze w analizie klinicznej dla pozostałych badań mają wyłącznie charakter jakościowy (opisowy).

W przypadku wyników dychotomicznych przedstawiano zawarte w publikacjach (lub obliczano) odsetki chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy; jeżeli było to możliwe – z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI). W przypadku wyników ciągłych przedstawiano lub obliczano zmianę względem *baseline*.

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukanonastępujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews* via Ovid),
- MEDLINE przez Pubmed,
- EMBASE via Ovid.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 21.01.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. W wyniku zastosowanego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICOS.

W ramach systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, których celem była ocena efektywności klinicznej kwasu kargluminowego we wnioskowanym wskazaniu.

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne badania kliniczne z/bez grupy kontrolnej oceniające efektywność kliniczną kwasu kargluminowego z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC, ang. *best supportive care*) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową, kwasicą metylomalonową lub kwasicą izowalerianową.

Wyniki wyszukiwania dla kwasu kargluminowego w długoterminowym leczeniu hiperamonemii w przebiegu kwasic organicznych tj. propionowej, metylomalonowej, izowalerianowej

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, porównujące leczenie kwasem kargluminowym stosowanym w połączeniu z BSC (BSC, ang. *best supportive care*) ze standardową terapią (dieta ubogobiałkową, karnityna, metronidazol, witamina B12, biotyna) u pacjentów z kwasicą propionową oraz kwasicą metylomalonową: badanie *Alfadhel 2021* [11, 12]. Zidentyfikowane badanie ocenia efektywność kliniczną kwasu kargluminowego w długoterminowym leczeniu pacjentów z kwasicą propionową oraz kwasicą metylomalonową.

Ponadto odnaleziono dwa retrospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej oceniające efektywność kliniczną kwasu kargluminowego:

- Badania o charakterze retrospektywnym, będące opisem serii przypadków w populacji pacjentów długotrwałe leczonych w przebiegu kwasicy propionowej oraz metylomalonowej: badanie *Burlina 2016* [17] oraz badanie *Kiykim 2021* [18].

W procesie wyszukiwania odnaleziono również prace: *Tummo 2018* [19], *Kiykim 2018* [20] oraz *Del Rizzo 2015* [21] prezentujące wyniki długotrwałego leczenia pacjentów kwasem kargluminowym w przebiegu kwasic organicznych stanowiące opisy przypadków.

Wyniki wyszukiwania dla kwasu kargluminowego w leczeniu ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej w przebiegu kwasic organicznych tj. propionowej, metylomalonowej, izowalerianowej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji zidentyfikowano jedno badanie porównujące efektywność kliniczną kwasu kargluminowego względem terapii podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*) w leczeniu ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej w przebiegu kwasic organicznych: *Chakrapani 2018* [14, 15]. Badanie to stanowi analizę *post-hoc* dwóch retrospektywnych badań klinicznych. Celem badania *Chakrapani 2018* była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa kwasu kargluminowego w monoterapii lub w skojarzeniu z wymiataczami amoniaku w porównaniu do samych wymiataczy amoniaku (głównie benzoesan sodu).

Poza badaniem *Chakrapani 2018*, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania kwasu kargluminowego w monoterapii lub w skojarzeniu z wymiataczami amoniaku w porównaniu do samych wymiataczy amoniaku, zidentyfikowano również jedno badanie bez grupy kontrolnej:

- Obserwacyjne badanie retrospektywne oceniające efektywność kliniczną kwasu kargluminowego w leczeniu ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej w przebiegu kwasic organicznych tj. propionowej, metylomalonowej, izowalerianowej: *Valayannopoulos 2016* [16].

W procesie wyszukiwania odnaleziono dodatkowo 11 prac (*Levrat 2008* [22], *Filippi 2009* [23], *Tuchman 2008* [24], *Soyucen 2010* [25], *de Miguel 2008* [26], *Lama More 2014* [27], *Gebhardt 2003* [28], *Yap 2016* [29], *Khan 2013* [30], *Kasapkara 2011* [31] oraz *Kido 2020* [40]) zawierających opisy pojedynczych przypadków oraz 8 prac (*Gebhardt 2005* [35], *Schwahn 2010* [33], *Jones 2008* [32], *Ah Mew 2010* [37], *Levesque 2011* [34], *Abaan 2013*

[36], Mohamed 2018 [38], Brennerova 2017 [39]] stanowiących opisy serii przypadków u pacjentów z kwasicami organicznymi (propionową, metylomalonową oraz izowalerianową).

Na podstawie odnalezionych prób (przedstawionych powyżej) analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- Analizy porównawczej kwasu kargluminowego (stosowanego w połączeniu z BSC) z terapią standardową (BSC) w długoterminowym leczeniu pacjentów z kwasicą propionową oraz kwasicą metylomalonową na podstawie badania RCT: *Alfadhel 2021*;
- Analizy porównawczej kwasu kargluminowego z BSC w leczeniu pacjentów z ostrymi epizodami dekomensacji metabolicznej na podstawie badania *Chakrapani 2018*.

W ramach analiz dodatkowych niniejszego przeglądu systematycznego przeprowadzono:

- Dodatkową analizę efektywności klinicznej kwasu kargluminowego w długotrwałym leczeniu kwasic organicznych na podstawie badań bez grupy kontrolnej;
- Dodatkową analizę efektywności klinicznej kwasu kargluminowego w leczeniu ostrych epizodów dekomensacji w populacji pacjentów z kwasicami organicznymi na podstawie badań bez grupy kontrolnej;
- Dodatkową ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa na podstawie opisu przypadków oraz serii przypadków.

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniono:

- Ocenę profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Carbaglu®;
- Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KWASU KARGLUMINOWEGO W PORÓWNIANIU Z NAJLEPSZĄ TERAPIĄ PODTRZYMUJĄCĄ W DŁUGOTRWAŁYM LECZENIU KWASIC ORGANICZNYCH

4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone w schemacie grup równoległych, oceniające efektywność kliniczną kwasu kargluminowego stosowanego w długotrwałej terapii w populacji pacjentów z kwasicą metylomalonową oraz kwasicą propionową: badanie *Alfadhel 2021* [11]. Protokół badania został opisany w publikacji *Nashabat 2019* [12].

Łącznie do badania *Alfadhel 2021* zakwalifikowano 40 pacjentów. Dwóch pacjentów wykluczono z udziału w badaniu (niespełnienia kryteriów włączenia oraz odmowa udziału na uczestnictwo w badaniu). Pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z dwóch grup: grupy otrzymującej kwas kargluminowy w skojarzeniu z terapią standardową (21 pacjentów) oraz do grupy otrzymującej wyłącznie terapię standardową (17 pacjentów). W ramach leczenia standardowego stosowano: L-karnitynę (150 mg/kg/dzień, w dawkach podzielonych, co 8 godz), metronidazol (15 mg/kg/dzień, w dawkach podzielonych, co 8 godzin przez jeden tydzień każdego miesiąca) oraz dietę niskobiałkową. Kwas kargluminowy podawany był w dawce 50 mg/kg/dzień, dwa razy dziennie, w podzielonych dawkach, podczas posiłków. Do badania włączono 27 chłopców oraz 11 dziewczynek, równomiernie rozłożonych pomiędzy dwoma analizowanymi ramionami ($p=0,721$). Średnia wieku pacjentów wynosiła ok. 40 miesięcy w grupie z NCG+BSC oraz ok. 36 miesięcy w grupie kontrolnej. Pomiedzy porównywanymi grupami (NCG+BSC vs BSC) nie zidentyfikowano różnic w parametrach wyjściowych dotyczących cech demograficznych analizowanej populacji pacjentów.

Stożenie dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) ocenianego leku był satysfakcjonujący. W grupie otrzymującej kwas kargluminowy pominięcie dawek było bardzo ograniczone. Główną przyczyną różnicy w ilości przyjętego leku było przyjęcie do szpitala podczas którego pacjenci otrzymywali dawkę ratunkową kwasu kargluminowego.

Szczegółową charakterystykę badania, charakterystykę wyjściową pacjentów, kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów z badania oraz informacje na temat zastosowanych interwencji przedstawiono w rozdziale 14.2.

4.2. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Liczba wizyt na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii;
- Czas trwania hospitalizacji (liczba dni hospitalizacji);
- Profil biochemiczny: poziom amoniaku, poziom aminokwasów w osoczu, poziom całkowitej oraz wolnej karnityny, poziom kwasów organicznych w moczu;
- Czas do pierwszej wizyty na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii od rozpoczęcia leczenia;
- Spożycie białka;

- Masa ciała, wzrost oraz obwód głowy.

W badaniu *Alfadhel 2021* ocena skuteczności została przedstawiona w okresie do 24 miesięcy. W przypadku oceny skuteczności analiza ITT nie została zachowana.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych, w rozdziale 14.2.

4.2.1. Liczba wizyt na ostrym dyżurze (ER)

Autorzy badania *Alfadhel 2021* jako główny punkt końcowy analizowali liczbę wizyt na ostrym dyżurze (ER).

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Liczba wizyt na ostrym dyżurze (*Alfadhel 2021*)

Bodanie	Punkt końcowy	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia (SD), [min., max.]	MD (95% CI), wartość p*	
<i>Alfadhel 2021</i>	Średnia całkowita liczba wizyt na ostrym dyżurze (ER)	24 mies.	NCG+BSC	16	6,31 (4,61) [0; 16]	-6,45 (-12,22; -0,68); p=0,029	
			BSC	17	12,76 (11,18) [0; 41]		
Bodanie	Punkt końcowy	Okres leczenia	Interwencja	N	RR (95% CI) [^]	Wartość p [^]	
<i>Alfadhel 2021</i>	Liczba wizyt na ostrym dyżurze (ER)	24 mies.	NCG+BSC	16	0,494 (0,290; 0,842) ^{**}	p=0,0095	
			BSC	17			
			NCG+BSC	16	0,499 (0,302; 0,826) ^{^^}	p=0,0068	
			BSC	17			
	Liczba wizyt na ostrym dyżurze (ER)	Płeć	24 mies.	NCG+BSC	16	0,583 (0,286; 1,188)	p=0,1377
				BSC	17		
	Liczba wizyt na ostrym dyżurze (ER)	Rodzaj choroby	24 mies.	NCG+BSC	16	0,834 (0,442; 1,575)	p=0,576
				BSC	17		
	Liczba wizyt na ostrym dyżurze (ER)	Wiek w latach	24 mies.	NCG+BSC	16	0,996 (0,984; 1,007)	p=0,4795
				BSC	17		
	Liczba wizyt na ostrym dyżurze (ER)						
	Bodanie	Punkt końcowy	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), wartość p*
<i>Alfadhel 2021</i>	0 wizyt	24 mies.	NCG+BSC	16	2 (12,5)	0,67 (0,10; 4,62) p=0,682	-
			BSC	17	3 (17,65)		
	NCG+BSC		16	2 (12,5)	2,29 (0,19; 28,00) p=0,518		
	BSC		17	1 (5,88)			

3-4 wizyty	NCG+BSC	16	2 (12,5)	1,07 (0,13; 8,67)	-
	BSC	17	2 (11,76)	p=0,948	
5-6 wizyt	NCG+BSC	16	3 (18,75)	3,69 (0,34; 39,84)	-
	BSC	17	1 (5,88)	p=0,282	
Powyżej 6 wizyt	NCG+BSC	16	7 (43,75)	0,54 (0,14; 2,17)	-
	BSC	17	10 (58,82)	p=0,388	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^AWartości raportowane przez autorów badania; ^{**}Rozkład Poissona uwzględniający jedynie leczenie jako zmienną niezależną; ^{^^}Rozkład Poissona uwzględniający leczenie, płeć, rodzaj choroby oraz wiek jako zmienne niezależne

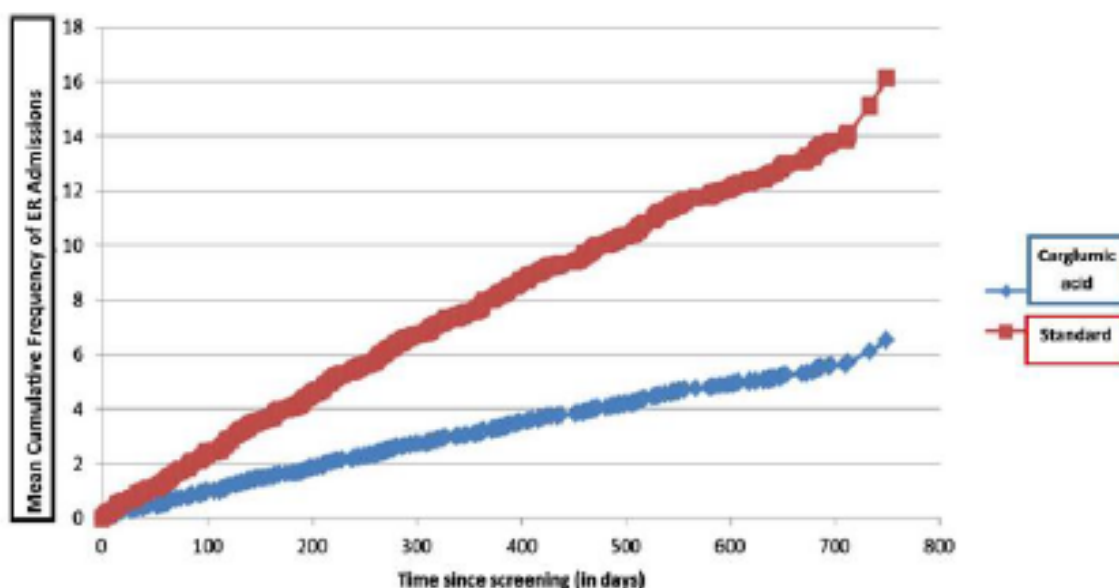
Całkowita liczba wizyt na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii była dużo niższa w grupie chorych otrzymujących ocenianą interwencję (NCG+BSC) w porównaniu do grupy pacjentów stosujących wyłącznie leczenie standardowe (BSC) (6,31 vs 12,76). Obliczona przez autorów przeglądu różnica średnich końcowych wynosi -6,45 (95% CI: -12,22; -0,68), co oznacza, iż liczba wizyt na ostrym dyżurze była 6,45 razy niższa w grupie leczonej NCG+BSC w porównaniu do grupy chorych leczonych BSC (p=0,029).

Na podstawie analizy regresji Poissona przeprowadzonej przez autorów badania *Alfadhel 2021* wykazano, iż zastosowanie NCG+BSC pozwoliło na osiągnięcie 51% (RR=0,494 [95% CI: 0,290; 0,842]) redukcji liczby wizyt na ostrym dyżurze (ER) podczas 2-letniego okresu leczenia w porównaniu z BSC (p=0,0095). Również w przypadku analizy regresji Poissona uwzględniającej leczenie, płeć, rodzaj choroby oraz wiek jako zmienne niezależne zastosowanie NCG+BSC pozwoliło na osiągnięcie 50% (RR=0,499 [95% CI: 0,302; 0,826]) redukcji liczby wizyt na ostrym dyżurze (ER) podczas 2-letniego okresu leczenia w porównaniu z BSC (p=0,0068). Wyniki te nie były istotnie zmienione w zależności od głównych czynników (płeć, wiek, rodzaj choroby).

Obliczone ilorazy szans częstości wizyt na ostrym dyżurze (0 wizyt, 1-2 wizyty, 3-4 wizyty, 5-6 wizyt, powyżej 6 wizyt) nie wykazały istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (NCG+BSC vs BSC).

Na poniższym wykresie przedstawiono średnią skumulowaną częstość przyjęć na ostry dyżur (ER) w grupie pacjentów otrzymujących NCG+BSC oraz w grupie chorych leczonych wyłącznie BSC.

Wykres 1. Średnia skumulowana częstość przyjęć na ostry dyżur (ER) w obu analizowanych ramionach (Alfadhel 2021)



4.2.2. Czas trwania hospitalizacji

Podczas trwania badania *Alfadhel 2021* analizowano liczbę dni hospitalizacji. Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Częstość hospitalizacji (*Alfadhel 2021*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia (SD) [min., max.]	Wartość p*	MD (95% CI), wartość p^
<i>Alfadhel 2021</i>	Hospitalizacja	24 mies.	NCG+BSC	16	32,8 (30,6) [0,0; 116,0]	p=0,406	-18,49 (-44,56; 7,58), p=0,165
			BSC	17	51,29 (44,87) [0,0; 118,0]		

*Przedstawione przez autorów publikacji; ^Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż liczba dni hospitalizacji była niższa w grupie otrzymującej ocenianą interwencję (32,8 dni) w porównaniu do grupy kontrolnej (51,29 dni). Jednakże różnica pomiędzy grupami zaraportowana przez autorów badania *Alfadhel 2021* nie osiągnęła znaczenia statystycznego (p=0,406). Również obliczona przez autorów przeglądu różnica średnich nie wykazała istotności statystycznej (p=0,165).

4.2.3. Profil biochemiczny

W badaniu *Alfadhel 2021* analiza profilu biochemicznego obejmowała: poziom amoniaku, poziom aminokwasów w osoczu, poziom całkowitej oraz wolnej karnityny, poziom kwasów organicznych w moczu.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Profil biochemiczny (Alfadhd 2021)

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia	Interwencja	N	RC* (95% CI)^	Wartość p^	
Alfadhd 2021	Amoniak	24 mies.	NCG+BSC	16	0,869 (0,725; 1,041)	0,128	
			BSC	17			
	Glicyna		NCG+BSC	16	0,748 (0,562; 0,996)	0,047	
			BSC	17			
	Metionina		NCG+BSC	16	1,004 (0,861; 1,170)	0,958	
			BSC	17			
	Leucyna		NCG+BSC	16	0,897 (0,720; 1,117)	0,331	
			BSC	17			
	Izoleucyna		NCG+BSC	16	0,952 (0,681; 1,332)	0,775	
			BSC	17			
Walina	NCG+BSC	16	0,919 (0,754; 1,120)	0,403			
	BSC	17					
Treonina	NCG+BSC	16	1,024 (0,781; 1,343)	0,862			
	BSC	17					
Glutamina	NCG+BSC	16	0,965 (0,820; 1,136)	0,670			
	BSC	17					
Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia (SD)	Wartość p^	MD (95% CI), wartość p^^
Alfadhd 2021	Całkowita karnityna (mmol/l)	24 mies.	NCG+BSC	16	86,18 (25,25)	0,1692	-20,54 (-45,17; 4,09) p=0,102
			BSC	17	106,72 (44,8)		
	Wolna karnityna (mmol/l)		NCG+BSC	16	37,38 (28,62)	0,0376	-1,64 (-16,77; 13,49) p=0,832
			BSC	17	39,02 (11,92)		
	Kwas metylomalonowy w moczu (µmol/mmol kreatyniny), populacja MMA		NCG+BSC	bd	1911 (1437,39)	0,2361	-
			BSC	bd	4856,97 (3415,61)		
	Kwas hydroksypropionowy w moczu (µmol/mmol kreatyniny), populacja PA		NCG+BSC	bd	308,48 (225,74)	0,2774	-
			BSC	bd	275,55 (487,56)		

*względna zmiana (ang. relative change); ^Podane przez autorów badania; ^^Obliczone na podstawie dostępnych danych

W przypadku analizy aminokwasów istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą chorych leczonych NCG+BSC a grupą kontrolną, odnotowano na korzyść ocenianej interwencji, odnośnie poziomu glicyny w osoczu ($p=0,047$). Analiza pozostałych aminokwasów w osoczu (metionina, leucyna, izoleucyna, walina, treonina, glutamina) nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami.

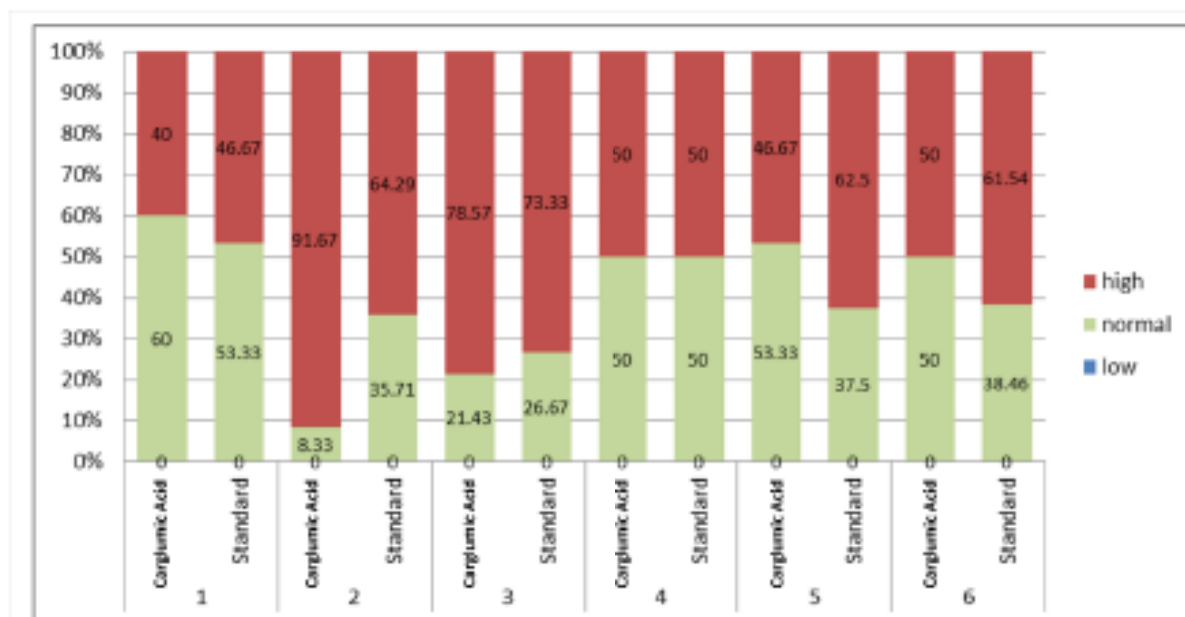
Na podstawie analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów przeglądu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą ocenianą interwencję a grupą kontrolną w odniesieniu do poziomu całkowitej ($p=0,102$) oraz wolnej karnityny ($p=0,832$). W przypadku poziomu całkowitej karnityny wartość p zareportowana przez autorów badania *Alfadhel 2021* była zbieżna z wynikami uzyskanymi przez autorów niniejszego przeglądu ($p=0,1692$). Natomiast w przypadku poziomu wolnej karnityny wnioskowanie stoi w sprzeczności z konkluzjami z analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów pracy *Alfadhel 2021*, którzy wskazują, iż obserwowana różnica jest istotna statystycznie ($p=0,0376$). Przyczyna tej rozbieżności może wynikać z odmiennej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie statystycznej. Autorzy niniejszego przeglądu uwzględnili liczbę pacjentów poddanych leczeniu ($N=16$ w grupie NCG+BSC oraz $N=17$ w grupie BSC), natomiast autorzy badania *Alfadhel 2021* nie przedstawili dokładnych danych na temat liczby pacjentów uwzględnionych w przeprowadzonej analizie statystycznej.

Wyniki z analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania *Alfadhel 2021* odnośnie poziomu kwasów organicznych w moczu wskazują, iż różnice średnich końcowych pomiędzy NCG+BSC a BSC są nieistotna statystycznie ($p=0,2361$ dla kwasu metylomalonowego [populacja MMA] oraz $p=0,2774$ dla kwasu hydroksypropionowego [populacja PA]).

Przeprowadzona przez autorów próby klinicznej *Alfadhel 2021* analiza statystyczna po 24 miesiącach leczenia wykazała brak znamienych różnic w poziomach amoniaku osoczu pomiędzy porównywanymi grupami ($p=0,128$).

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład poziomów amoniaku podczas trwania badania.

Wykres 2. Rozkład poziomów amoniaku w czasie trwania badania (Alfadhel 2021)

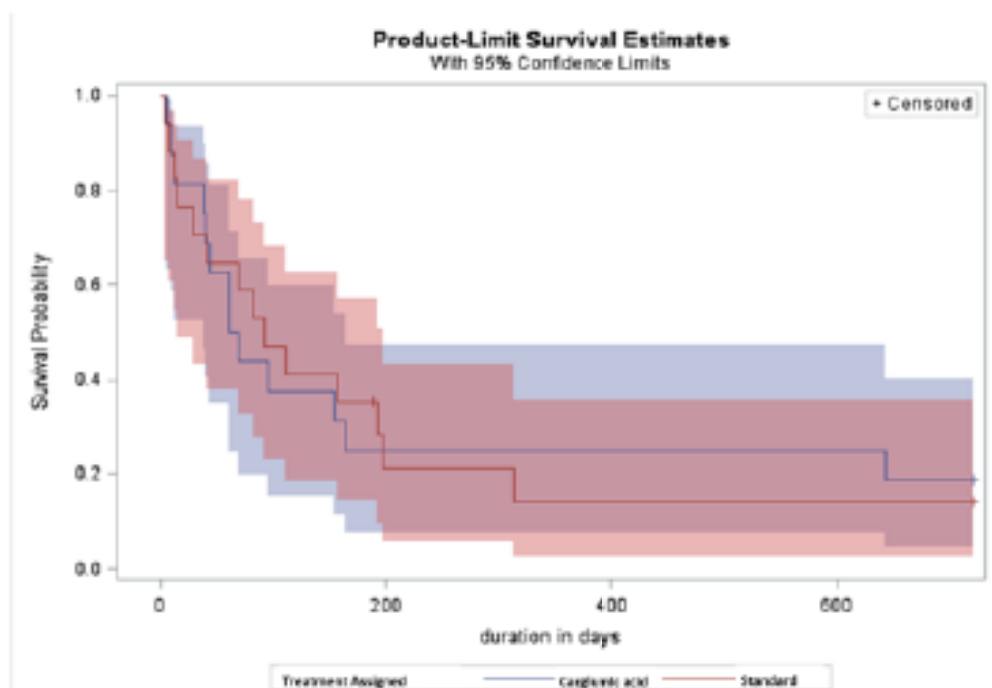


Na podstawie powyższego wykresu można stwierdzić, iż w czasie trwania badania poziomy amoniaku były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami (NCG+BSC vs BSC).

4.2.4. Czas do pierwszej wizyty na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii

Dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Wykres Kaplana-Meiera do oceny czasu do pierwszego przyjęcia na ostry dyżur (ER) pomiędzy analizowanymi grupami (Alfadhel 2021)



Equality test over strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	0.0002	1	0.9901
Wilcoxon	0.0325	1	0.8569
-2Log(LR)	0.4544	1	0.5003

Autorzy pracy *Alfadhel 2021* podkreślili, iż w przypadku analizy czasu do wystąpienia pierwszego epizodu hiperamonemii za pomocą krzywej Kaplana-Meiera, pomiędzy porównywanymi grupami (NCG+BSC vs BSC) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic.

4.2.5. Spożycie białka

Dane dotyczące spożycia białka zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Spożycie białka/kg/dzień (*Alfadhel 2021*)

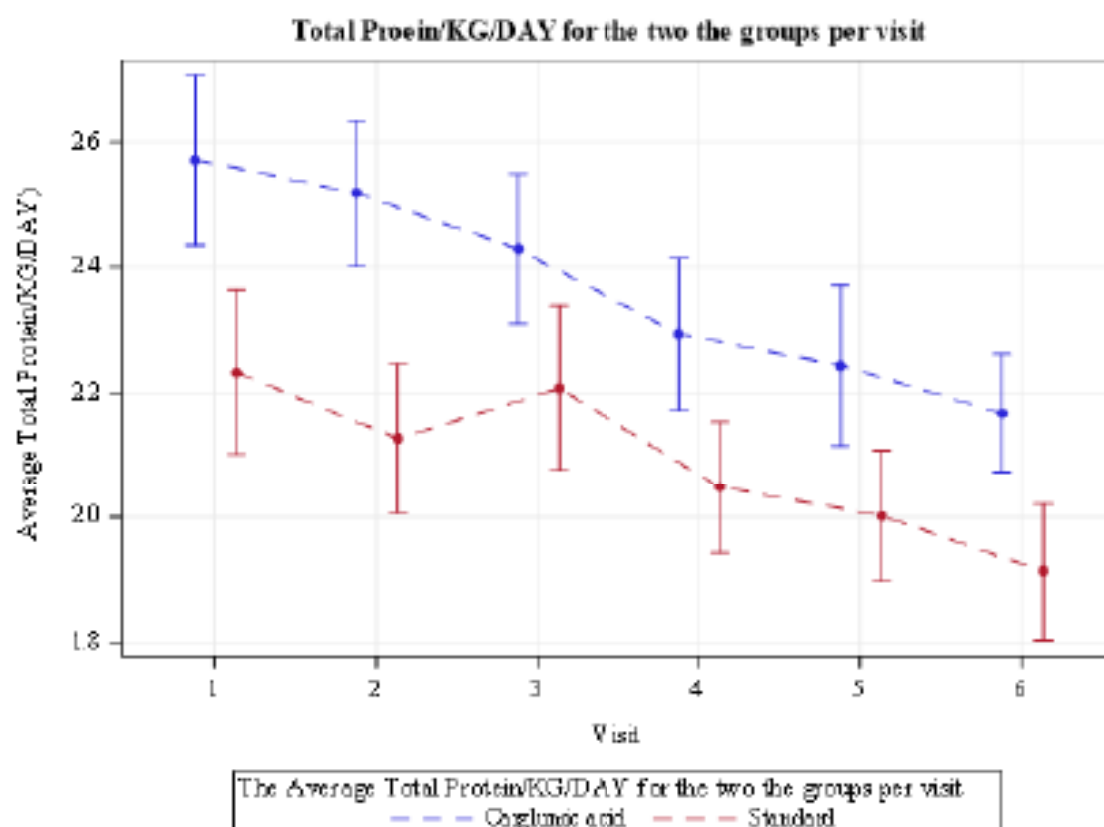
Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia	Interwencja	N	Wartość p*
<i>Alfadhel 2021</i>	Spożycie białka/kg/dzień	24 mies.	NCG+BSC	16	p=0,062
			BSC	17	

*Przedstawione przez autorów publikacji

Po 24 miesiącach leczenia autorzy badania *Alfadhel 2021* nie odnotowali istotnej statystycznie różnicy w całkowitym spożyciu białka/kg/dzień pomiędzy grupą otrzymującą NCG+BSC a grupą, u której zastosowano leczenie BSC ($p=0,062$).

Na poniższym wykresie przedstawiono dane dotyczące średniego spożycia białka/kg/dzień w obu analizowanych grupach terapeutycznych podczas trwania badania.

Wykres 4. Średnie spożycia białka/kg/dzień w obu analizowanych grupach terapeutycznych podczas trwania badania (*Alfadhel 2021*)



Nie odnotowano ponadto znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ocenianych punktach czasowych, jak również w efekcie interakcji ($p=0,6158$).

4.2.6. Masa ciała, wzrost oraz obwód głowy

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące wzrostu, masy ciała oraz obwodu głowy po 24 miesiącach leczenia.

Tabela 7. Wzrost, masa ciała oraz obwód głowy (Alfadhel 2021)

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	Wartość p*	MD (95% CI), wartość p [^]
Alfadhel 2021	Wzrost	24 mies.	NCG+BSC	16	12,12 (8,02)	p=0,6208*	-1,34 (-6,63; 3,95) p=0,620
			BSC	17	13,46 (7,46)		
	Masa ciała		NCG+BSC	16	3,66 (2,01)	p=0,9904*	-0,01 (-1,32; 1,30) p=0,988
			BSC	17	3,67 (1,82)		
	Obwód głowy		NCG+BSC	16	3,52 (3,39)	p=0,3103*	1,23 (-0,74; 3,20) p=0,222
			BSC	17	2,29 (2,24)		

*Przedstawione przez autorów publikacji; [^]Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Obliczone przez autorów analizy różnice średnich końcowych dla wzrostu, masy ciała oraz obwodu głowy wynoszą odpowiednio -1,34 (95% CI: -6,63; 3,95), -0,01 (95% CI: -1,32; 1,30) oraz 1,23 (95% CI: -0,74; 3,20). Uzyskane wyniki są nieistotne statystycznie. Powyższe wyniki są zbieżne z wynikami z analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania *Alfadhel 2021*.

4.3. Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Przerwanie leczenia/udziału w badaniu;
- Zdarzenia niepożądane;
- Wyniki badań laboratoryjnych oraz parametry życiowe.

W badaniu *Alfadhel 2021* ocena bezpieczeństwa została przedstawiona w okresie do 24 miesięcy. W przypadku wyników badań laboratoryjnych ocenę przeprowadzono w 3, 6, 9, 12 oraz 18 miesiącu leczenia. Analiza ITT została zachowana w przypadku punktu końcowego: przerwanie leczenia.

4.3.1. Przerwanie leczenia

Dane dotyczące przerwania leczenia zaraportowane w próbie klinicznej *Alfadhel 2021* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przerwanie leczenia (Alfadhel 2021)

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*; wartość p	NNT/NNH (95% CI)*
Alfadhel 2021	Przerwanie leczenia	24 mies.	NCG+BSC	21	7 [^] (33,3)*	8,00 (0,87; 73,27); p=0,066	-
			BSC	17	1 ^{**} (5,9)*		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]5 pacjentów nie otrzymało ocenianej interwencji (utrata z obserwacji przed skriningiem), 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu przeszczepu wątroby; ^{**}Utrata pacjenta z okresu obserwacji (brak możliwości ponownego kontaktu zespołu badawczego z rodziną pacjenta)

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NCG+BSC vs BSC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie przerwania leczenia. Obliczony iloraz szans jest nieistotny statystycznie.

4.3.2. Zdarzenia niepożądane

W trakcie trwania badania *Alfadhel 2021* nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Podczas badania u jednego pacjenta, który został wstępnie zrandomizowany do grupy otrzymującej BSC, a następnie kontynuował udział w badaniu, wystąpiła alergia. Natomiast u jednego pacjenta z grupy stosującej NCG+BSC odnotowano wystąpienie łagodnych wymiotów, które ustąpiły po odpowiednim poinstruowaniu matki odnośnie sposobu podawania.

4.3.3. Wyniki badań laboratoryjnych oraz parametry życiowe

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badań laboratoryjnych ocenianych podczas pierwszej wizyty (wartość wyjściowa) oraz podczas kolejnych wizyt w 3, 6, 9, 12 oraz 18 miesiącu leczenia.

Tabela 9. Wyniki badań laboratoryjnych (Alfadhel 2021)

Badanie	Interwencja	Wizyta 1 (wyjściowa) N=21 vs N=17		Wizyta 2 (3 mies. ±14 dni) N=16 vs N=17		Wizyta 3 (6 mies. ± 14 dni) N=16 vs N=17		Wizyta 4 (9 mies. ± 14 dni) N=16 vs N=16		Wizyta 5 (12 mies. ± 14 dni) N=16 vs N=16		Wizyta 6 (18 mies. ± 14 dni) N=14 vs N=16	
		Średnia (SD)	Wartość p*	Średnia (SD)	Wartość p*	Średnia (SD)	Wartość p*	Średnia (SD)	Wartość p*	Średnia (SD)	Wartość p*	Średnia (SD)	Wartość p*
Poziom glukozy (mmol/L)													
Alfadhel 2021	NOG+BSC	4,49 (0,9)	0,093	5,67 (1,17)	0,187	5,68 (1,94)	0,045	4,8 (1,11)	0,519	4,86 (0,54)	0,546	4,82 (0,86)	0,318
	BSC	5,09 (1,07)		4,99 (1,02)		5,68 (1,94)		4,61 (1,93)		5,09 (1,27)		5,39 (1,34)	
Poziom mocznika (mg/dL)													
Alfadhel 2021	NOG+BSC	4,98 (2,54)	0,323	4,85 (3,64)	0,059	5,96 (3,51)	0,708	5,49 (2,76)	0,572	5,89 (2,36)	0,733	5,68 (2,41)	0,926
	BSC	5,68 (2,41)		8,19 (4,74)		6,17 (4,38)		5,21 (3,2)		5,47 (4,18)		5,58 (3,19)	
Poziom kreatyniny (mmol/L)													
Alfadhel 2021	NOG+BSC	35,95 (15)	0,604	35,17 (19)	0,716	39,43 (24,32)	0,662	36,73 (17,72)	0,663	40,8 (15,02)	0,696	40 (26,09)	0,382
	BSC	38,67 (15,43)		32,93 (9,4)		36,06 (11,17)		37,19 (11,47)		42,5 (7,32)		40,06 (13,61)	
Poziom kwasu moczowego (mmol/L)													
Alfadhel 2021	NOG+BSC	220,86 (111,37)	0,763	236,64 (128,16)	0,356	277,42 (140,96)	0,707	295,08 (139,16)	0,922	268,73 (117,51)	0,513	320 (140,9)	0,856
	BSC	211,91 (48,62)		292,42 (152,33)		259,31 (94,25)		289,46 (149,62)		304,14 (142,59)		327,36 (157,58)	
Poziom LDH (U/L)													

NOG+BSC	207,36 (123,4)		216,39 (187,25)		300,29 (38,75)		242,91 (117,29)		306,88 (111,25)		276 (77,44)	
BSC	242,57 (157,72)	0,791	280,5 (81,38)	0,478	260,17 (21,28)	0,046	306 (102,72)	0,315	307,29 (172,19)	0,333	294,86 (77,02)	0,772
Poziom CK (U/L)												
NOG+BSC	89 (52,7)		85 (41,84)		97 (48,34)		86,42 (37,05)		97,27 (96,82)		109,36 (98,55)	
BSC	131,75 (54,31)	0,057	120,09 (70,76)	0,324	90,18 (46,83)	0,746	148,36 (174,71)	0,217	113,73 (70,55)	0,276	102 (83,1)	0,910
Poziom AspAT (U/L)												
NOG+BSC	33,1 (19,02)		29,69 (18,1)		32,83 (4,2)		34,36 (7,7)		37,57 (7,18)		33,92 (12,99)	
BSC	38,38 (38,32)	0,905	32,2 (13,89)	0,852	42 (22,93)	0,687	38,93 (16,26)	0,872	43,36 (20,45)	0,742	41 (15,31)	0,203
Poziom ALAT (U/L)												
NOG+BSC	28,52 (19,79)		25,57 (8,72)		21 (6,95)		23,87 (10,73)		28,43 (13,11)		26,85 (20,46)	
BSC	33,63 (33,56)	0,908	23,09 (11,66)	0,476	26,08 (20,93)	0,918	31,93 (24,92)	0,570	25,86 (12,44)	0,599	23,5 (11,52)	0,942
Poziom LDL (mmol/L)												
NOG+BSC	1,57 (0,92)		1,58 (0,66)		1,55 (0,63)		1,88 (0,97)		1,78 (0,75)		1,91 (0,63)	
BSC	1,56 (0,59)	0,747	1,47 (0,43)	0,693	1,43 (0,52)	0,618	1,43 (0,61)	0,170	1,68 (0,69)	0,629	1,38 (0,55)	0,064
Poziom HDL (mmol/L)												
NOG+BSC	1,22 (0,24)		1,03 (0,28)		1,08 (0,19)		1,09 (0,22)		1,09 (0,32)		0,97 (0,44)	
BSC	1,14 (0,37)	0,528	1,08 (0,24)	0,511	1,12 (0,29)	0,682	1,01 (0,36)	0,481	1,11 (0,38)	0,869	1,12 (0,47)	0,458
Poziom trójglicerydów (mmol/L)												
NOG+BSC	1,03 (0,34)		0,78 (0,29)		1,16 (1,28)		1,47 (1,3)		1,05 (0,58)		1,41 (1,43)	
BSC		0,262		0,041		0,166		0,344		0,103		0,362

BSC	1,42 (0,91)	1,51 (1,01)	1,21 (0,58)	1,6 (1,49)	1,95 (2,36)	1,46 (0,85)
-----	-------------	-------------	-------------	------------	-------------	-------------

*Wartość p raportowana przez autorów badania

Autorzy publikacji *Alfadhel 2021* wskazali, iż analizowane wyniki badań laboratoryjnych były zbliżone pomiędzy grupą pacjentów, u których zastosowano leczenie NCG+BSC a grupą pacjentów poddanych leczeniu BSC podczas wszystkich wizyt.

W badaniu *Alfadhel 2021* analizowano również dane dotyczące parametrów życiowych: ciśnienie skurczowe oraz rozkurczowe krwi, częstość akcji serca oraz częstotliwość oddechów.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące parametrów życiowych.

Tabela 10. Parametry życiowe (*Alfadhel 2021*)

Bodanie	Punkt końcowy	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia (SD)	Wartość p [^]	MD (95% CI), p [*]
<i>Alfadhel 2021</i>	Ciśnienie skurczowe krwi	24 mies.	NCG+BSC	16	90,85 (23,99)	p=0,975	-5,15 (-18,23; 7,93), p=0,440
			BSC	17	96 (12,08)		
	Rozkurczowe ciśnienie krwi		NCG+BSC	16	58,05 (16,91)	p=0,407	-4,08 (-13,74; 5,58), p=0,408
			BSC	17	62,13 (10,46)		
	Częstość akcji serca		NCG+BSC	16	109,57 (28,55)	p=0,398	-7,99 (-22,96; 6,98), p=0,296
			BSC	17	117,56 (11,22)		
	Częstotliwość oddechów		NCG+BSC	16	24,33 (11,37)	p=0,120	-1,48 (-7,54; 4,58), p=0,632
			BSC	17	25,81 (5,0)		

[^]Wartość p raportowana przez autorów badania, ^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych

Przeprowadzona analiza statystyczna przez autorów niniejszego przeglądu, jak również przez autorów pracy *Alfadhel 2021* nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (NCG+BSC vs BSC) w odniesieniu do ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, częstości akcji serca oraz częstotliwości oddechów.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KWASU KARGLUMINOWEGO W PORÓWNIANIU Z NAJLEPSZĄ TERAPIĄ PODTRZYMUJĄCĄ W LECZENIU OSTRYCH EPIZODÓW DEKOMPENSACJI METABOLICZNEJ W PRZEBIEGU KWASIC ORGANICZNYCH

5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach wyszukiwania odnaleziono jedno badanie porównujące efektywność kliniczną kwasu kargluminowego względem terapii podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*) w leczeniu ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej w przebiegu kwasic organicznych: retrospektywne badanie *Chakrapani 2018* opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji [14]. Korzystano również z dostępnego *online* raportu EMA [15].

W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródła dodatkowego – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku korzystania z danych innych niż dane z publikacji oznaczono je odpowiednio.

Badanie *Chakrapani 2018* to analiza *post-hoc* dwóch retrospektywnych badań obserwacyjnych (badanie *Valayannopoulos 2016* (badanie OE-CGA001-OA2009 oraz badanie OE-CGA001-OA2012). Celem badania *Chakrapani 2018* była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa kwasu kargluminowego w monoterapii lub w skojarzeniu z wymiataczami amoniaku w porównaniu do samych wymiataczy amoniaku.

W badaniu *Chakrapani 2018* wyniki przedstawiono dla ogólnej populacji pacjentów z różnymi kwasicami organicznymi.

W badaniu *Chakrapani 2018* kryterium włączenia stanowiła potwierdzona diagnoza kwasicy organicznej oraz hiperamonemia (stężenie amoniaku w osoczu > 60 $\mu\text{mol/L}$ przed leczeniem). Pacjenci musieli być leczeni z powodu co najmniej jednego pełnego epizodu dekompensacji metabolicznej.

Pacjenci zostali przypisani do jednej z trzech grup na podstawie otrzymywanego leczenia: pacjenci otrzymujący kwas kargluminowy w monoterapii (NCG), pacjenci otrzymujący wymiatacze amoniaku (benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu) [BSC] oraz pacjenci stosujący terapię skojarzoną obejmującą kwas kargluminowy oraz wymiatacze amoniaku (NCG+BSC).

Ze względu na nieinterwencyjny, retrospektywny charakter badań, schematy dawkowania kwasu kargluminowego nie zostały wcześniej określone i ustalone było przez lekarza prowadzącego. Mediana dawki kwasu kargluminowego w odniesieniu do pierwszych 24 godzin leczenia i mediana średniej dziennej dawki wynosiła odpowiednio 101,0 mg/kg i 97,9 mg/kg w grupie pacjentów otrzymujących kwas kargluminowy w monoterapii oraz 177,1 mg/kg i 98,9 mg/kg w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną.

Spośród epizodów, które zostały poddane leczeniu wymiataczami amoniaku (72% epizodów), w większości zastosowano benzoesanu sodu (66,7% epizodów), fenylomaślan sodu (7,4% epizodów), natomiast ich połączenie w 25,9% epizodów.

Populację w badaniu *Chakrapani 2018* stanowiło 83 pacjentów z kwasicami organicznymi, u których wystąpiło 98 epizodów dekompensacji metabolicznej. 38 epizodów było leczonych kwasem kargluminowym w monoterapii (n = 34 pacjentów), 33 epizody: wymiataczami amoniaku (n = 22 pacjentów) i 27 epizodów (n = 27 pacjentów) było leczonych przy zastosowaniu terapii skojarzonej (kwas kargluminowy oraz wymiatacze amoniaku).

Szczegółową charakterystykę epizodów dekompensacji przedstawiono w rozdziale 14.9.

Średni wiek pacjenta w punkcie wyjściowym w grupie kwasu kargluminowego w monoterapii wynosił 34,3 miesiący; 24,6 miesiąca w grupie wymiataczy amoniaku i 19,9 miesiąca w grupie leczenia skojarzonego.

Szczegółową charakterystykę badania, charakterystykę wyjściową pacjentów, kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów z badania oraz informacje na temat zastosowanych interwencji przedstawiono w rozdziale 14.2.

5.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności stosowania kwasu kargluminowego analizowano następujące punkty końcowe:

- Stężenie amoniaku w osoczu;
- Czas do osiągnięcia powodzenia w leczeniu/poprawy: ang. *time to success/improvement* (czas do pierwszego z dwóch kolejnych pomiarów wskazujących poziom amoniaku $\leq 60 \mu\text{mol/L}$ bez rozpoczęcia pozaustrojowej detoksykacji, zgonu lub wycofania z badania);
- Czas do uzyskania 50% redukcji wyjściowego stężenia amoniaku;
- Objawy kliniczne (objawy neurologiczne, problemy z karmieniem).

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Chakrapani 2018* była redukcja poziomu amoniaku w osoczu w ciągu 120 pierwszych godzin terapii.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych, w rozdziale 14.2.

Ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej wyniki dla wszystkich epizodów dekompensacji pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku oraz mieli potwierdzoną diagnozę kwasicy organicznej (PA, MMA lub IVA).

Dane dotyczące amoniaku były cenzurowane w momencie włączenia metod detoksykacji pozaustrojowej (hemodializa, hemofiltracja, dializa otrzewnowa). Ocenie poddano 98 epizodów, które wystąpiły u 83 pacjentów. 38 epizodów było leczonych wyłącznie kwasem kargluminowym (n = 34 pacjentów), 33 wymiataczami amoniaku (n = 22 pacjentów) i 27 kombinacją oby tych grup (n = 27 pacjentów).

5.2.1. Analiza stężenia amoniaku w osoczu

Szczegółowe dane dotyczące analizy stężenia amoniaku w osoczu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Analiza stężenia amoniaku w osoczu (Chakrapani 2018)

Badanie	Punkt końcowy/czas pomiaru	Interwencja	N epizodów ^x	Średnia ^x /Mediana (μmol/L)	Min.-Max. (μmol/L)	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (μmol/L)	Mediana zmiany względem wartości wyjściowych (μmol/L) ^x	Średnia redukcja względem wartości wyjściowych (%) ^x	Wartość p ^x
Chakrapani 2018	Wartość wyjściowa	NOG	37	257/199	21-1633	-	-	-	-
		BSC	30	227/122	36-1434	-	-	-	-
		NOG+BSC	26	346/271	77-1200	-	-	-	-
	0-12 godz.	NOG	28	204/132	37-657	-27	-30	-13,4	0,451 (vs NOG+BSC)
		BSC	15	128/115	56-352	-14	0	+11,6	0,058 (vs NOG)
		NOG+BSC	18	261/200	75-870	-151	-96	-26,9	0,024 (vs BSC)
	12-24 godz.	NOG	24	117/99	32-580	-163	-108	-46,8	0,566 (vs NOG+BSC)
		BSC	18	99/90	20-311	-53	-34	-21,5	0,182 (vs NOG)
		NOG+BSC	19	147/96	35-536	-222	-178	-51,9	0,081 (vs BSC)
	24-36 godz. ^x	NOG	18	138/81	25-683	-156	-111	-43,8	0,012 (vs NOG+BSC)
		BSC	11	101/75	47-276	-23	-39	-6,6	0,018 (vs NOG)
		NOG+BSC	15	91/79	34-296	-312	-236	-71,2	0,000 (vs BSC)
	36-48 godz. ^x	NOG	14	88/54	36-249	-259	-171	-62,5	0,452 (vs NOG+BSC)
		BSC	13	76/74	31-139	-77	-43	-15,2	0,035 (vs NOG)

48-72 godz.	NCG+BSC	13	90/59	33-283	-252	-272	-63,6	0,027 (vs BSC)
	NCG	13	67/65	27-121	-257	-118	-65,9	0,083 (vs NCG+BSC)
	BSC	16	93/84	26-255	-58	-47	-16,3	0,005 (vs NCG)
	NCG+BSC	16	65/53	18-224	-312	-241	-75,6	0,001 (vs BSC)
72-96 godz.*	NCG	4	112/113	62-159	-449	-133	-57,6	0,104 (vs NCG+BSC)
	BSC	15	58/50	24-108	-100	-56	-49,9	0,726 (vs NCG)
	NCG+BSC	10	47/34	16-82	-296	-222	-81,0	0,014 (vs BSC)
96-120 godz.*	NCG	8	66/59	42-95	-267	-76	-55,0	0,081 (vs NCG+BSC)
	BSC	7	71/74	26-137	-65	-70	-38,3	0,685 (vs NCG)
	NCG+BSC	6	36/32	18-75	-245	-242	-82,1	0,018 (vs BSC)

*Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA [15]

W próbie klinicznej *Chakrapani 2018* średnia redukcja stężenia amoniaku w osoczu względem wartości wyjściowych była wyższa w przypadku zastosowania kwasu kargluminowego w monoterapii oraz terapii skojarzonej w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie BSC (wymiatacze amoniaku) w analizowanym okresie czasu do 120 godzin. Należy podkreślić, iż wyjściowe stężenie amoniaku było wyższe w grupach z kwasem kargluminowym (monoterapia oraz leczenie skojarzone).

Najwyższą redukcję poziomu amoniaku w osoczu odnotowano w przypadku zastosowania terapii skojarzonej. Znamiennej statystycznie różnicę w zmniejszeniu poziomu amoniaku na korzyść terapii skojarzonej (NCG+BSC) w porównaniu do BSC uzyskano w następujących punktach czasowych: 0-12 godz., 24-36 godz., 36-48 godz., 48-72 godz., 72-96 godz. oraz 96-120 godz.

Natomiast w okresie 24-36 godz., 36-48 godz. oraz 48-72 godz. po rozpoczęciu leczenia odnotowano również statystycznie istotne różnice w zmniejszeniu poziomu amoniaku na korzyść kwasu kargluminowego względem grupy otrzymującej BSC. Wartości p wynosiły odpowiednio: $p=0,018$, $p=0,035$ oraz $p=0,001$.

Istotnie wyższą redukcję poziomu amoniaku w osoczu zaobserwowano również po 24-36 godzinach na korzyść terapii skojarzonej w porównaniu do kwasu kargluminowego.

Autorzy próby klinicznej *Chakrapani 2018* podkreślił, iż redukcja poziomu amoniaku w osoczu w czasie 72 godz. przy zastosowaniu leczenia kwasem kargluminowym w monoterapii lub leczenia skojarzonego była zbliżona u pacjentów z kwasicą propionową, metylomalonową oraz izowalerianową.

5.2.2. Czas do osiągnięcia powodzenia w leczeniu/poprawy

Dane dotyczące czasu do osiągnięcia powodzenia w leczeniu/poprawy: ang. *time to success/improvement* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Czas do osiągnięcia powodzenia w leczeniu/poprawy (*Chakrapani 2018*)

Badanie	Punkt końcowy/czas pomiaru	NCG	BSC	NCG+BSC	Wartość p
<i>Chakrapani 2018</i>	<i>Time to success (25% epizodów)</i>				
	Godziny	34	37	29	0,738*

*Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA [13]

Time to success w 25% epizodów był najkrótszy w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (29 godzin). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w czasie do osiągnięcia powodzenia w leczeniu/poprawy ($p=0,738$).

5.2.3. Czas do uzyskania 50% redukcji wyjściowego stężenia amoniaku w osoczu

Szczegółowe informacje dotyczące oceny mediany czasu do uzyskania 50% redukcji wyjściowego stężenia amoniaku w osoczu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Mediana czasu do uzyskania 50% redukcji wyjściowego stężenia amoniaku w osoczu, godz. (Chakrapani 2018)

Badanie	Punkt końcowy/czas pomiaru	NOG	NOG+BSC	BSC
Mediana czasu do uzyskania 50% redukcji wyjściowego stężenia amoniaku w osoczu, godz.				
Chakrapani 2018	Epizody ogółem	18,2	18	19,7
	Epizody z pierwszą 24-godz. dawką ≥ 100 mg/kg	16,9	8,3	-
	Epizody ze średnią dawką ≥ 100 mg/kg	15,7	8,0	-
	Epizody ze średnią dawką < 100 mg/kg	19,7	18,8	-

Mediana czasu do uzyskania 50% redukcji wyjściowego stężenia amoniaku w osoczu była nieznacznie krótsza w grupach pacjentów leczonych kwasem kargluminowym w monoterapii (18,2 godz.) lub w skojarzeniu (18 godz.) niż w grupie BSC (19,7 godz.). Czas do obniżenia wyjściowego poziomu amoniaku o 50% w osoczu był krótszy, w sytuacji gdy zastosowano wyższą średnią dawkę kwasu kargluminowego (≥ 100 mg/kg).

5.2.4. Objawy kliniczne

Dane dotyczące objawów neurologicznych oraz problemów z karmieniem zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 14. Objawy kliniczne (Chakrapani 2018)

Punkt końcowy	NOG N=38		BSC N=33		NOG+BSC N=27		
	Wyjściowa liczba epizodów, n (%)	Liczba epizodów w punkcie końcowym, n (%)	Wyjściowa liczba epizodów, n (%)	Liczba epizodów w punkcie końcowym, n (%)	Wyjściowa liczba epizodów, n (%)	Liczba epizodów w punkcie końcowym, n (%)	
Objawy neurologiczne	Nieprawidłowe ruchy	10 (26,3)	1 (2,6)	3 (9,1)	1 (3)	5 (18,5)	1 (3,7)
	Śpiączka	6 (15,8)	1 (2,6)	1 (3)	0	3 (11,1)	2 (7,4)
	Letarg	16 (42,1)	4 (10,5)	11 (33,0)	2 (6,1)	17 (63)	2 (7,4)
	Hipotonia mięśniowa	15 (39,5)	7 (18,4)	12 (36,4)	1 (3)	19 (70,4)	4 (14,8)
	Zaburzenie rozwoju neurologicznego	2 (5,3)	1 (2,6)	4 (12,1)	3 (9,1)	0	0
	Napady padaczkowe	2 (5,3)	0	4 (12,1)	1 (3)	3 (11,1)	0
	Sennaść/astenia	18 (47,4)	3 (7,9)	8 (24,2)	1 (3)	21 (77,8)	2 (7,4)
	Zaburzenia widzenia	4 (10,5)	3 (7,9)	1 (3)	1 (3)	1 (3,7)	2 (7,4)

Problemy z karmieniem	Słabe karmienie	15 (39,5)	4 (10,5)	13 (39,4)	0	18 (66,7)	1 (3,7)
	Wymioty	19 (50)	7 (18,4)	19 (57,6)	3 (9,1)	10 (37)	1 (3,7)

W przypadku większości klinicznych objawów hiperamonemii odnotowano znaczne zmniejszenie częstości ich występowania w punkcie końcowym badania w porównaniu do wartości wyjściowej we wszystkich grupach terapeutycznych. Wyjściowo większość wszystkich epizodów (86-100% epizodów) była związana z objawami neurologicznymi i/lub trudnościami z karmieniem. W punkcie końcowym badania prawidłowy stan neurologiczny odnotowano w przypadku 50% epizodów w grupie kwasu kargluminowego w monoterapii, w 45% epizodów w grupie terapii skojarzonej oraz 36% epizodów w grupie BSC. Największą poprawę odnotowano w przypadku senności/astenii, letargu oraz hipotonii mięśniowej.

W punkcie końcowym badania poprawę w zakresie trudności z karmieniem zareportowano w w przypadku 58% epizodów w grupie kwasu kargluminowego w monoterapii, w 80% epizodów w grupie terapii skojarzonej oraz 75% epizodów w grupie BSC.

5.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania kwasu kargluminowego stosowanego w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z wymiataczami amoniaku u pacjentów z kwasicami organicznymi analizowano zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane, które zaistniały w okresie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*).

W ramach TEAE analizowano: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TRAЕ, ang. *drug/treatment-related*), ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu oraz poszczególne zdarzenia niepożądane.

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji *safety set*, która obejmowała wszystkie epizody dekomensacji u pacjentów zakwalifikowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane zistniałe w okresie leczenia (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, ciężkie związane z leczeniem, prowadzące do zgonu, poszczególne zdarzenia niepożądane) (Chakrapani 2018)

Badanie	Punkt końcowy	NCG			BSC			NCG+BSC		
		Liczba zdarzeń	N epizodów (N=38)	N pacjentów (N=34)*	Liczba zdarzeń	N epizodów (N=33)	N pacjentów (N=22)*	Liczba zdarzeń	N epizodów (N=27)	N pacjentów (N=27)*
Chakrapani 2018	Zdarzenia niepożądane ogółem	61	19 (50)*	17 (50)*	97	19 (57,6)*	15 (68,2)*	21	11 (40,7)*	11 (40,7)*
	TEAEs ogółem	54	17 (44,7)*	15 (44,1)*	85	17 (51,5)*	13 (59,1)*	18	10 (37,0)*	10 (37,0)*
	TEAEs związane z leczeniem [^]	18	6 (15,8)*	6 (17,6)*	1	1 (3,0)*	1 (4,5)*	6	3 (11,1)*	3 (11,1)*
	Ciężkie TEAEs	13	8 (21,1)*	8 (23,5)*	31	8 (24,2)*	8 (36,4)*	7	4 (14,8)*	4 (14,8)*
	Ciężkie TEAEs związane z leczeniem [^]	5	4 (10,5)*	4 (11,8)*	0	0 (0)*	0 (0)*	1	1 (3,7)*	1 (3,7)*
	Powszne TEAEs [^]	15*	8 (21,1)*	8 (23,5)*	34*	8 (24,2)*	8 (36,4)*	6*	4 (14,8)*	4 (14,8)*
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu [^]	3*	3 (7,9)*	3 (8,8)*	14*	5 (15,2)*	5 (22,7)*	6*	3 (11,1)*	3 (11,1)*
	TEAEs prowadzące do zgonu	3	3 (7,9)*	3 (8,8)*	13	4 (12,1)*	4 (18,2)*	6	3 (11,1)*	3 (11,1)*
Poszczególne zdarzenia niepożądane*										

Koagulopatia	1 ^x	1 (2,6)&	1 (2,9)& ^x	6 ^x	5 (15,2)	5 (22,7) ^x	0 ^x	0 (0)	0 (0) ^x
Trombocytopenia	2 ^x	2 (5,3)&	2 (5,9)& ^x	7 ^x	7 (21,2)	7 (31,8) ^x	1 ^x	1 (3,7)	1 (3,7) ^x
Zawał serca ^x	0 ^x	0 (0) ^x	0 (0) ^x	3 ^x	3 (9,1) ^x	3 (13,6) ^x	0 ^x	0 (0) ^x	0 (0) ^x
Hiperglikemia	1 ^x	1 (2,6)	1 (2,9) ^x	6 ^x	5 (15,2)	4 (18,2) ^x	1 ^x	1 (3,7)	1 (3,7) ^x
Hipokalcemia	1 ^x	1 (2,6)&	1 (2,9)& ^x	4 ^x	4 (12,1)	4 (18,2) ^x	0 ^x	0 (0)	0 (0) ^x
Hipokaliemia	1 ^x	1 (2,6)	1 (2,9) ^x	6 ^x	6 (18,2)	6 (27,3) ^x	0 ^x	0 (0)	0 (0) ^x
Konwulsje ^x	1 ^x	1 (2,6) ^x	1 (2,9) ^x	3 ^x	3 (9,1) ^x	3 (13,6) ^x	0 ^x	0 (0) ^x	0 (0) ^x
Niewydolność oddechowa	0 ^x	0 (0)	0 (0) ^x	4 ^x	4 (12,1)	4 (18,2) ^x	0 ^x	0 (0)	0 (0) ^x

^xDane zaczerpnięte z dokumentu EMA [15]; [^]Związek z leczeniem w grupie terapii skojarzonej odnosi się wyłącznie do leczenia kwasem kargluminowym; ^{*}Autorzy badania Chakrapani 2018 analizowali poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w przypadku $\geq 10\%$ epizodów; [&]Związane z leczeniem w przypadku jednego epizodu/jednego pacjenta

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia prowadzących do zgonu była wyższa w grupie BSC w porównaniu z grupą kwasu kargluminowego w monoterapii oraz z grupą terapii skojarzonej. Również częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (koagulopatia, małopłytkowość, hiperglikemia, hipokalcemia, hipokaliemia, niewydolność oddechowa) była najwyższa w grupie BSC (benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu).

Ogółem w grupie kwasu kargluminowego u 17 (50,0%) pacjentów wystąpiło 61 zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 19 (50,0%) epizodów. W grupie BSC u 15 (68,2%) pacjentów odnotowano 97 zdarzeń niepożądanych podczas 19 (57,6%) epizodów. Natomiast w grupie otrzymującej terapię skojarzoną u 11 (40,7%) pacjentów zaraportowano 21 zdarzeń niepożądanych podczas 11 (40,7%) epizodów. W grupie chorych otrzymujących wymiatacze amoniaku odnotowano największą liczbę TEAEs (n=85), ciężkich TEAEs (n=31), poważnych TEAEs (n=34), zgonów (n=14) oraz TEAEs prowadzących do zgonu (n=13).

Odnotowane zdarzenia niepożądane były bardziej związane z chorobą/stanem (np. dekompenacje metaboliczne) niż z toksycznością leku. W badaniu *Chakrapani 2018* zaraportowano ogółem 22 śmiertelne zdarzenia niepożądane.

6. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KWASU KARGLUMINOWEGO W DŁUGOTRWALYM LECZENIU KWASIC ORGANICZNYCH NA PODSTAWIE BADAŃ BEZ GRUPY KONTROLNEJ

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych prezentujących wyniki długotrwałego leczenia pacjentów kwasem kargluminowym w przebiegu kwasicy organicznych (metylomalonowej, propionowej, izowalerianowej).

Zidentyfikowano natomiast dwa badania stanowiące retrospektywną serię przypadków: *Burlina 2016* [17] oraz *Kiykim 2021* [18], w którym zastosowano interwencję wnioskowaną - Carbaglu® (kwas kargluminowy) w długotrwałej terapii w przebiegu kwasicy metylomalonowej i propionowej.

Badanie *Burlina 2016* obejmowało 8 pacjentów z kwasicami organicznymi: 4 pacjentów z kwasicą propionową oraz 4 pacjentów z kwasicą metylomalonową. Wiek pacjentów w przypadku diagnozy PA wynosił od 3-20 lat, natomiast w przypadku diagnozy MMA wynosił 6-12 lat. Chorzy byli leczeni z powodu częstych dekompensacji metabolicznych w przebiegu kwasicy organicznych, z patologicznym poziomem amoniaku. Wszyscy (z wyjątkiem dwóch pacjentów – jeden zdiagnozowany przy urodzeniu, jeden w wieku 11 miesięcy) byli diagnozowani w ciągu pierwszych kilku tygodni życia. Przed rozpoczęciem leczenia kwasem kargluminowym wszyscy pacjenci stosowali dietę ograniczającą białko z lub bez suplementacji aminokwasów i karnityny. Dla każdego pacjenta spożycie białka było niskie i wynosiło 1-1,5 g/kg/dzień. Dla pacjentów z częstymi dekompensacjami metabolicznymi, z patologicznym poziomem amoniaku, początkowa dawka kwasu kargluminowego wynosiła 50 mg/kg/dzień. Czas trwania leczenia wynosił 7 – 16 miesięcy.

W przypadku próby klinicznej *Kiykim 2021* do badania włączono 21 pacjentów: 11 pacjentów z kwasicą metylomalonową oraz 10 pacjentów z kwasicą propionową. Kwas kargluminowy był stosowany u wszystkich pacjentów przez średnio 23 miesiące (min.-max.: 3-51 msc.). Średnia dawka kwasu kargluminowego wynosiła 85 mg/kg/dzień (zakres 12,5-250 mg/kg/dzień).

W przypadku braku szczegółowych danych dla poszczególnych postaci kwasicy organicznych przedstawiano wyniki dla populacji ogółem. W badaniu *Kiykim 2021* wyniki zostały przedstawione łącznie dla populacji pacjentów z kwasicą propionową oraz metylomalonową. Ponadto w badaniu *Kiykim 2021* przedstawiono szczegółowe dane dla liczby epizodów hiperamonemii oraz wyjściowy i końcowy poziom amoniaku u poszczególnych pacjentów (rozdział 14.5). Natomiast szczegółowe informacje na temat poziomu amoniaku i dawek wymiataczy amoniaku u poszczególnych pacjentów w badaniu *Kiykim 2021* przedstawiono w rozdziale 14.6.

Szczegółową charakterystykę badań, charakterystykę wyjściową pacjentów, kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów z badań oraz informacje na temat zastosowanych interwencji przedstawiono w rozdziale 14.2.

W rozdziale 14.3 przedstawiono ponadto charakterystykę wyjściową poszczególnych pacjentów uwzględnionych w badaniu *Burlina 2016*. Natomiast w rozdziale 14.4 przedstawiono charakterystykę wyjściową poszczególnych pacjentów uwzględnionych w badaniu *Kiykim 2021*.

6.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanej populacji analizowano następujące punkty końcowe:

- Liczba dekompensacji metabolicznych;
- Spożycie białka;
- Masa ciała;
- Hospitalizacja;
- Profil biochemiczny: poziom amoniaku, aminokwasów, kwasu mlekowego i kwasu moczowego w osoczu przed i po wdrożeniu terapii kwasem kargluminowym.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych, w rozdziale 14.2.

6.2.1. Populacja pacjentów z kwasicą propionową

6.2.1.1. Epizody dekompensacji metabolicznej

W pracy klinicznej *Burlina 2016* jako punkt końcowy analizowano częstość występowania epizodów dekompensacji metabolicznej, które wystąpiły u pacjentów w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kwasem kargluminowym oraz po zakończeniu terapii.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Epizody dekompensacji metabolicznych: populacja PA (*Burlina 2016*)

Punkt końcowy	Bodanie	ID pacjenta	Liczba epizodów przed rozpoczęciem leczenia NCG	Liczba epizodów wymagających hospitalizacji przed rozpoczęciem leczenia NCG	Liczba epizodów po leczeniu NCG
Epizody dekompensacji metabolicznej	<i>Burlina 2016</i>	1	4	0	1
		2	3	0	1
		3	11	0	5
		4	5	4*	2

*Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż kwas kargluminowy w znaczący sposób przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania epizodów dekompensacji metabolicznej w populacji pacjentów z kwasicą propionową.

U pacjentów z kwasicą propionową w ciągu roku przed rozpoczęciem ciągłego leczenia kwasem kargluminowym odnotowano ogółem 23 epizody dekompensacji metabolicznej, z czego u 1 pacjenta 4 zaistniałe epizody wymagały hospitalizacji. Natomiast wprowadzenie długoterminowej terapii kwasem kargluminowym w dawce

50 mg/kg/dzień przyczyniło się do zmniejszenia liczby epizodów dekomensacji metabolicznej, do 9 epizodów ogółem, oraz zmniejszenia nasilenia kwasicy ketonowej.

Należy podkreślić, iż z żaden epizodów dekomensacji metabolicznej odnotowany po zakończeniu leczenia kwasem kargluminowym nie wymagał hospitalizacji z powodu wystąpienia dekomensacji metabolicznej. Jeden pacjent był hospitalizowany z powodu nawrotowych nieżytów żołądka i jelit, jednak pacjent nie towarzyszyła tym zdarzeniom kwasica metaboliczna ani hiperamonemia.

6.2.1.2. Spożycie białka oraz masa ciała

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące spożycia białka oraz masy ciała pacjentów po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym.

Tabela 17. Zmiana spożycia białka i masy ciała pacjenta po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja PA (Burlina 2016)

Badanie	ID pacjenta	Czas trwania terapii kwasem kargluminowym (miesiące)	Dzienne spożycie białka przed leczeniem NCG (g/kg)	Wzrost spożycia naturalnego białka (%)	Przyrost wagi w porównaniu do wartości wyjściowej (kg)
Burlina 2016	1	9	1,0 (0,5)	50	1,5
	2	10	1,5 (0,4)	20	br
	3	10	1,2 (0,4)	50	2,8
	4	12	1,5 (0,5)	50	6,5

br – brak zmiany

Zastosowanie długoterminowego leczenia kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień w populacji pacjentów z kwasicą propionową przyczyniło się do wzrostu spożycia naturalnego białka o 20-50%. Dzięki temu u pacjentów odnotowano również przyrost masy ciała średnio o 1,5-6,5 kg względem wartości wyjściowych.

Autorzy badania *Burlina 2016* wskazują, iż właściwa kontrola poziomu amoniaku dzięki długoterminowemu stosowaniu kwasu kargluminowego, wpływa na poprawę apetytu u pacjentów z kwasicą propionową, a co za tym idzie przyczynia się do wzrostu spożycia naturalnego białka. U pacjentów zaobserwowano również poprawę w zakresie koncentracji uwagi, tolerancji wysiłku fizycznego oraz siły.

6.2.1.3. Profil biochemiczny

W badaniu *Burlina 2016* analizowano poziom amoniaku, aminokwasów, kwasu mlekowego i kwasu moczowego w osoczu przed i po wdrożeniu terapii kwasem kargluminowym.

Jednakże wyłącznie w przypadku oceny poziomu amoniaku w osoczu wyniki zostały przedstawione w podziale na pacjentów z kwasicą propionową oraz kwasicą metylomalonową. Pozostałe parametry przedstawiono bez

rozdzielenia na poszczególne rodzaje kwasów organicznych. Dane dotyczące pozostałych parametrów dla populacji ogółem przedstawiono w rozdziale 6.2.3.1.

Wyniki dotyczące stężenia amoniaku w osoczu po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 18. Stężenie amoniaku po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja PA (Burlina 2016)

Punkt końcowy	Badanie	ID pacjenta	Stężenie amoniaku przed leczeniem NCG* (µmol/L)	Stężenie amoniaku po leczeniu NCG* (µmol/L)	Wartość p
Stężenie amoniaku w osoczu	Burlina 2016	1	192,8	29,2	<0,001
		2	72	76,4	NS
		3	115	62	<0,05
		4	117	58,5	<0,05

*Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

Autorzy badania *Burlina 2016* podali, iż po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym u 3 pacjentów z kwasicą propionową nastąpił znamienny statystycznie spadek stężenia amoniaku w osoczu względem wartości sprzed leczenia (pacjent 1: $p < 0,001$; pacjent 3 i 4: $p < 0,05$). Żaden z tych pacjentów nie wykazywał epizodów dekompensacji metabolicznej w okresie obserwacji. Natomiast w przypadku pacjenta 1, u którego dawka NCG została zmniejszona, nastąpił niewielki wzrost poziomu amoniaku w osoczu. Po ponownym wprowadzeniu dawki 50 mg/kg/dzień stężenie amoniaku w osoczu uległo normalizacji.

6.2.2. Populacja pacjentów z kwasicą metylomalonową

6.2.2.1. Epizody dekompensacji metabolicznej

Autorzy badania *Burlina 2016* jako punkt końcowy analizowali częstość występowania epizodów dekompensacji metabolicznej, które wystąpiły u pacjentów w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kwasem kargluminowym oraz po zakończeniu terapii.

Dokładne dane zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 19. Epizody dekompensacji metabolicznych: populacja MMA (Burlina 2016)

Punkt końcowy	Badanie	ID pacjenta	Liczba epizodów przed rozpoczęciem leczenia NCG	Liczba epizodów wymagających hospitalizacji przed rozpoczęciem leczenia NCG	Liczba epizodów po leczeniu NCG
Epizody dekompensacji metabolicznej	Burlina 2016	5	5	1*	0
		6	4	3*	0
		7	3	3*	0

	8	4	4*	0
--	---	---	----	---

*Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

Analizując powyższą tabelę można stwierdzić, iż długotrwałe przyjmowanie kwasu kargluminowego wpływa na redukcję częstości występowania epizodów dekompensacji metabolicznej u pacjentów z kwasicą metylomalonową.

U pacjentów z kwasicą metylomalonową w ciągu roku przed rozpoczęciem ciągłego leczenia kwasem kargluminowym odnotowano ogółem 16 epizodów dekompensacji metabolicznej. U wszystkich pacjentów epizody dekompensacji metabolicznej wymagały hospitalizacji. Ogółem odnotowano 11 epizodów dekompensacji wymagających hospitalizacji. Natomiast wprowadzenie długoterminowej terapii kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień przyczyniło się do całkowitej redukcji liczby epizodów dekompensacji metabolicznej oraz zmniejszenia nasilenia kwasicy ketonowej.

6.2.2.2. Spożycie białka oraz masa ciała

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące spożycia białka.

Tabela 20. Zmiana spożycia białka i masy ciała pacjenta po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja MMA (Burlina 2016)

Badanie	ID pacjenta	Czas trwania terapii kwasem kargluminowym (miesiące)	Dzienne spożycie białka przed leczeniem NCG (g/kg)	Wzrost spożycia naturalnego białka (%)	Przyrost wagi w porównaniu do wartości wyjściowej (kg)
Burlina 2016	5	5	1,0	20	0,6
	6	5	1,3	-	br
	7	4	1,0	20	0,6
	8	3	1,1	-	br

br – brak zmiany

U 2 pacjentów z kwasicą metylomalonową zastosowanie długoterminowego leczenia kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień przyczyniło się do wzrostu spożycia naturalnego białka o 20%. U tych pacjentów odnotowano przyrost masy ciała o 0,6 kg względem wartości wyjściowych.

Autorzy badania *Burlina 2016* wskazują, iż właściwa kontrola poziomu amoniaku dzięki długoterminowemu stosowaniu kwasu kargluminowego, wpływa na poprawę apetytu u pacjentów z kwasicą propionową, a co za tym idzie przyczynia się do wzrostu spożycia naturalnego białka. U pacjentów zaobserwowano również poprawę w zakresie koncentracji uwagi, tolerancji wysiłku fizycznego oraz siły.

6.2.2.3. Profil biochemiczny

W badaniu *Burlina 2016* analizowano poziom amoniaku, aminokwasów, kwasu mlekowego i kwasu moczowego w osoczu przed i po wdrożeniu terapii kwasem kargluminowym.

Jednakże wyłącznie w przypadku oceny poziomu amoniaku w osoczu wyniki zostały przedstawione w podziale na pacjentów z kwasicą propionową oraz kwasicą metylomalonową. Pozostałe parametry przedstawiono bez rozróżnienia na poszczególne rodzaje kwasów organicznych.

Wyniki dotyczące stężenia amoniaku w osoczu po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Stężenie amoniaku po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja MMA (*Burlina 2016*)

Punkt końcowy	Badanie	ID pacjenta	Stężenie amoniaku przed leczeniem NCG* (µmol/L)	Stężenie amoniaku po leczeniu NCG* (µmol/L)	Wartość p
Stężenie amoniaku w osoczu	<i>Burlina 2016</i>	5	115	17,5	<0,001
		6	115	55	<0,05
		7	91,2	76,4	NS
		8	64,6	41,9	NS

*Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

Autorzy badania *Burlina 2016* podali, iż po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym u 2 pacjentów z kwasicą metylomalonową nastąpił istotny statystycznie spadek stężenia amoniaku w osoczu względem wartości sprzed leczenia (pacjent 5: $p < 0,001$; pacjent 6 $p < 0,05$). Żaden z tych pacjentów nie wykazywał epizodów dekomensacji metabolicznej w okresie obserwacji. W przypadku pozostałych dwóch pacjentów również odnotowano wystąpienie spadku poziomu amoniaku w osoczu, jednakże uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

6.2.3. Populacja ogółem

6.2.3.1. Hospitalizacja

Podczas trwania badania *Kiykim 2021* analizowano częstość hospitalizacji z powodu hiperamonemii przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas leczenia kwasem kargluminowym. Dane dotyczące oceny tego punktu końcowego były dostępne dla 10 pacjentów. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 22. Częstość hospitalizacji z powodu hiperamonemii przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas leczenia kwasem kargluminowym (*Kiykim 2021*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)/rok	Wartość p
Hospitalizacja		Przed leczeniem NCG	10	4,321 (2,958)	0,013

Kiykim 2021	Podczas leczenia NCG	1,207 (1,156)
--------------------	-----------------------------	----------------------

Podczas leczenia kwasem kargluminowym odnotowano znamienne statystycznie zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu hiperamonemii w porównaniu z okresem przed zastosowaniem kwasu kargluminowego ($p=0,013$).

6.2.3.2. Profil biochemiczny

W badaniu *Burlina 2016* u pięciu pacjentów zaobserwowano zmniejszenie stężenia kwasu mlekowego i kwasu moczowego po leczeniu w porównaniu z poziomami przed leczeniem. Po leczeniu NCG, wartości kwasu mlekowego wahały się od 1,3 do 2,1 mmol/L (prawidłowy zakres: 0,56-1,40 mmol / L) a wartości kwasu moczowego wahały się od 0,21 do 0,36 mmol / L (prawidłowy zakres: 0,26-0,45 mmol / L). Uzyskane wartości nie wykazywały istotności statystycznej. U wszystkich pacjentów nie zaobserwowano statystycznie istotnych zmian w profilu glicyny i glutaminy po wdrożeniu leczenia NCG. Natomiast w przypadku amino kwasów rozgałęzionych (leucyna, izoleucyna, walina), u 3 pacjentów nastąpiła normalizacja poziomu izoleucyny, prawdopodobnie z powodu wzrostu spożycia białka.

Natomiast w badaniu *Kiykim 2021* analizowano poziom amoniaku przed rozpoczęciem leczenia kwasem kargluminowym, podczas leczenia kwasem kargluminowym, podczas leczenia kwasem kargluminowym i benzoosanem sodu, podczas leczenia kwasem kargluminowym i fenylomaślanem sodu oraz podczas leczenia benzoosanem sodu. Szczegółowe dane dla poszczególnych pacjentów przedstawiono w załączniku w Rozdziale 14.6.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki odnośnie poziomu amoniaku dla populacji ogółem.

Tabela 23. Stężenie amoniaku po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja ogółem (*Kiykim 2021*)

Punkt końcowy	Bodanie	Interwencja	N	Średnia w $\mu\text{mol/L}$ (SD)	Wartość p
Stężenie amoniaku w osoczu	<i>Kiykim 2021</i>	Przed leczeniem NCG	21	69,64 (17,828)	p=0,021
		Podczas leczenia NCG		55,31 (13,762)	
		Podczas leczenia NCG + benzoosan sodu		65,5 (20,077)	p=1
		Podczas leczenia NCG + fenylomaślan sodu		61,50 (16,217)	p=0,273
		Podczas leczenia benzoosanem sodu		94 (15,556)	bd

Podczas terapii kwasem kargluminowym u pacjentów z kwasicą metylomalonową oraz kwasicą propionową odnotowano znaczny spadek poziomu amoniaku w osoczu ($p=0,021$).

Zastosowanie leczenia dodatkowego do kwasu kargluminowego w postaci benzoesu sodu oraz fenylomaślanu sodu nie miało istotnego wpływ na zmniejszenie poziomu amoniaku w osoczu. Poziomy istotności statystycznej wynosiły odpowiednio $p=1$ oraz $p=0,273$.

Autorzy próby klinicznej *Kiykim 2021* analizowali również początkowe oraz końcowe poziomy amoniaku w osoczu w czasie epizodów hiperamonemii wymagających hospitalizacji. Dokładne dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 24. Początkowe oraz końcowe poziomy amoniaku w osoczu w czasie epizodów hiperamonemii wymagających hospitalizacji (*Kiykim 2021*)

Punkt końcowy	Badanie	Czas pomiaru	N	Średnia w $\mu\text{mol/L}$ (SD)	Wartość p
Stężenie amoniaku w osoczu w czasie epizodów hiperamonemii wymagających hospitalizacji	<i>Kiykim 2021</i>	Początkowe pomiary	10	142 (46,495)	$p=0,000$
		Końcowe pomiary		42,739 (12,120)*	

*Podczas podawania kwasu kargluminowego w dawce 148,7 (33,204) mg/kg

Zastosowanie kwasu kargluminowego u pacjentów z kwasicą metylomalonową oraz kwasicą propionową przyczyniło się do istotnie statystycznego zmniejszenia poziomu amoniaku w osoczu podczas epizodów hiperamonemii wymagających hospitalizacji ($p=0,000$).

6.3. Bezpieczeństwo

W badaniu *Burlina 2016* autorzy nie przeprowadzili oceny bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego w analizowanych populacjach pacjentów.

W trakcie trwania badania *Burlina 2016* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Natomiast autorzy próby klinicznej *Kiykim 2021* podkreślili, iż kwas kargluminowy był dobrze tolerowany. W trakcie trwania badania nie odnotowano wystąpienia widocznych zdarzeń niepożądanych. Ponadto, żaden z pacjentów nie przerwał leczenia kwasem kargluminowym.

Pacjent o ID 11 nie tolerował leczenia z zastosowaniem benzoesu sodu z powodu wymiotów. W związku z czym u tego pacjenta jako terapię dodatkową stosowano wyłącznie fenylomaślan sodu.

7. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KWASU KARGLUMINOWEGO W LECZENIU OSTRYCH EPIZODÓW DEKOMPENSACJI W POPULACJI PACJENTÓW Z KWASICAMI ORGANICZNYMI NA PODSTAWIE BADAŃ BEZ GRUPY KONTROLNEJ

7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano również jedno, retrospektywne, niezaślepienie (ang. *open-label*), wieloośrodkowe badanie kliniczne bez grupy kontrolnej oceniające efektywność kliniczną kwasu kargluminowego u pacjentów z hiperamonemią podczas epizodów dekompensacji metabolicznej w przebiegu kwasicy organicznych: *Valayannopoulos 2016*.

W badaniu uczestniczyli pacjenci z potwierdzoną diagnozą kwasicy organicznej (propionowa, metylomalonowa, izowalerianowa) i hiperamonemią (definiowaną jako stężenie amoniaku w osoczu powyżej 60 $\mu\text{mol/L}$ przed leczeniem kwasem kargluminowym) podczas co najmniej jednego pełnego epizodu dekompensacji metabolicznej, podczas którego zastosowano u pacjenta kwas kargluminowy. Zebrano dane z 21 ośrodków z Europy (Włochy, Francja, Niemcy, Hiszpania, Holandia, Wielka Brytania) i Turcji, dotyczące leczenia pacjentów z kwasicami organicznymi w przedziale czasowym styczeń 1995 – październik 2009.

W próbie *Valayannopoulos 2016* dawkowanie kwasu kargluminowego, jak również czas trwania leczenia, ustalane było przez lekarza prowadzącego. Średnia początkowa 24-godzinna dawka kwasu kargluminowego w populacji ogółem wynosiła 184,5 mg/kg/dzień, w populacji pacjentów z kwasicą propionową: 209,3 mg/kg/dzień, w populacji pacjentów z kwasicą metylomalonową: 160,6 mg/kg/dzień oraz 216 mg/kg/dzień w pacjentów z kwasicą izowalerianową.

Część pacjentów otrzymywała także leczenie dodatkowe w postaci "wymiataczy amoniaku" (benzoesan sodu, fenylomaślan sodu) przed i/lub jednocześnie z kwasem kargluminowym. Ponadto u pacjentów stosowano również hemofiltrację/hemodializę, dietę niskobiałkową, L-karnitynę, L-glicynę, L-argininę. W 73% epizodów (z 26, dla których dostępne są dane wyjściowe) i w 59% epizodów (z 39, dla których dostępne są dane w punkcie końcowym badania), stosowane było dodatkowe postępowanie w postaci diety niskobiałkowej. Ponadto suplementacja L-karnityną, L-glicyną lub L-argininą przed i / lub podczas leczenia kwasem kargluminowym została wdrożona przy 38 populacji *efficacy* i 58 epizodach populacji *safety*.

Średni czas pomiędzy wystąpieniem epizodu a rozpoczęciem leczenia kwasem kargluminowym wynosił 3 dni dla populacji ogółem. Natomiast w przypadku populacji pacjentów z kwasicą propionową średni czas pomiędzy wystąpieniem epizodu a rozpoczęciem leczenia kwasem kargluminowym wynosił 4,2 dni, w przypadku populacji pacjentów z kwasicą metylomalonową: 2,5 dni, w populacji pacjentów z kwasicą izowalerianową: 0,8 dni.

Średni czas stosowania kwasu kargluminowego wynosił odpowiednio: 5,2 dni w populacji pacjentów z kwasicą propionową; 6,1 dni w populacji pacjentów z kwasicą metylomalonową oraz 3,5 dni w populacji pacjentów z kwasicą izowalerianową.

Do badania włączono 57 pacjentów, którzy zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa. Natomiast u 17 pacjentów nastąpiło naruszenie protokołu badania z różnych przyczyn (historia medyczna: 1 pacjent, poziom amoniaku poniżej 60 $\mu\text{mol/L}$: 1 pacjent, zła diagnoza: 4 pacjentów, niepotwierdzona diagnoza: 4 pacjentów, brak wejściowych danych dotyczących poziomu amoniaku: 4 pacjentów, brak danych dotyczących poziomu amoniaku w punkcie końcowym: 6 pacjentów). W związku z czym w analizie skuteczności uwzględnionych zostało 41 pacjentów, z czego 16 pacjentów z kwasicą propionową, 21 pacjentów z kwasicą metylomalonową oraz 4 pacjentów z kwasicą izowalerianową.

W przypadku braku szczegółowych danych dla poszczególnych postaci kwasów organicznych przedstawiano wyniki dla populacji ogółem.

Szczegółową charakterystykę badania, charakterystykę wyjściową pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania oraz informacje na temat zastosowanych interwencji przedstawiono w 14.2 oraz rozdziale 14.7.

7.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności stosowania kwasu kargluminowego analizowano następujące punkty końcowe:

- Stężenie amoniaku w osoczu w punkcie końcowym badania;
- Normalizacja osoczowego stężenia amoniaku (definiowano jako stężenie amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$),
- Czas do osiągnięcia osoczowego poziomu amoniaku $\leq 60 \mu\text{mol/L}$,
- Objawy kliniczne: neurologiczne, psychiatryczne, ze strony układu oddechowego, wątroby, stan psychomotoryczny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Valayannopoulos 2016* była normalizacja stężenia amoniaku w osoczu (definiowana jako $\leq 60 \mu\text{mol/L}$).

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych, w rozdziale 14.2.

Analizę skuteczności przeprowadzono na liczbie epizodów dekompensacji metabolicznej w populacji *efficacy*, która obejmowała wszystkich zrekrutowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę kwasu kargluminowego i mieli oznaczony poziom amoniaku w osoczu na początku epizodu dekompensacji metabolicznej i w punkcie końcowym badania. Pacjenci lub epizody zostali wyłączeni z analizy skuteczności, jeśli wystąpiło co najmniej jedno odchylenie od protokołu, jak np. brak danych dotyczących poziomu amoniaku w punkcie wyjściowym lub punkcie końcowym, niepotwierdzona diagnoza, odchylenia dotyczące kryteriów włączenia/wykluczenia. U 35 pacjentów zarejestrowano pojedynczy epizod dekompensacji przebiegający z hiperamonemią, u 5 pacjentów wystąpiły 2 epizody, u jednego pacjenta zarejestrowano 3 epizody. W populacji *efficacy* analizowano 48 epizodów dekompensacji metabolicznych (MMA: 25, PA: 19, IVA: 4).

Szczegółową charakterystykę epizodów dekompensacji dla pacjentów z kwasicą propionową, metylomalonową, izowalerianową oraz populacji ogółem przedstawiono w 14.8.

7.2.1. Populacja pacjentów z kwasicą propionową

7.2.1.1. Analiza stężenia amoniaku w osoczu

W badaniu *Valayannopoulos 2016* analizowano jako punkt końcowy średnią zmianę stężenia amoniaku w osoczu w punkcie końcowym badania. Ocenianym punktem końcowym była również normalizacja stężenia amoniaku w osoczu, definiowana jak osiągnięcie stężenia amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$. Analizowano ponadto czas do osiągnięcia osoczowego poziomu amoniaku $\leq 60 \mu\text{mol/L}$.

Dokładne dane dotyczące analizy stężenia amoniaku w osoczu umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Analiza stężenia amoniaku w osoczu: populacja PA (*Valayannopoulos 2016*)

Badanie	Punkt końcowy	Liczba epizodów ogółem	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	Średnia wartość końcowa (SD)	Średni czas, dni
<i>Valayannopoulos 2016</i>	Stężenie amoniaku w osoczu, $\mu\text{mol/L}$	19	355,0 (326,8)	-307,3	47,8 (20,4)	4,2*
	Stężenie amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$	19	-	-310,5	-	3^

*Czas do oceny punktu końcowego;

^Czas do osiągnięcia osoczowego poziomu amoniaku $\leq 60 \mu\text{mol/L}$

W badaniu *Valayannopoulos 2016* dla populacji pacjentów z kwasicą propionową rozpoczęcie leczenia kwasem kargluminowym przyczyniło się do szybkiego zmniejszenia poziomu amoniaku w osoczu do wartości zbliżonych do poziomu normalizacji ($60 \mu\text{mol/L}$) w ciągu pierwszych 3 dni leczenia. Poziom amoniaku utrzymywał się na podobnym poziomie przez dalszą część leczenia (2-tygodniowy okres *follow-up*). Średni poziom amoniaku w punkcie końcowym badania wyniósł $47,8 (20,4) \mu\text{mol/L}$. Średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu w punkcie końcowym badania względem wartości wyjściowej wyniosła $-307,3 \mu\text{mol/L}$. Natomiast średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu względem wartości wyjściowej do osiągnięcia stężenia amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$ (normalizacja osoczowego stężenia amoniaku) wyniosła $-310,5 \mu\text{mol/L}$. Średni czas do osiągnięcia normalizacji poziomu amoniaku w osoczu wyniósł 3 dni.

7.2.2. Populacja pacjentów z kwasicą metylomalonową

7.2.2.1. Analiza stężenia amoniaku w osoczu

Wyniki dotyczące analizy stężenia amoniaku w osoczu po zastosowaniu leczenia kwasem kargluminowym w populacji pacjentów z kwasicą metylomalonową zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Analiza stężenia amoniaku w osoczu: populacja MMA (Valayannopoulos 2016)

Badanie	Punkt końcowy	Liczba epizodów ogółem	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	Średnia wartość końcowa (SD)	Średni czas, dni
Valayannopoulos 2016	Stężenie amoniaku w osoczu, $\mu\text{mol/L}$	25	296,9 (206,2)	-229,2	67,7 (36,4)	5,2
	Stężenie amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$	20	-	-233,1	-	1,9 [^]

[^]Czas do oceny punktu końcowego;

[^]Czas do osiągnięcia osoczowego poziomu amoniaku $\leq 60 \mu\text{mol/L}$.

Autorzy badania Valayannopoulos 2016 zaobserwowali, iż w populacji pacjentów z kwasicą metylomalonową wprowadzenie terapii kwasem kargluminowym przyczyniło się do szybkiego zmniejszenia poziomu amoniaku w osoczu do wartości zbliżonych do poziomu normalizacji ($60 \mu\text{mol/L}$) w ciągu pierwszych 3 dni leczenia. Poziom amoniaku utrzymywał się na podobnym poziomie przez dalszą część leczenia (2-tygodniowy okres follow-up). Średni poziom amoniaku w punkcie końcowym badania wyniósł $67,7 (36,4) \mu\text{mol/L}$. Średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu w punkcie końcowym badania względem wartości wyjściowej wyniosła $-229,2 \mu\text{mol/L}$. Natomiast średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu względem wartości wyjściowej do osiągnięcia stężenia amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$ (normalizacja osoczowego stężenia amoniaku) wyniosła $-233,1 \mu\text{mol/L}$. Średni czas do osiągnięcia normalizacji poziomu amoniaku w osoczu wynosił 1,9 dni.

7.2.3. Populacja pacjentów z kwasicą izowalerianową

7.2.3.1. Analiza stężenia amoniaku w osoczu

Szczegółowe dane dotyczące analizy stężenia amoniaku w osoczu w populacji pacjentów z kwasicą izowalerianową umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Analiza stężenia amoniaku w osoczu: populacja IVA (Valayannopoulos 2016)

Badanie	Punkt końcowy	Liczba epizodów ogółem	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	Średnia wartość końcowa (SD)	Średni czas, dni
Valayannopoulos 2016	Stężenie amoniaku w osoczu, $\mu\text{mol/L}$	4	666,8 (692,2)	-614,3	52,5 (28,4)	2,8
	Stężenie amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$	3	-	-299	-	2,3 [^]

[^]Czas do oceny punktu końcowego;

^aCzas do osiągnięcia osoczkowego poziomu amoniaku $\leq 60 \mu\text{mol/L}$

Terapia kwasem kargluminowym w populacji pacjentów z kwasicą izowalerianową skutkowała szybkim zmniejszeniem poziomu amoniaku w osoczu do wartości zbliżonych do poziomu normalizacji ($60 \mu\text{mol/L}$) w ciągu pierwszych 3 dni leczenia. Poziom amoniaku utrzymywał się na podobnym poziomie przez dalszą część leczenia (2-tygodniowy okres *follow-up*). Średni poziom amoniaku w punkcie końcowym badania wyniósł $52,5$ ($28,4$) $\mu\text{mol/L}$. Średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu w punkcie końcowym badania względem wartości wyjściowej wyniosła $-614,3 \mu\text{mol/L}$. Natomiast średnia zmiana stężenia amoniaku w osoczu względem wartości wyjściowej do osiągnięcia stężenia amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$ (normalizacja osoczkowego stężenia amoniaku) wynosiła $-299 \mu\text{mol/L}$. Średni czas do osiągnięcia normalizacji poziomu amoniaku w osoczu wynosił 2,3 dni.

7.2.4. Populacja ogółem

7.2.4.1. Analiza stężenia amoniaku w osoczu

W pracy klinicznej *Valayannopoulos 2016* przedstawiono ponadto informacje dotyczące poziomu amoniaku w osoczu w podgrupie pacjentów dodatkowo stosujących wymiatacze amoniaku, w podgrupie pacjentów nie stosujących wymiataczy amoniaku/hemofiltracji oraz w podgrupie pacjentów otrzymujących dodatkowo hemofiltrację (z lub bez wymiataczy amoniaku).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Populacja ogółem (*Valayannopoulos 2016*)

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Liczba epizodów ogółem	Średnia zmiana	Średni czas, dni
<i>Valayannopoulos 2016</i>	Z dodatkowym stosowaniem wymiataczy amoniaku	Stężenie amoniaku w osoczu, $\mu\text{mol/L}$	15	-366	3,9
		Stężenie amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$	14	-344,7	2,3
	Bez stosowania wymiataczy amoniaku/hemofiltracji	Stężenie amoniaku w osoczu, $\mu\text{mol/L}$	27	-200,2	5
		Stężenie amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$	22	-157,2	2,8
	Z dodatkowym stosowaniem hemofiltracji (z lub bez wymiataczy amoniaku)	Stężenie amoniaku w osoczu, $\mu\text{mol/L}$	6	-521,8	4,8
		Stężenie amoniaku w osoczu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$	6	-529,3	1,5

osoczu ≤ 60
 $\mu\text{mol/L}$

Jednoczesne stosowanie przez pacjentów (niezależnie od postaci kwasicy) hemodializy/hemofiltracji było związane z większą zmianą stężenia amoniaku w osoczu w punkcie końcowym badania względem wartości wyjściowej. Jednakże w przypadku pacjentów stosujących oprócz kwasu kargluminowego dodatkowo hemofiltrację/hemodializę mediana wyjściowego poziomu amoniaku w osoczu wynosiła 506,5 $\mu\text{mol/L}$. Natomiast w przypadku pacjentów, którzy nie otrzymali dodatkowego leczenia mediana wyjściowego poziomu amoniaku w osoczu wynosiła jedynie 206 $\mu\text{mol/L}$. Wartości końcowe poziomu amoniaku wynosiły odpowiednio: 31 $\mu\text{mol/L}$ w przypadku pacjentów otrzymujących dodatkowo hemofiltrację oraz 55,5 $\mu\text{mol/L}$ w przypadku pacjentów bez dodatkowego leczenia. W związku z tym, większa zmiana stężenia amoniaku w przypadku pacjentów otrzymujących jednocześnie hemofiltrację była prawdopodobnie związana z wyższymi wartościami wyjściowymi poziomu amoniaku.

7.2.4.2. Objawy kliniczne

W próbie klinicznej *Valayannopoulos 2016* w populacji ogółem u 41 pacjentów zareportowano wejściowo 48 epizodów dekompensacji metabolicznej.

Zareportowane epizody dekompensacji metabolicznej związane były z objawami klinicznymi takimi jak: słaby odruch ssania, wymioty, hipotonia mięśniowa, hiperwentylacja, ospałość, śpiączka oraz nawracająca kwasica ketonowa.

Tabela 29. Objawy kliniczne: populacja ogółem (*Valayannopoulos 2016*)

Badanie	Punkt końcowy	Wartość wyjściowa, n (%) / N epizodów	Wartość w punkcie końcowym, n (%) / N epizodów
<i>Valayannopoulos 2016</i>	Prawidłowy stan neurologiczny	3 (12)/25	13 (52)/25
	Prawidłowy stan psychiatryczny	17 (70,8)/24	21 (87,5)/24
	Prawidłowy stan psychoruchowy	16 (64)/25	16 (64)/25
	Prawidłowy stan układu oddechowego	19 (61,3)/31	26 (83,9)/31
	Prawidłowa czynność wątroby	24 (75)/32	27 (84,4)/32

Pod koniec epizodów, dla których dostępne były dane wejściowe oraz końcowe, nie odnotowano objawów klinicznych u 8 z 30 epizodów. Autorzy badania *Valayannopoulos 2016* podają, iż brak objawów neurologicznych wejściowo odnotowano w przypadku 12% epizodów (3/25). Natomiast w punkcie końcowym badania prawidłowy stan neurologiczny odnotowano w przypadku 52% epizodów (13/25). Najczęściej występującym objawem neurologicznym była senność, której częstość występowania zmniejszyła się z 68% do 28% (wartość na początku badania vs wartość w punkcie końcowym badania).

Niższą częstość objawów klinicznych w punkcie końcowym badania względem wartości wyjściowych odnotowano również w przypadku stanu psychiatrycznego (wartość początkowa: 70,8% vs wartość końcowa: 87,5%), stanu układu oddechowego (wartość początkowa: 61,3% vs wartość końcowa: 83,9%) oraz w zakresie czynności wątroby (wartość początkowa: 75% vs wartość końcowa: 84,4%). Natomiast w przypadku stanu

psychoruchowego nie odnotowano różnic pomiędzy wartością początkową a wartością w punkcie końcowym badania.

7.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania kwasu kargluminowego w leczeniu hiperamonemii w przebiegu kwasicy propionowej, metylomalonowej oraz izowalerianowej analizowano następujące punkty końcowe:

- Zdarzenia niepożądane, które zaistniały w okresie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*);
- Kliniczne parametry laboratoryjne;
- Stosowanie leków towarzyszących.

W ramach TEAE analizowano: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie (ang. *serious*) oraz poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TRAE, ang. *drug/treatment-related*) oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TRAE, ang. *drug/treatment-related*): zdarzenia niepożądane związane z lekiem kwalifikowane były jako zdarzenia, które w opinii badacza były związane ze stosowaniem badanego leku lub o nieznanym przyczynie.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji *safety*. Populacja *safety* została zdefiniowana jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE). Populacja *safety* stanowiło 57 pacjentów, z których 64,9% było noworodkami. Większość z nich (48 pacjentów, 84,2%), była leczona z powodu jednego epizodu hiperamonemii.

W badaniu *Valayannopoulos 2016* autorzy przeprowadzili ocenę bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego dla populacji ogółem.

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane, które zaistniały w okresie leczenia (*Valayannopoulos 2016*)

Badanie	Punkt końcowy	N	Liczba zdarzeń, n (%)	Pacjenci, n (%)
<i>Valayannopoulos 2016</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	57	74	25 (43,9)
	Poważne zdarzenia niepożądane	57	23 (31,1)	13 (22,8)
	Ciężkie zdarzenia niepożądane	57	22 (29,7)	13 (22,8)
	Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	57	24 (32,4)	9 (15,8)
	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	57	6 (8,1)	5 (8,8)
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	57	11 (14,9)	7 (12,3)

Ogółem w trakcie trwania badania Valayannopoulos 2016 u 25 pacjentów odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, wyszczególnionych z podziałem na klasy układów i narządów (SOC), należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (15,8%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (14%), infekcje i infestacje (12,3%) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (12,3%).

Śmiertelne zdarzenia niepożądane odnotowano u 7 pacjentów (12,3%). Przyczynami zgonów pacjentów były komplikacje, które wystąpiły podczas epizodów dekompensacji: wstrząs kardiogeny, niewydolność wielonarządowa, zaburzenia metaboliczne oraz zatrzymanie oddychania.

Wszystkie zgony, które wystąpiły w trakcie trwania badania zostały uznane przez badaczy na niemające związku z zastosowanym leczeniem kwasem kargluminowym, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego wystąpiły objawy neurologiczne przed podaniem ocenianego leku (słabe ssanie, hipotonia mięśniowa, letarg, senność). Pacjent zmarł z powodu uszkodzeń neurologicznych oraz zatrzymania oddychania w szóstym dniu po zaprzestaniu przyjmowania kwasu kargluminowego (kwas kargluminowy podawany był przez dziewięć dni), w związku z tym autorzy badania uważają, iż prawdopodobnie uszkodzenia neurologiczne doprowadziły do zgonu pacjenta, a związek zgonu z zastosowaniem kwasu kargluminowego wydaje się być mało prawdopodobny.

8. DODATKOWA OCENA SKUTECZNOŚCI ORAZ BEZPIECZEŃSTWA KWASU KARGLUMINOWEGO NA PODSTAWIE OPISU POJEDYNCZYCH PRZYPADKÓW ORAZ SERII PRZYPADKÓW

W niniejszym rozdziale przedstawiono dodatkową ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego na podstawie opisu pojedynczych przypadków oraz serii przypadków.

8.1. Populacja pacjentów długotrwanie leczonych kwasem kargluminowym w przebiegu kwasic organicznych

W procesie wyszukiwania odnaleziono dodatkowo 3 prace: *Tummoło 2018* [19], *Kyikim 2018* [20] oraz *Del Rizzo 2015* [21] prezentujących wyniki długotrwałego leczenia pacjentów kwasem kargluminowym w przebiegu kwasic organicznych. Zidentyfikowane prace stanowią opisy przypadków (pojedyncze przypadki: *Tummoło 2018* lub serie przypadków: *Del Rizzo 2015* oraz *Kyikim 2018*).

Badania *Del Rizzo 2015* oraz *Kyikim 2018* dostępne były jedynie w postaci abstraktów, natomiast praca *Tummoło 2018* została opublikowana w postaci pełnotekstowego artykułu.

8.1.1. Opis przypadku: *Tummoło 2018*

Praca *Tummoło 2018* stanowi opis pojedynczego pacjenta włączonego do badania klinicznego (NCT01597440). Badanie to zostało zaprojektowane jako interwencyjne, randomizowane, poczwórnie zaślepienie badanie II fazy. Ze względu na bardzo niską rekrutację, badanie zakończyło się przed czasem.

Praca *Tummoło 2018* stanowi opis 15-letniego pacjenta z kwasicą propionową, u którego w wieku 2 dni wystąpiły wymioty, letarg i kwasica metaboliczna. Analiza kwasów organicznych i badania molekularne potwierdziły diagnozę PA. Zaprzeszono karmienia doustnego i wprowadzono dożylną terapię leczenia hiperamonemii i kwasicy metabolicznej. Wdrożono dietę ubogobiałkową, uzupełnioną o karnitynę w dawce 100 mg/kg, biotynę 5 mg/dobę i metronidazol 10 mg/kg. Spożycie białka pomiędzy epizodami dekomensacji metabolicznej wynosiło 0,8 g/kg/dzień (0,2 g/kg/dzień w postaci formuł pozbawionych aminokwasów propiogennych) od pierwszego roku życia. Zapewniano odpowiednią podaż energii, unikano przedłużonego postu i uzupełniano dietę aminokwasami (izoleucyną i waliną).

Przebieg kliniczny charakteryzował się częstymi i poważnymi epizodami dekomensacji metabolicznych z podwyższonym poziomem amoniaku (> 120 $\mu\text{mol/L}$), kwasicą metaboliczną, nawracającymi wymiotami i zaburzeniami świadomości. Ocena psychologiczna dokonana metodą *Portage* i profil osiągnięć edukacyjnych wskazały na upośledzenie kognitywne i opóźniony rozwój mowy (funkcjonalny rozwój 30-36 miesięcy w porównaniu z wiekiem 7 lat). Masa ciała pacjenta również była poniżej prawidłowego zakresu a gęstość kości znajdowała się w zakresie osteoporotycznym (średnia gęstość 0,63g/cm²). Pacjent nie wykazywał natomiast zaburzeń kardiologicznych, hematologicznych oraz okulistycznych. Obrazowanie mózgu rezonansem magnetycznym nie wykryło żadnych nieprawidłowości morfologicznych, natomiast spektroskopia podkreśliła uszkodzenie neuronów jako nieprawidłowy stosunek N-acetylaspartan/kreatyna. Z powodu utrzymującej się hiperamonemii i częstych epizodów dekomensacji metabolicznych pacjentowi były podawane wymiatacze

amoniaku (fenylomaślan sodu, benzoesan sodu) i chlorowodorek argininy. Przez pierwszych 9 lat życia pacjent był hospitalizowany 78 razy (7-10 przyjęć rocznie).

Ze względu na częstotliwość zdarzeń metabolicznych i poziom amoniaku, w wieku 9 lat wdrożono ciągłe podawanie doustne kwasem kargluminowym w dawce 100 mg/kg/dzień. 6 miesięcy później dzienna dawka kwasu kargluminowego została zmniejszona do 50 mg/kg/dobę. Leczenie trwało 6 lat.

Szczegółowe dane dotyczące poziomu amoniaku, liczby hospitalizacji oraz spożycia białka w poszczególnych latach życia pacjenta, przed i w trakcie leczenia kwasem kargluminowym, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Oceniane parametry (liczba hospitalizacji, poziom amoniaku, dzienne spożycie białka) w poszczególnych latach życia pacjenta (Tummoła 2018)

Wiek	Liczba hospitalizacji	Poziom amoniaku ^a Średnia (SD), $\mu\text{mol/L}$	Dzienne spożycie białka (g/kg)	
Przed leczeniem NCG	0-1	9	121 (14,7)	1,5 (1)
	1-2	10	116 (35,4)	1,6 (0,9)
	2-3	8	131 (12,4)	1,4 (0,8)
	3-4	10	89 (17,9)	1,1 (0,7)
	4-5	7	128 (27,3)	1 (0,6)
	5-6	8	96 (17,7)	1 (0,5)
	6-7	9	112 (30,5)	1,1 (0,6)
	7-8	9	199 (70,6)	0,95 (0,6)
	8-9	8	114 (31,8)	0,9 (0,5)
W trakcie leczenia NCG	9-10	2	69 (21,5)	1 (0,7)
	10-11	0	74 (30,4)	1,1 (0,8)
	11-15	0	61,7 (48)	1,2 (1)

a – prawidłowy zakres stężeń 50–80 $\mu\text{mol/L}$

Od początku terapii kwasem kargluminowym średni poziom amoniaku w osoczu zmniejszył się istotnie. W ciągu 6 lat pacjent doświadczył tylko dwóch epizodów ostrej dekomensacji wymagających hospitalizacji, z których oba wystąpiły podczas pierwszego roku po rozpoczęciu leczenia kwasem kargluminowym. Od drugiego roku terapii do końca jej trwania nie wystąpił żaden epizod dekomensacji. Natomiast w okresie 3 lat bezpośrednio

poprzedzających rozpoczęcie terapii kwasem kargluminowym u pacjenta występowało 8-10 hospitalizacji rocznie.

Tabela 32. Wartości ocenianych parametrów przed i w trakcie kuracji kwasem kargluminowym (Tummoła 2018)

Parametr	Przed rozpoczęciem kuracji NCG, średnia (SD)	W trakcie kuracji NCG, (średnia (SD))	Wartość p
Naturalne spożycie białka (g/kg/dzień)	0,7 (0,12)	0,85 (0,18)	ns
Podaż energii (kcal/kg)	67,3 (13,2)	56,2 (19,1)	ns
BMI (kg/m ²)	14,3 (<10 percentyla)	18,4 (> 25 percentyla)	ns
Poziom metabolitów (μmol/L, liczba pomiarów)			
Amoniak	140,3 (47,2; 18)	75,7 (37; 11)	0,003
Glutamina	297,3 (64,8; 8)	296 (160; 12)	0,4
Alanina	430,3 (123,9; 5)	596,8 (318,9; 10)	0,09
Glicyna	561,8 (496,2; 7)	1349 (496,9; 12)	0,01

Średni poziom amoniaku wynosił odpowiednio 75,7 (SD=37) μmol/L vs. 140,3 (SD=47,2) μmol/L w trakcie vs przed wdrożeniem kwasu kargluminowego, p < 0,005. Dzięki długoterminowej terapii kwasem kargluminowym nastąpił wzrost wskaźnika BMI.

Wymiatacze amoniaku były stopniowo wycyfowane, natomiast dawki karnityny i metronidazolu zostały dobrane w oparciu o profil acylokarnityny i poziom kwasów organicznych. Całkowite spożycie białka wzrastało stopniowo i wynosiło 1,2 g/kg/dzień przy ostatniej ocenie pacjenta. Parametry gęstości kości poprawiły się z osteoporotycznego na osteopeniczny.

Wnioski: Długoterminowe zastosowanie kwasu kargluminowego (6 lat) było związane z redukcją poziomu amoniaku w osoczu oraz trwałą redukcją częstości występowania dekompensacji metabolicznych. W trakcie długotrwałego stosowania kwasu kargluminowego nie odnotowano wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych, jak również dowodów na wystąpienie progresji powikłań wielonarządowych.

8.1.2. Opis serii przypadków: *Del Rizzo 2015* oraz *Kyikim 2018*

W poniższej tabeli zestawiono opisy prac *Del Rizzo 2015* oraz *Kyikim 2018*.

Tabela 33. Serie przypadków dotyczące długotrwałego leczenia kwasem kargluminowym (Del Rizzo 2015, Kyikim 2018)

Badanie	Kryteria włączenia	Dawka NCG, mg/kg/dobę	Liczba pacjentów	Wiek w momencie diagnozy	Wiek (zakres)	Czas trwania leczenia NCG mediana (zakres), miesiące	Poziom amoniaku (zakres), $\mu\text{mol/l}$		Przyrost wagi pacjentów przed leczeniem vs po leczeniu (zakres), kg	Liczba epizodów dekompensacji metabolicznych ogółem/liczba epizodów dekompensacji metabolicznych wymagających hospitalizacji
							Przed leczeniem	Po leczeniu		
Del Rizzo 2015	Pacjenci z PA lub MMA (mutacja mut ⁰); >5 epizodów dekompensacji metabolicznej/rok wymagających hospitalizacji w ciągu 2 lat przed wdrożeniem leczenia NCG, nieprawidłowy rozwój rozwoju i słaby apetyt	40	6 (4 PA, 2 MMA)	bd	3-20 lat	2-10	115-193	17-77	0,5 – 4,5	Liczba dekompensacji metabolicznych zmniejszyła się po wdrożeniu leczenia NCG.
Kyikim 2018	Pacjenci u których zdiagnozowano kwasicę organiczną (PA lub MMA) w szpitalu Uniwersyteckim w Istambule, przebyta długoterminowa terapia NCG	15-177 (mediana: 89,46)*	22	6 dni – 26 miesięcy	bd	18,8 (1-53)	bd	bd	bd	Liczba epizodów leczonych NCG: 81/15 (łącznie liczba epizodów leczonych z dostosowaniem dawki NCG/liczba epizodów hiperamonemii)



wymagających
hospitalizacji)

*Najniższa dawka: 12,5 mg/kg, najwyższa dawka: 250 mg/kg

Ponadto w pracy *Del Rizzo 2015* rodzice raportowali poprawę w zakresie uwagi, aktywności szkolnej i apetytu oraz zmniejszoną potrzebę gastrostomii u włączonych pacjentów. Długotrwałe stosowanie kwasu kargluminowego dodanego do standardowej terapii wykazało jego skuteczność w ustabilizowaniu kontroli metabolicznej u pacjentów z ciężką PA lub MMA.

Autorzy pracy *Kyikim 2018* podkreślili, że kwas kargluminowy jest skuteczny w redukcji stężenia amoniaku u noworodków z PA oraz MMA. Wykazano, że kwas kargluminowy może być stosowany w długotrwałym leczeniu hiperamonemii u pacjentów z PA oraz MMA bez poważnych zdarzeń niepożądanych.

8.2. Populacja pacjentów z ostrymi epizodami dekompensacji metabolicznej w przebiegu kwasicy metylomalonowej, propionowej oraz izowalerianowej

W procesie wyszukiwania odnaleziono dodatkowo 11 prac zawierających opisy pojedynczych przypadków oraz 8 prac stanowiących opisy serii przypadków u pacjentów z kwasicami organicznymi (propionową, metylomalonową oraz izowalerianową).

Zidentyfikowano następujące prace stanowiące opisy pojedynczych przypadków: *Levat 2008* [22], *Filippi 2009* [23], *Tuchman 2008* [24], *Soyucen 2010* [25], *de Miguel 2008* [26], *Lama More 2014* [27], *Gebhardt 2003* [28], *Yap 2016* [29], *Khan 2013* [30], *Kasapkara 2011* [31] oraz *Kido 2020* [40]. Większość prac dostępna była w postaci pełnotekstowych artykułów. Wyjątek stanowiły 2 prace: *Khan 2013* oraz *Lama More 2014*, które dostępne były jedynie w postaci abstraktów.

Natomiast w przypadku opisów serii przypadków zidentyfikowano prace: *Gebhardt 2005* [35], *Schwahn 2010* [33], *Jones 2008* [32], *Ah Mew 2010* [37], *Levesque 2011* [34], *Abacan 2013* [36], *Mohamed 2018* [38], *Brennerova 2017* [39]. Większość prac dostępna była w postaci pełnotekstowych artykułów. Wyjątek stanowiły 2 prace: *Mohamed 2018* [38] oraz *Brennerova 2017* [39], które dostępne były jedynie w postaci abstraktów.

8.2.1. Poszczególne opisy przypadków

W poniższej tabeli zestawiono opisy poszczególnych przypadków zidentyfikowanych w dostępnej literaturze.

Tabela 34. Charakterystyka pacjentów z ostrymi epizodami dekompensacji metabolicznej w przebiegu kwasicy metylomalonowej, propionowej oraz izowalerianowej

Badanie	Przypadek	Diagnoza	Przebieg ciąży i porodu	Płeć	Pokrewieństwo rodziców	Objawy	Wyniki badań laboratoryjnych	Wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia NCG
Miguel 2009	1	PA	Prawidłowa ciąża, poród bez komplikacji	Bd	Bd	Hipotonia, odwodnienie, odmowa jedzenia	Kwasica metaboliczna (gazometria: pH = 6,89, BE = -27 mmol/l), wysokie stężenie laktozy, stężenie glukozy w normie	3 dni
Filippi 2009	2	MMA	Ciąża powikłana cukrzycą ciążową Waga urodzeniowa: 2830 g Wiek ciążowy: 40 tyg.+6 dni Liczba punktów w skali Apgar: 9 w 1 min., 10 w 5 min.	Męska	Nie	Odmowa jedzenia, hiporeaktywność, hipotonia	Hipoglikemia, ostra kwasica metaboliczna (pH = 7,11, HCO ₃ ⁻ = 3,5 mmol/l, BE = -23,0 mmol/l), ketonuria oraz hiperamonemia (460 µg/dl)	4 dni
	3	PA	Przebieg ciąży prawidłowy. Waga urodzeniowa: 3080 g. Wiek ciążowy: 38 tyg.+4 dni Liczba punktów w skali Apgar: 9 w 1 min., 10 w 5 min.	Żeńska	Nie	Słabe żywienie, hipotonia, sennaść w drugim dniu życia	Ostra kwasica metaboliczna (pH = 7,08, HCO ₃ ⁻ = 3,3 mmol/l, BE = -21,3 mmol/l), masywna ketonuria oraz hiperamonemia (770 µg/dl)	3 dni
Levrat 2008	4	MMA	Bd	Żeńska	Bd	Hipotonia, słabe żywienie, odwodnienie (utrata 20% masy ciała), niska temperatura ciała (33,5 °C) w 53 godzinie życia po okresie bezobjawowym	Kwasica metaboliczna (pH = 7,1; wodorowęglany = 9 mmol/L), masywna ketonuria oraz hiperamonemia (427 µmol/L)	3 dni
	5	PA	Bd	Żeńska	Bd	Hipotonia, drgawki, słabe żywienie, odwodnienie, głęboki i szybki oddech w 8 dniu życia po okresie bezobjawowym	Kwasica metaboliczna (pH = 7; wodorowęglany = 3 mmol/L), masywna ketonuria oraz hiperamonemia (213 µmol/L)	8 dni
Soyucen 2010	6	PA	Przebieg ciąży i porodu prawidłowy	Żeńska	Tak	Wymioty, sennaść oraz słabe żywienie w momencie otrzymania suplementacji pokarmowej w 2 miesiącu życia. W 4 miesiącu życia (2 miesiące po diagnozie) – gorączka, katar, kaszel	Podwyższone stężenie kwasu organicznego w moczu w 2 miesiącu życia. W 4 miesiącu życia: hiperamonemia (431 µg/dl), poziom CRP = 2,54 mg/dl	4 miesiące

							poziom ALAT = 16 U/L, poziom AspAT = 36 U/L, liczba leukocytów = 4600 komórek/ μ L	
Tuchman 2008	7	PA	Bd	Męska	Bd	Bd	U pacjenta w 4 dniu życia wystąpiła ciężka hiperamonemia i kwasica metaboliczna wymagająca hemodializy. Maksymalne poziomy amoniaku przekroczyły 1000 μ M	6 lat
Lama More 2014	8	PA	Bd	Bd	Bd	Obecne epizody dekompensacji metabolicznej z umiarkowaną hiperamonemią (180 mmol/L) wywołane przez infekcję jelitową z biegunką.	Od okresu dojrzewania – sporadyczne epizody hiperamonemii.	22 lata
Gebhardt 2003	9	MMA	Bd	Męska	Bd	W momencie przyjęcia do szpitala – prawie stan śpiączki, typowe stereotypowe ruchy oraz mimowolne ruchy kończyn	Kwasica metaboliczna i hiperamonemia (423 μ mol/L)	6 dni
Yap 2016	10	MMA	Poród przez cesarskie cięcie. Waga urodzeniowa: 2300 g.	Męska	Nie	W trzecim dniu życia – słabe żywienie, postępująca encefalopatia. W dziewiątym dniu życia – śpiączka, wyćnięcie, odwodnienie, kwaśny oddech, słaba perfuzja. Przednie ciemiączko była pełne i powiększone. Hipotonia osiowa z hipertonią obwodową oraz hiperrefleksja. Hipotermia (36,4°C) oraz hepatomegalia	Zwiększona kwasica metaboliczna z łuką anionową (pH=7,102; wodorowęglany=7,5 mmol/l; BE = -24,8; luka anionowa=22,6); wzrost poziomu mleczanu we krwi (3,5 mmol/l), glukozy (15,8 mmol/l), mocznika (9,3 mmol/l), AspAT (317 IU/l), ALAT (135 IU/l); ciężka hiperamonemia (1089 μ mol/l), masywna ketonuria	9 dni
Khan 2013	11	MMA	Bd	Bd	Bd	Objawy w 3 tygodniu życia: hiperamonemia, encefalopatia, kwasica metaboliczna z łuką anionową.	Poziom amoniaku w osoczu: 599 μ mol/L	3 tygodnie
Kasparko 2011	12	IVA	Przebieg ciąży i porodu prawidłowy. Waga urodzeniowa: 3800 g. Wiek ciążowy: 38 tyg. Liczba punktów w skali Apgar: 9 w 1 min., 10 w 5 min.	Męska	Tak (drugi stopień pokrewieństwa)	W trzecim dniu życia: hospitalizacja noworodka na oddział intensywnej terapii noworodkowej z powodu wymiotów, odmowy jedzenia oraz senność. Niemowlę było roztrzęsione, hipotoniczne, odwodnione oraz miało	Hiperamonemia (568 μ g/dl) oraz ketonuria	3 dni

					charakterystyczny zapach przypominający zapach spoconych stóp		
Kiddo 2020	13	PA	Przebieg ciąży prawidłowy (ze strony płodu i matki). Waga urodzeniowa: 2828 g. Wiek ciążowy: 40 tyg. +2dni Liczba punktów w skali Apgar: 9 w 1 min., 10 w 5 min.	Żeńska	Bd	6-dniowy noworodek z kwasicą metaboliczną i hiperamonemią. Od 3. dnia po urodzeniu karmienie stopniowo się zmniejszało, noworodek nie mógł być karmiony mlekiem matki	Rozwinięta się kwasica metaboliczna (pH: 7,26, HCO ₃ ⁻ : 13,3 mmol/L, BE: -12,3 mmol/L, luka anionowa: 19,7) oraz hiperamonemia (881 μmol/l)

W poniższej tabeli zaprezentowano przebieg leczenia poszczególnych pacjentów oraz odnotowane efekty kliniczne.

Tabela 35. Efekt terapeutyczny po zastosowaniu kwasu kargluminowego – populacja pacjentów z ostrymi epizodami dekomensacji metabolicznej w przebiegu kwasicy metylomalonowej, propionowej oraz izowalerianowej

Badanie	Przy- pade- k	Leczenie początkowe oraz efekty leczenia po zastosowaniu kwasu kargluminowego
Miguez 2009	1	<p>Zastosowano leczenie glukozą (maksymalnie 12 mg/kg/min), insuliną (0,1 jednostka/kg/h), benzoesaniem sodu (250 mg/kg dziennie doustnie), L-argininą (500 mg/kg dziennie doustnie), karnityną, hydroksykobalaminą i biotyną.</p> <p>Nastąpił wzrost stężenia amoniaku (maksymalne stężenie osiągnęło 990 μmol/l), co skutkowało wykonaniem żyłno-żyłnej hemodiafiltracji. Po 3 godzinach wystąpiła redukcja stężenia do wartości 663 μmol/l, bez dalszej poprawy przez następne 4 godziny.</p> <p>Po 16 godzinach od przyjęcia (stężenie amoniaku wynosiło wówczas 395 μmol/l) do leczenia włączono NCG w dawce 115 mg/kg przez zętebnik nosowo-żołądkowy, w wyniku czego po 14 h stężenie amoniaku obniżyło się do wartości 78 μmol/l.</p> <p>W wyniku problemów technicznych przerwano hemodiafiltrację. Przez następne 72 godziny stosowano NCG w dawce 150 mg/kg dziennie w czterech podaniach. W tym czasie stężenie amoniaku pozostawało na poziomie < 40 μmol/l mimo wprowadzenia po 48 h od przyjęcia stopniowo rosnącej dawki protein (do 1,2-1,4 g/kg) w formie (2,5-3 g/kg) pozbawionej rozgałęzionych aminokwasów przy jednoczesnej kontroli stężenia amoniaku.</p> <p>Wyniki badania neurologicznego oraz ultrasonografii przeziemiączkowej w normie. W wieku 8 miesięcy konieczne było przyjęcie na oddział intensywnej terapii pediatrycznej ze względu na wystąpienie zespołu zamroczeniowego. Nie zdiagnozowano kwasicy, lecz stwierdzono hiperamonemię (213 μmol/l). Podawanie NCG rozpoczęto od dawki nasycającej (100 mg/kg) stopniowo ją zmniejszając. Pacjenta nadal leczono bazową terapią, bez dodatkowych interwencji, z wyjątkiem dożylnego podania glukozy i wprowadzenia diety ograniczającej spożycie białka: 1,2 g/kg. Podanie NCG kontynuowano przez 48 h (100 mg/kg w czterech dawkach) do momentu uzyskania stężenia amoniaku mieszczącego się w zakresie normy.</p>
Filippi 2009	2	<p>W czasie 2 pierwszych godzin zastosowano leczenie detoksykacyjne hiperamonemii przy użyciu benzoesanu sodu podawanego dożylnie w dawce 250 mg/kg oraz chlorowodoru argininy podawanego dożylnie w dawce 360 mg/kg wraz z wlewem glukozy (10 mg/kg/min) oraz z zaprzestaniem przyjmowania białka.</p> <p>Dodano karnitynę (100 mg/kg), hydroksykobalaminę (1 mg), doustną biotynę (5 mg), zastosowano diurezę wymuszoną z furosemidem (1 mg/kg).</p> <p>Po 6 godzinach od hospitalizacji do wlewu glukozy dodano lipidy (2,5 g/kg).</p> <p>Po 2 godzinach leczenia nastąpił wzrost poziomu amoniaku w osoczu (680 μg/dl), w związku, z czym podano doustnie dawkę nasycającą kwasu kargluminowego wynoszącą 150 mg/kg masy ciała. Benzoesan sodu (250 mg/kg/24 godz.) oraz chlorowodorek argininy (360 mg/kg/24 godz.) były również podawane.</p> <p>W ciągu następnych 2 godzin od podania kwasu kargluminowego nastąpiła redukcja poziomu amoniaku (402 μg/dl), z postępującym obniżaniem w kolejnych godzinach.</p> <p>Po około 8 godzinach od rozpoczęcia leczenia kwasem kargluminowym poziom amoniaku w osoczu wynosił 210 μg/dl.</p> <p>Kontynuowano podawanie kwasu kargluminowego w dziennej dawce 100 mg/kg.</p> <p>Następnego dnia i później poziom amoniaku był prawidłowy.</p> <p>Od następnego dnia stopniowo wprowadzano spożycie białka z mlekiem matki.</p> <p>W ciągu kilku dni stopniowo zmniejszano podawanie chlorowodoru argininy, benzoesanu sodu oraz kwasu kargluminowego. Zaprzestano podawania kwasu kargluminowego w dziesiątym dniu życia.</p> <p>U niemowlęcia obserwowano stopniową poprawę warunków klinicznych</p> <p>W ósmym dniu życia rozpoczęto karmienie butelką. Przeprowadzone w dwunastym dniu życia badanie mózgu rezonansem magnetycznym wykazało obszary hipointensji okołokomorowej oraz zmniejszenie stosunku N-acetyloasparginyanu do kreatyny na podstawie badania spektroskopii rezonansu magnetycznego.</p>

	3	<p>W czasie 2 pierwszych godzin wstrzymano żywienie doustne, podano dożylny wlew glukozy (8 mg/kg/min), benzoesau sodu w postaci dożylny w dawce 250 mg/kg oraz chlorowoderek argininy w postaci dożylny w dawce 360 mg/kg.</p> <p>Po przyjęciu na oddział intensywnej opieki noworodkowej noworodek oddychał spontanicznie. Poziom amoniaku w osoczu wynosił 731 µg/dl.</p> <p>W związku z nawracającymi uogólnionymi napadami padaczkowymi ze wzmożonym napięciem mięśniowym kończyn górnych oraz dolnych podany został fenobarbital.</p> <p>W celu szybszej detoksykacji metabolicznej do dotychczasowego leczenia przy zastosowaniu benzoesau sodu oraz chlorowodorku argininy dodano dawkę nasycającą kwasu kargluminowego (150 mg/kg, doustnie).</p> <p>Rozpoczęto podawanie L-karnityny w dawce 100 mg/kg/dzień oraz wodorowęglanu sodu w celu poprawy ciężkiej kwasicy metabolicznej.</p> <p>Do benzoesau sodu oraz chlorowodorku argininy dodano fenylomasian sodu w dawce 250 mg/kg/dzień oraz dawkę podtrzymującą kwasu kargluminowego (100 mg/kg/dzień).</p> <p>W ciągu 6 godzin poziom amoniaku w osoczu obniżył się do 254 µg/dl, w ciągu 12 godzin osiągnął wartość prawidłową wynoszącą 80 µg/dl.</p> <p>Po 4 godzinach hospitalizacji w celu zwiększenia spożycia kalorii do wlewu glukozy dodano lipidy (3 kg/kg).</p> <p>Przebieg kliniczny charakteryzował się nawracającymi bezdechami wymagającymi wentylacji mechanicznej, ciężką hiperglikemią oporną na leczenie insuliną, poważną hiponatrię, nawracającą trombocytopenię i leukopenię leczoną transfuzjami płytek krwi i podawaniem czynników stymulujących kolonię granulocytów.</p> <p>Stopniowo zmniejszono podawanie kwasu kargluminowego, chlorowodorku argininy, benzoesau sodu; w dziesiątym dniu życia zaprzestano ich podawania.</p> <p>Przeprowadzone w dziewiętnastym dniu życia badanie mózgu rezonansem magnetycznym wykazało dużą zmianę sygnału w istocie białej mózgu oraz zmniejszoną grubość kory mózgowej.</p> <p>Badanie neurologiczne wykazało powolną, ale stałą poprawę w obszarze neurologicznym. Rozpoczęto karmienie butelką.</p> <p>W 2 miesiącu życia badanie mózgu rezonansem magnetycznym wykazało rozproszoną hipotrofię mózgu. Hipotonia osiowa i słaba kontrola głowy nadal były obecne.</p>
Levrat 2008	4	<p>Rozpoczęto dożylny leczenie przy użyciu glukozy (10 g/kg/dzień) oraz insuliny (0,05 U/kg/godz.), karnityny (400 mg/kg/dzień), benzoesau sodu (300 mg/kg/dzień). Zastosowano dietę hiperkaloryczną bez białka (glukoza w dawce 10 g/kg/dzień oraz lipidy w dawce 3,5 g/kg/dzień w czasie pierwszych 12 godzin, następnie glukoza w dawce 17 g/kg/dzień, lipidy w dawce 3,5 g/kg/dzień) oraz terapię witaminową (hydroksykobalamina i tiamina).</p> <p>Kwas kargluminowy był podawany w dawce 200 mg/kg/dzień w czasie 48 godzin.</p> <p>W czasie 12 godzin poziom amoniaku obniżył się do wartości 153 µmol/L i unormalizował w czasie 3,5 dni.</p>
Levrat 2008	5	<p>Rozpoczęto dożylny leczenie przy użyciu glukozy (9 g/kg/dzień) oraz karnityny (400 mg/kg/dzień).</p> <p>Zastosowano dietę hiperkaloryczną bez białka (glukoza w dawce 13 g/kg/dzień oraz lipidy w dawce 3 g/kg/dzień w czasie pierwszych 24 godzin, następnie glukoza w dawce 18 g/kg/dzień oraz lipidy w dawce 4 g/kg/dzień).</p> <p>W ciągu 12 godzin nastąpiło zmniejszenie kwasicy, natomiast ketonuria utrzymała się. Poziom amoniaku wynosił 326 µmol/L.</p> <p>Kwas kargluminowy był podawany początkowo w dawce 100 mg/kg, następnie w dawce 70 mg/kg/dzień w czasie 48 godzin.</p> <p>Poziom amoniaku unormalizował się w czasie 36 godzin.</p>
Soyuzen 2010	6	<p>W wieku 2 miesięcy po zdiagnozowaniu PA zastosowano dietę ograniczającą spożycie białka (1,5 g/kg/dzień) z suplementacją L-karnityny w dawce 100 mg/kg/dzień. Stan pacjenta nie poprawił się po podaniu biotyny, dietę zaprzestano jej podawania.</p> <p>W 4 miesiącu życia podczas wizyty klinicznej odnotowano u pacjenta występowanie prawidłowego dźwięku oddechowego (18 oddechów na minutę) oraz szmeru skurczowego o stopniu I (1/6). Odnotowano przekrwione gardło oraz zatłkany nos.</p> <p>Pacjent nie został hospitalizowany.</p> <p>Rozpoczęto podawanie kwasu kargluminowego w dawce 100 mg/kg/dzień (200 mg BID) przez 4 dni. Tabletki kwasu kargluminowego były rozkruszone i umieszczane w „formule”.</p> <p>Kontynuowano dietę ograniczającą podaż białka oraz suplementację L-karnityny.</p> <p>Pierwszego dnia po zastosowaniu kwasu kargluminowego poziomu amoniaku zaczęł się obniżać. Drugiego dnia leczenia obniżył się do wartości 320 µg/dl, czwartego dnia wynosił 191 µg/dl, szóstego dnia: 68 µg/dl (zakres: 10-80 µg/dl).</p> <p>Pacjent nie wymagał podania płynów w postaci dożylny, inwazyjnych procedur oraz hospitalizacji.</p>

Tuchman 2008	7	<p>U pacjenta w momencie diagnozy (4 dzień życia) zastosowano specjalną formułę zawierającą L-karnitynę oraz biotynę. Dodatkowo w celu utrzymania prawidłowego poziomu amoniaku wymagane było stosowanie fenylomaślanu sodu.</p> <p>Niemowlę zostało wypisane ze szpitala w 1 miesiącu życia bez konieczności stosowania fenylomaślanu sodu, po 2 tygodniach trafił ponownie do szpitala z ostrym zaostrzeniem choroby i poziomem amoniaku wynoszącym 1100 µM. Otrzymał fenylomaślan sodu, który przyjmował następnie przez 7 miesięcy. Po przerwaniu leczenia fenylomaślanem sodu, poziomy amoniaku w osoczu wahały się od wartości nieznacznie powyżej normy do wartości dwa razy przekraczających wartości prawidłowe.</p> <p>W ciągu pierwszych trzech lat życia pacjent był wielokrotnie przyjmowany, najczęściej z powodu ostrego zaostrzeń choroby. Raz był ponadto hospitalizowany z powodu ostrego zapalenia trzustki.</p> <p>Podczas epizodów zaostrzeń obserwowano znaczne podwyższenie poziomu amoniaku w osoczu (od 6 do 9 razy powyżej normy).</p> <p>Rzeczony pacjenta był znacznie opóźniony. Jest karmiony za pomocą rurki gastrostomijnej.</p> <p>Pacjent przeszedł trwałą procedurę izotopową a następnie otrzymał kwas kargluminowy przez 3 dni w dawce 2,2 g/m²/dzień.</p> <p>Po 3 dniowym leczeniu uzyskano następujące parametry (średnia [SD]):</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom amoniaku w osoczu (przed NCG: 39,7 µmol/L [4,7]; po NCG: 34,4 µmol/L [7,1]; p=0,1), • poziom mocznika w osoczu (przed NCG: 13,2 mg/dL [1,2]; po NCG: 12,1 mg/dL [0,3]; p=0,01), • poziom glutaminy (przed NCG: 621 µmol/L [34]; po NCG: 363 µmol/L [28]; p<0,0001), • poziom glicyny (przed NCG: 1313 µmol/L [33]; po NCG: 633 µmol/L [33]; p<0,0001), • poziom alaniny (przed NCG: 522 µmol/L [44]; po NCG: 306 µmol/L [37]; p<0,0001).
Lama Marc 2014	8	<p>W przypadku występowania epizodów hiperamonemii stosowano leczenie dietą oraz kwasem kargluminowym. Zastosowane leczenie było skuteczne.</p> <p>Obecnie epizody dekomensacji metabolicznej z umiarkowaną hiperamonemią (wywołane infekcją jelitową z biegunką). W celu kontroli poziomu amoniaku wprowadzono dietę oraz podano kwas kargluminowy.</p> <p>Podczas pobytu w szpitalu u pacjenta wystąpiła sepsa wywołana przez pałeczkę zapalenia płuc. W krwi wykryto <i>Condalia parapsilosis</i>. Pacjent został przyjęty na oddział intensywnej opieki pediatrycznej z powodu pogorszenia stanu zdrowia.</p> <p>Wcześniej ustalona, zmniejszona dawka kwasu kargluminowego (3 500 mg/dzień) została utrzymana. U pacjenta pomimo poważnych objawów, nie nastąpił wzrost poziomu amoniaku we krwi.</p>
Gebhardt 2003	9	<p>Rozpoczęto dożylnie leczenie przy użyciu karnityny (200 mg/kg/24 godz.), glukozy (15 g/kg/24 godz.), insuliny (0,1 IU/kg/min.), argininy (3 mmol/kg/24 godz.) oraz benzoesu sodu (200 mg/kg/24 godz.).</p> <p>Podczas zastosowanego leczenia poziom amoniaku wzrósł do wartości 805 µmol/L.</p> <p>Rozpoczęto dializę otrzewnową. Poziomy amoniaku we krwi obniżył się do 610 µmol/L w ciągu 4 godzin (50 µmol/L na godzinę).</p> <p>Rozpoczęto doustne podawanie kwasu kargluminowego w dawce nasycającej wynoszącej 200 mg (70 mg/kg). 30 min. Po podaniu kwasu kargluminowego wstrzymano dializę oraz infuzję z zastosowaniem argininy oraz benzoesu sodu.</p> <p>Po podaniu kwasu kargluminowego poziom amoniaku zmniejszył się do 300 µmol/L w ciągu 1 godziny (300 µmol/L na godzinę), a następnie w czasie kolejnych 2 godzin jego poziom unormalizował się do wartości poniżej 100 µmol/L (100 µmol/L na godzinę).</p> <p>Podawanie kwasu kargluminowego kontynuowano przez kolejne 4 dni w dziennej dawce 100 mg/kg masy ciała; poziomy amoniaku we krwi utrzymywały się na poziomie 10-30 µmol/L.</p> <p>Oprócz silnego, aromatycznego zapachu moczu, nie zaobserwowano występowania klinicznych efektów ubocznych.</p>
Yap 2016	10	<p>Rozpoczęto leczenie z całkowitym wstrzymaniem podaży białka i dostarczeniem 130 kcal/kg/dzień, początkowo dekstrozą 20% podawaną dożylnie, a następnie dodając dożylnie intralipid 20% (2 g/kg/dzień). W celu leczenia hiperglikemii zastosowano wlew insuliny.</p> <p>Podawano dożylnie karnitynę (100 mg/kg/dzień) oraz domięśniowo hydroksykobalaminę (1 mg).</p>

		<p>Kwas kargluminowy w dawce 200 mg (80 mg/kg) został podany w 0 oraz 90 minucie, co skutkowało zmniejszeniem poziomu amoniaku w osoczu z 1089 do 367 $\mu\text{mol/L}$ w 90 min., a następnie poziom amoniaku wyniósł 236 $\mu\text{mol/l}$ w ciągu 6 godzin.</p> <p>Dwie kolejne dawki NCG 100 mg (40 mg/kg) podano w 6 i 12 godzinie, po czym nastąpiła normalizacja amoniaku w osoczu.</p> <p>Nastąpiła poprawa stanu klinicznego pacjenta. Po 14 godz. rozpoczęto karmienie sondą żołądkową, stosując formułę węglowodanową i tłuszczową.</p> <p>Po 20 godz. stopniowo wprowadzono syntetyczną formułę białkową wolną od waliny i metioniny oraz z niską zawartością izoleucyny i treoniny i podawano syntetyczne białko w dawce 0,3-2,3 g/kg/dzień.</p> <p>Po 48 godz. rozpoczęto podawanie naturalnego białka.</p> <p>Po 36 godz. nastąpiła normalizacja wielkości wątroby. Po 2 dniach nastąpiła normalizacja funkcji wątroby.</p> <p>Badanie rezonansem magnetycznym po 3 dniach wykazało prawidłowy obraz mózgu.</p> <p>Pacjent robi postępy w rozwoju.</p> <p>W wieku 2,5 lat zaczął wypowiadać pojedyncze słowa. Waga i wzrost mieszczą się na 10 percentylny, obwód głowy na 3 percentylny.</p>
Khan 2013	11	<p>Hiperamonemia była kontrolowana przy użyciu dożyłnej terapii ratunkowej, jednakże przyjmowanie przez pacjenta białka w ilości większej niż 0,3 g/kg/dzień podczas stosowania fenylomasianu sodu oraz L-argininy mogłyby doprowadzić do wystąpienia epizodów hiperamonemii (>200 $\mu\text{mol/L}$), kontrolowanych jedynie przez ponowne wprowadzenie dożyłnej terapii ratunkowej.</p> <p>Po dodaniu kwasu kargluminowego w dawce 100 mg/kg/dzień, u pacjenta wzrosła tolerancja na białko do wartości 2,25 g/kg/dzień, utrzymywał się prawidłowy poziom amoniaku we krwi, nastąpił wzrost fizyczny i rozwojowy, stan kliniczny był dobry, i jedynie łagodne epizody hiperamonemii pojawiły się podczas chorób współistniejących.</p> <p>W wieku 3 lat u pacjenta wystąpiła niezwiązana z hiperamonemią, ciężka choroba układu oddechowego w wyniku, której pacjent zmarł.</p>
Kasapkara 2011	12	<p>Zaprzestano karmienie doustne.</p> <p>Rozpoczęto leczenie dożylnymi wlewami glukozy, pozajelitowo lipidami (po wykluczeniu defektu utleniania kwasów tłuszczowych) oraz L-karnityną (100 mg/kg/dzień).</p> <p>W celu zwiększenia detoksykacji metabolicznej podana została pojedyncza dawka kwasu kargluminowego (150 mg/kg/dzień) przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.</p> <p>W ciągu kolejnych 6 godzin poziom amoniaku w osoczu spadł do wartości 72 $\mu\text{g/dl}$, natomiast wartość amoniaku we krwi pozostawał prawidłowa.</p> <p>Rozpoczęto karmienie butelką. W 10 dniu życia pacjent został wypisany do domu.</p> <p>W wieku 2 miesięcy neurologiczny stan pacjenta był prawidłowy. Pacjent otrzymywał dietę o ograniczonej zawartości białka, glicynę (150 mg/kg/dzień) oraz L-karnitynę. Pacjent miał dobrą kontrolę metaboliczną.</p> <p>Aktywność enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA w limfocytach została znacznie zmniejszona (<0,12 nmol/min na mg białka), potwierdzając IVA.</p>
Kido 2020	13	<p>Zastosowano ciągłą hemodiafiltrację oraz rozpoczęto leczenie hiperamonemii z zastosowaniem argininy, benzoesu sodu, L-karnityny oraz następujących witamin: witamina B1, witamina B6, witamina B12, witamina C i koenzym Q10 na oddziale intensywnej terapii.</p> <p>Nastąpił spadek poziomu amoniaku we krwi do 433 $\mu\text{mol/L}$ 6 godzin po zastosowaniu ciągłej hemodiafiltracji. Konieczne było dodatkowe leczenie: zastosowano cytrylinę oraz masłan sodu.</p> <p>Nastąpił spadek poziomu amoniaku w czasie. Po 74 godzinach zaprzestano ciągłej hemodiafiltracji. Poziom amoniaku we krwi nie przekroczył w późniejszym czasie 60 $\mu\text{mol/L}$. Pacjentka została wyprowadzona z kryzysu metabolicznego.</p> <p>U pacjentki zdiagnozowano PA ze względu na duże ilości kwasu 3-hydroksypropionowego, kwasu metylocytrynowego, propionylglicyny oraz kwasu 2-metylo-3-hydroksymastowego wydzielanych z moczem.</p> <p>10 dni po zaprzestaniu stosowania ciągłej hemodiafiltracji u pacjentki nastąpił drugi kryzys metaboliczny z ciężką kwasicą oraz bezdechem (pH: 6,73, pCO₂: 89,9 mmHg, HCO₃⁻: 13,3 mmol/L, BE: -24,6 mmol/L, luka anionowa: 33,1, kwas mlekowy: 9,0 mmol, kwas pirogronowy: 0,46 mmol/L, stosunek kwas mlekowy/kwas pirogronowy: 19,6) bez hiperamonemii (34 $\mu\text{mol/L}$).</p> <p>Rozpoczęto podawanie kwasu kargluminowego w dawce 100 mg/kg/dzień w celu uniknięcia wtórnej hiperamonemii.</p> <p>Po 3 dniach pacjentka została wyprowadzona z drugiego kryzysu metabolicznego bez ciągłej hemodiafiltracji, otrzymując wlew glukozy, L-karnitynę, kwas kargluminowy, multiwitaminy, cytrynian potasu oraz cytrynian sodu. Po wyjściu z kryzysu metabolicznego podawanie leków było kontynuowane wraz ze specjalnymi formułami w celu ograniczenia spożycia białka.</p>

U pacjentki po wypisie nie rozwinęła się hiperamonemia. Pacjentka nigdy nie była hospitalizowana w ramach leczenia kwasem karbaminowym. Ponadto, u pacjentki podczas infekcji wirusowej nie wystąpiła kwasica. Analiza genetyczna wykazała homozygotyczną mutację c.923dupT (p.Leu308fs) w genie PCCA.

Analiza scytokarnityny i aminokwasów we krwi przy zastosowaniu tandemowej spektrometrii mas podczas terapii skojarzonej z zastosowaniem kwasu karbaminowego, L-karnityny i diety o ograniczonej zawartości białka wykazała zmniejszenie we krwi poziomu propionylkarnityny (C3), wskaźnika C3/acetylkarnityna (C2) oraz waliny i izoleucyny + poziomu leucyny.

Przeprowadzony w wieku 2 miesięcy rezonans magnetyczny mózgu wykazał łagodny zanik w płacie czołowym. Jednakże badanie przeprowadzone w 23 miesiącu nie ujawniło atrofi mózgu.

W wieku 24 miesięcy iloraz rozwoju na Skali Rozwoju Psychologicznego z Kioto korespondował z wiekiem 12 miesięcy w zdrowej kontroli (łączny wynik: 49).

W wieku 26 miesięcy dzięki otrzymywaniu kwasu karbaminowego w dawce 30 mg/kg/dzień oraz regularnej rehabilitacji pacjentka prowadziła stabilne życie.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące poszczególnych parametrów.

TABLE 1: Venous blood gas analysis at the time of discharge and at 1, 3, 6, and 12 months after discharge.

	At the time of discharge	1 month	3 months	6 months	12 months
PH	7.35	7.39	7.40	7.36	7.43
BE (mmol/L)	-2.1	-2.7	-5.1	-0.9	-3.3
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	23.4	22.0	19.0	23.8	20.2
NH ₃ (μmol/L)	25	41	33	36	59

TABLE 2: Blood acylcarnitine analysis before and after carglumic acid and carnitine treatment.

	At the onset time (before carglumic treatment)	3 months after carglumic treatment	Cutoff values (µmol/L)
C0	23.96	42.78	<10.00
C2	10.76	24.91	
C3	73.85	9.78	≥3.50
C3/C2	6.86	0.39	≥0.25
C4	0.32	0.29	≥0.60
C5	0.21	0.2	≥1.00
C5:1	0.04	0.01	≥0.025
C5DC	0.08	0.06	≥0.25
OH-C5	0.19	0.24	≥0.60
C6	0.08	0.08	
C8	0.09	0.06	≥0.30
C8/C10	1	0.79	≥1.00
C10	0.09	0.07	≥0.40
C12	0.09	0.11	
C14	0.1	0.28	
C14:1	0.07	0.05	≥0.40
C16	0.97	1.73	≥3.00
OH-C16	0.01	0.02	≥0.05
C0/(C16+C18)	18.75	17.25	≥100.00
C18	0.31	0.76	
C18:1	0.47	1.02	
OH-C18:1	0.01	0.01	≥0.05

C0: free carnitine; C2: acetylcarnitine; C3: propionylcarnitine; C4: butyrylcarnitine; C5: isovalerylcarnitine; C5:1: tiglylcarnitine; C5-DC: glutaryl carnitine; OH-C5: 3-hydroxy isovalerylcarnitine; C6: hexanoylcarnitine; C8: octanoylcarnitine; C10: decanoylcarnitine; C12: lauroylcarnitine; C14: myristoylcarnitine; C14:1: myristoylcarnitine; C16: palmitoylcarnitine; OH-C16: 3-hydroxy palmitoylcarnitine; C18: octadecanoylcarnitine; C18:1: octadecanoylcarnitine; OH-C18:1: 3-hydroxy octadecanoylcarnitine.

TABLE 3: Blood amino acids analysis before and after carginic acid and carnitine treatment.

	At onset (before carginic treatment)	3 Months after carginic treatment	Cutoff values (mg/dL)
Valine	1.62	0.25	≥2.93
Methionine	0.21	0.07	≥1.20
Isoleucine + leucine	1.14	0.58	≥4.59
Tyrosine	0.77	0.26	≥8.00
Phenylalanine	0.48	0.33	≥3.00
Citrulline	0.13	0.18	≥0.88
Arginine	0.24	0.2	≥2.61

TABLE 2: Blood acylcarnitine analysis before and after carginic acid and carnitine treatment.

	At the onset time (before carginic treatment)	3 months after carginic treatment	Cutoff values ($\mu\text{mol/L}$)
C0	23.96	42.78	<10.00
C2	10.76	24.91	
C3	73.85	9.78	≥ 3.50
C3/C2	6.86	0.39	≥ 0.25
C4	0.32	0.29	≥ 0.60
C5	0.21	0.2	≥ 1.00
C5:1	0.04	0.01	≥ 0.025
C5DC	0.08	0.06	≥ 0.25
OH-C5	0.19	0.24	≥ 0.60
C6	0.08	0.08	
C8	0.09	0.06	≥ 0.30
C8/C10	1	0.79	≥ 1.00
C10	0.09	0.07	≥ 0.40
C12	0.09	0.11	
C14	0.1	0.20	
C14:1	0.07	0.05	≥ 0.40
C16	0.97	1.73	≥ 3.00
OH-C16	0.01	0.02	≥ 0.05
C0/(C16+C18)	18.75	17.25	≥ 100.00
C18	0.31	0.76	
C18:1	0.47	1.02	
OH-C18:1	0.01	0.01	≥ 0.05

C0: free carnitine; C2: acetylcarnitine; C3: propionylcarnitine; C4: butyrylcarnitine; C5: isovalerylcarnitine; C5:1: tiglylcarnitine; C5-DC: glutarylcarnitine; OH-C5: 3-hydroxy isovalerylcarnitine; C6: hexanoylcarnitine; C8: octanoylcarnitine; C10: decanoylcarnitine; C12: lauroylcarnitine; C14: myristoylcarnitine; C14:1: myristoylcarnitine; C16: palmitoylcarnitine; OH-C16: 3-hydroxy palmitoylcarnitine; C18: octadecanoylcarnitine; C18:1: octadecenoylcarnitine; OH-C18:1: 3-hydroxy octadecenoylcarnitine.

TABLE 3: Blood amino acids analysis before and after carginic acid and carnitine treatment.

	At onset (before carginic treatment)	3 Months after carginic treatment	Cutoff values (mg/dL)
Valine	1.62	0.25	≥2.93
Methionine	0.21	0.07	≥1.20
Isoleucine + leucine	1.14	0.58	≥4.59
Tyrosine	0.77	0.26	≥8.00
Phenylalanine	0.48	0.33	≥3.00
Citrulline	0.13	0.18	≥0.88
Arginine	0.24	0.2	≥2.61

We wszystkich przedstawionych opisach przypadków zastosowanie kwasu kargluminowego okazało się skuteczne w leczeniu hiperamonemii u pacjentów z kwasicą propionową, metylomalonową lub izowalerianową.

Autorzy pracy *Fillipi 2009* wskazują, iż dwa przedstawione przypadki (pacjent z kwasicą propionową oraz pacjent z kwasicą metylomalonową) potwierdzają skuteczność stosowania kwasu kargluminowego w szybkiej normalizacji poziomu amoniaku w osoczu w leczeniu ostrej hiperamonemii. Zastosowanie kwasu kargluminowego pozwala na uniknięcie hemodializy lub dializy otrzewnowej. Autorzy sugerują, iż terapia skojarzona obejmująca kwas kargluminowy oraz standardowe leczenie może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka śpiączki.

W pracy *Levrat 2008* autorzy sugerują, że kwas kargluminowy stosowany ze standardowym leczeniem, może być pomocny w normalizacji poziomu amoniaku.

W pracy *Soyucen 2010* kwas kargluminowy stosowany z dietą ubogobiałkową z suplementacją L-kamityną okazał się skuteczny jako pierwsza linia leczenia hiperamonemii u nie mówiąca z kwasicą propionową.

W przypadku pacjenta z kwasicą propionową w pracy *Tuchman 2008* wykazano, iż kwas kargluminowy poprawia usuwanie produktu przemiany azotu.

W pracy *Lama More 2014* wykazano, że kwas kargluminowy pozwala na utrzymanie niskiego poziomu amoniaku.

Autorzy pracy *Gabhardt 2003* podkreślają skuteczność stosowania kwasu kargluminowego w leczeniu kwasicy metylomalonowej. Doustne podawanie kwasu kargluminowego przyczyniło się do znaczącego wzrostu detoksyfikacji amoniaku w porównaniu z dializą otrzewnową. Ponadto analizowana interwencja jest bezpieczna, łatwa do podania oraz o szybkim efekcie działania. Zastosowanie kwasu kargluminowego wydaje się być również pomocne w nawracających epizodach dekompensacji metabolicznej, pozwalając na uniknięcie wystąpienia hiperamonemii.

Autorzy pracy *Yap 2016* sugerują, że w przypadku kwasicy metylomalonowej hiperamonemia może być skutecznie leczona przy zastosowaniu kwasu kargluminowego bez wymiataczy amoniaku i pozwala na uniknięcie wprowadzenia hemodializy. Ponadto autorzy pracy *Yap 2016* podkreślają, iż w przypadku zastosowania kwasu kargluminowego nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W pracy *Khan 2013* stwierdzono, że kwas kargluminowy zastosowany w terapii skojarzonej może być skuteczny w kontroli poziomu amoniaku we krwi w przebiegu kwasicy metylomalonowej. Ponadto jego wprowadzenie może przyczynić się do zwiększenia poziomu białka w diecie, co w rezultacie doprowadzi do odpowiedniego wzrostu i odżywiania.

W pracy *Kasapkara 2011* zastosowanie kwasu kargluminowego spowodowało istotny spadek stężenia amoniaku w osoczu u pacjenta z kwasicą izowalerianową.

Przedstawionym przez *Kido 2020* opis przypadku dotyczył ostrej kwasicy propionowej u noworodka, u którego doszło do kryzysu metabolicznego z ciężką hiperamonemią oraz kwasicą.

U pacjentki po otrzymaniu kwasu kargluminowego nie rozwinęła się hiperamonemia oraz nie wymagała ona hospitalizacji. Ponadto, u pacjentki podczas infekcji wirusowej nie wystąpiła kwasica. W 26. miesiącu pacjentka prowadziła stabilne życie, otrzymując kwas kargluminowy oraz poddając się regularnej rehabilitacji. Stosowanie kwasu kargluminowego w skojarzeniu z suplementacją karnityną oraz ograniczeniem białka zapobiegało dekompensacji metabolicznej, która wymagałaby hospitalizacji oraz wpłynęło na poprawę jakości życia i wskaźników rozwojowych.

8.2.2. Serie przypadków

W poniższej tabeli zestawiono opisy serii przypadków zidentyfikowanych w dostępnej literaturze.

Tabela 36. Charakterystyka pacjentów z ostrymi epizodami dekomensacji metabolicznej w przebiegu kwasicy metylomalonowej, propionowej oraz izowalerianowej

Badanie	Przypadek nr	Diagnoza	Przebieg ciąży i porodu	Płeć	Pokrewieństwo w rodziców	Objawy	Wyniki badań laboratoryjnych	Wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia NOG
Levesque 2011	1	PA	Ciąża i poród prawidłowe	Bd	Bd	Niewydolność oddechowa, letarg, hipotermia	Ciężka kwasica metaboliczna (pH < 7,1); poziom amoniaku: 404 μM; zawartość charakterystycznych dla PA kwasów organicznych w moczu	2 dni
	2	PA	Ciąża i poród prawidłowe	Bd	Bd	Wymioty, letarg	Poziom amoniaku: 188 μM; zawartość charakterystycznych dla PA kwasów organicznych w moczu	9 dni
	3	PA	Ciąża i poród prawidłowe	Bd	Bd	Niewydolność oddechowa, trudności z karmieniem	Poziom amoniaku: 781 μM; zawartość charakterystycznych dla PA kwasów organicznych w moczu	2 dni
	4	PA	Ciąża i poród prawidłowe	Bd	Bd	Niewydolność oddechowa, letarg, trudności z karmieniem	Poziom amoniaku: 782 μM; ciężka kwasica metaboliczna (pH < 7,1); zawartość charakterystycznych dla PA kwasów organicznych w moczu; podwyższone stężenie glutaminy w moczu	3 dni
Ah Mew 2010	1	PA	Ciąża i poród prawidłowe	żeńską	Bd	Napady drgawkowe w wieku 2. Tygodni, wielokrotne epizody dekomensacji metabolicznej; łagodne opóźnienie rozwojowe; żywienie przez rurkę gastrostomiijną	Hiperamonemia i kwasica od 2. Roku życia; stężenie amoniaku w stanie stabilnym pacjentki: od 81 do 127 μmol/l;	11 lat
	2	PA	Ciąża i poród prawidłowe	żeńską	Bd	W wieku 3 dni ostra hipotermia, występowała potrzeba hemodializy oraz wsparcie w oddychaniu; w okresie niemowlęcym wystąpienie kardiomiopatii rozstrzeniowej, która ustąpiła po zastosowaniu leków; zaostrzenia chorobowe wymagały > 30 hospitalizacji; opóźnienie w rozwoju, włączając upośledzenie mowy i potrzebę żywienia przez rurkę gastrostomiijną	3 dzień życia: kwasica metaboliczna i hiperamonemia (808 μmol/l), następnie stężenie amoniaku mieściło się w zakresie od 55 do 122 μmol/l;	8 lat
	3	PA	Ciąża i poród prawidłowe	Męską	Bd	W wieku 2 tyg. wystąpiły wymioty, letarg, później przyjęty do szpitala jeszcze 14 razy (w tym 5 razy z powodu zapalenia trzustki); łagodny stopień opóźnienia w rozwoju, głównie mowy i potrzeba żywienia przez rurkę gastrostomiijną	W wieku 2 tygodni: kwasica metaboliczna stopnia łagodnego i stężenie amoniaku 382 μmol/l; stężenie amoniaku utrzymywało się chronicznie w zakresie od 36 do 110 μmol/l	5 lat

	4	PA	Ciąża i poród prawidłowe; urodzona po 34 tygodniach ciąży	Żeńska	Bd	W 10. Dniu życia rozpoznano letarg, hipotonię, wymagana była hemodializa; odnotowano 3 kolejne hospitalizacje z powodu hiperamonemii i kwasicy;	W 10. Dniu życia: kwasica, ketoza, stężenie amoniaku wyniosło 439 $\mu\text{mol/l}$ (szczytowe stężenie w okresie niemowlęcym: 1349 $\mu\text{mol/l}$); stężenie amoniaku utrzymywało się chronicznie w zakresie od 77 do 94 $\mu\text{mol/l}$	15 mies.
	5	PA	Poród terminowy przez cesarskie cięcie	Żeńska	Bd	W wieku 4 dni wystąpiły letarg, > 100 hospitalizacji głównie z powodu kwasicy i letargu	W 4 dniu życia: kwasica, stężenie amoniaku w osoczu miało wartość 733 $\mu\text{mol/l}$; stężenie amoniaku w losowej próbki osocza wyniosło 47 $\mu\text{mol/l}$	13 lat
	6	PA	Poród przez cesarskie cięcie w 38 tyg.	Żeńska	Bd	Wymioty, letarg (ponad 200 hospitalizacji), hiperamonemia	Stężenie amoniaku mieściło się w zakresie od 94 do 171 $\mu\text{mol/l}$	9 lat
	7	PA	Urodzony w terminie	Męska	Bd	W wieku 4 dni wystąpiła ciężka hiperamonemia kwasica metaboliczna i wymagana była hemodializa; liczne hospitalizacje; opóźnienie rozwojowe, niemowa, żywienie przez rurkę gastrostomią	Poziom amoniaku w 4 dniu życia: 1200 $\mu\text{mol/l}$; w okresach zaostrzeń stężenie amoniaku osiągało 32 do 6 razy górnej granicy normy	6 lat
Brennerova 2017	1 i 2	PA	Bd	Bd	Bd	Bd	Ostra hiperamonemia (stężenie amoniaku > 500 $\mu\text{mol/l}$)	Noworodki
	3	PA	Bd	Żeńska	Bd	Bd	Ciężka kwasica metaboliczna, ketoza oraz hiperglikemia	7 lat
Schwahn 2010	1	PA	Bd	Żeńska	Bd	Kwasica ketonowa, ostra postać ciężkiej hiperamonemii	Hiperamonemia z poziomem amoniaku: 683 $\mu\text{mol/l}$, następnie pomimo leczenia poziom amoniaku wzrósł do wartości 1369 $\mu\text{mol/l}$	3 dni
	2	PA	Bd	Bd	Bd	Kwasica ketonowa, ostra postać ciężkiej hiperamonemii	Amonemia z poziomem amoniaku: 449 $\mu\text{mol/l}$, następnie pomimo leczenia poziom amoniaku wzrósł do wartości 1817 $\mu\text{mol/l}$ w czasie 6,5 godz po leczeniu	3 dni
Jones 2008	1	PA	Przebieg ciąży i porodu prawidłowy. Waga urodzeniowa: 3320 g.	Żeńska	Tak	Słabe karmienie, hipotermia, hipoglikemia, kwasica metaboliczna	Hipoglikemia (0,9 mmol/L), kwasica metaboliczna (pH=7,13, Pco ₂ =1,3 kPa, wodowęglany = 3,4 mmol/L). W 60 godz. życia stężenie amoniaku w osoczu wynosiło 480 $\mu\text{mol/l}$	2 dni
	2	PA	Bd	Męska	Bd	Encefalopatia trwająca 2 dni. Rozdrażnienie, hipotonia, krótkie epizody bezdechu	Stężenie amoniaku w osoczu: 2000 $\mu\text{mol/L}$	11 dni

Gebhardt 2005	1	PA	Bd	Męska	Bd	Przy przyjęciu do szpitala: silna hipotonia, słabe karmienie. Przy przyjęciu do oddziału metabolicznego: sennaść, uogólnione napady	Kwasica metaboliczna i hiperamonemia (423 $\mu\text{mol/L}$). Poziom amoniaku w osoczu w momencie przyjęcia na oddział metaboliczny: 487 $\mu\text{mol/L}$, BE: -13 mmol/L	7 dni
	2	PA	Bd	Męska	Bd	Brak objawów przez pierwszych 5 dni. Pomimo karmienia piersią nie wystąpiła u niego kwasica metaboliczna oraz hiperamonemia	-	10 dni
Abacan 2013	1	PA	Poród przez cesarskie cięcie.	Męska	Tak	W czasie pierwszych 24 godz. życia po rozpoczęciu karmienia dojłotowego: rozdrażnienie, przyspieszony i szybki oddech, słabe karmienie, niestabilna temperatura ciała. Dругi epizod choroby w wieku 4 lat: wymioty	I epizod: stężenie amoniaku w osoczu w pierwszym dniu życia: 130 $\mu\text{mol/L}$ Następne pomiary: tendencja wzrostowa, do wartości 260 $\mu\text{mol/L}$ II epizod choroby: stężenie amoniaku w osoczu: 191 $\mu\text{mol/L}$	I epizod: 1 dzień, II epizod: 4 lata
	2	PA	Bd	Męska	Tak	W 2. Dniu życia: letarg, słabe żywienie. I epizod choroby: w 5. Miesiącu życia wystąpił epizod dekompensacji metabolicznej na skutek infekcji górnych dróg oddechowych II epizod choroby: w 13. Miesiącu życia w trakcie infekcji dróg oddechowych III epizod choroby: w 23. Miesiącu życia podczas planowego przyjęcia do założenie zgłębnika PEG	Poziom C3: 42,3, wskaźnik C3/CO: 1,703. Stężenie amoniaku w osoczu: 280 $\mu\text{mol/L}$, I epizod choroby: Stężenie amoniaku w osoczu: 232 $\mu\text{mol/L}$ II epizod choroby: Stężenie amoniaku w osoczu: 129 $\mu\text{mol/L}$ III epizod choroby: Stężenie amoniaku w osoczu: 122 $\mu\text{mol/L}$	I epizod: 5 msc. II epizod: 13 msc. III epizod: 23 msc.
	3	PA	Poród w terminie.	Męska	Nie	I epizod w drugim dniu życia: Sennaść, hipotermia II epizod w 6. Miesiącu życia: podczas wirusowej infekcji dróg oddechowych III epizod w wieku 6,5 miesiąca wywołany zapaleniem oskrzelików	I epizod: początkowo stężenie amoniaku w osoczu: 214 $\mu\text{mol/L}$, następnie: 731 $\mu\text{mol/L}$ II epizod: stężenie amoniaku w osoczu: 126 $\mu\text{mol/L}$ III epizod: stężenie amoniaku w osoczu: 186 $\mu\text{mol/L}$	2 dni
Mohamed 2018	łącznie 10 pacjentów	PA=7 pacjentów MMA=3 pacjentów	Bd	Bd	Bd	Bd	Średni poziom amoniaku w momencie rozpoczęcia leczenia NCG: 227 $\mu\text{mol/L}$ (134-348)	Bd



W poniższej tabeli zaprezentowano przebieg leczenia zastosowany w zidentyfikowanych seriach przypadków oraz efekty kliniczne.

Tabela 37. Efekt terapeutyczny po zastosowaniu kwasu kargluminowego – populacja pacjentów z ostrymi epizodami dekomensacji metabolicznej w przebiegu kwasicy metylomalonowej, propionowej oraz izowalerianowej

Badanie	Przy pode k nr	Leczenie początkowe oraz efekty leczenia po zastosowaniu kwasu kargluminowego
Levesque 2011	1	<p>Od momentu przyjęcia do szpitala podawano dożylnie dekstrozę i lipidy. Podano następujące leki: L-karnityna (100 mg/kg dziennie), leki zmniejszające stężenie amoniaku we krwi (infuzja zasadnicza: arginina 600 mg/kg, benzoesan sodu 250 mg/kg; infuzja podtrzymująca: takie same leki i dawki jak w infuzji zasadniczej, stosowane przez 24 h). NCG podawany doustnie poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy (dawka zasadnicza: 75 mg/kg i podtrzymująca: 300 mg/kg dziennie w trzech podaniach). Podtrzymujące dawki NCG i leki zmniejszające stężenie amoniaku we krwi podawano aż do uzyskania prawidłowego stężenia amoniaku.</p> <p>Nie wykonano hemodializy.</p> <p>Leki zmniejszające stężenie amoniaku we krwi oraz NCG podawano jednocześnie. Wystąpił wzrost stężenia amoniaku w osoczu, trwający około 10 h. Spadek stężenia amoniaku we krwi poniżej 100 µmol/l nastąpił po upływie 12 – 29 h od rozpoczęcia leczenia. Pacjent zmarł w początkowej fazie dekomensacji metabolicznej.</p>
	2	<p>Od momentu przyjęcia do szpitala podawano dożylnie dekstrozę i lipidy. Dobry stan neurologiczny umożliwił wczesne dojelitowe żywienie formułą pozbawioną protein.</p> <p>Ponowne wprowadzenie pozajelitowe protein (0,6 g/kg dziennie) nastąpiło 48 h po przyjęciu do szpitala.</p> <p>Podano następujące leki: L-karnitynę (100 mg/kg dziennie), leki zmniejszające stężenie amoniaku we krwi (infuzja zasadnicza: arginina 250 mg/kg, benzoesan sodu 250 mg/kg, fenylloctan 250 mg/kg; infuzja podtrzymująca: takie same leki i dawki jak w infuzji zasadniczej, stosowane przez 24 h). NCG podawany był doustnie poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy (dawka zasadnicza: 30 mg/kg i podtrzymująca: 115 mg/kg dziennie w czterech podaniach). Podtrzymujące dawki NCG i leki zmniejszające stężenie amoniaku we krwi podawano aż do uzyskania prawidłowego stężenia amoniaku.</p> <p>Nie wykonano hemodializy.</p> <p>NCG podawano po upływie 12 h od rozpoczęcia podawania leków zmniejszających stężenie amoniaku we krwi. W ciągu 2 h od rozpoczęcia podawania NCG stężenie amoniaku w osoczu zmniejszyło się znacząco, jednak zauważono, że stężenie to zaczęło się już zmniejszać chwilę przed podaniem NCG. Spadek stężenia amoniaku we krwi poniżej 100 µmol/l nastąpił po 97identy 12 – 29 h od rozpoczęcia leczenia. Noworodek, jako jedyny z czwórki pacjentów, przeżył. Stosowano u niego dietę ograniczającą spożycie protein oraz suplementację L-karnityny, natomiast zaprzestano podawania NCG. W wieku 6 miesięcy wprowadzono przymusowe nocne karmienie w celu poprawy kontroli metabolicznej. Pacjent był przyjęty ponownie do szpitala w kontekście wystąpienia rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit oraz odwodnienia. Zaobserwowano hepatomealię łagodnego stopnia z zachowaniem prawidłowej czynności wątroby. W wieku 10 mies. Zdiagnozowano napady drgawkowe, które skutecznie kontrolowano stosując monoterapię przeciwdrgawkową. Wyniki tomografii komputerowej głowy i MRI mózgu były w normie. Uwidocznienie opóźnienia rozwoju motoryki dużej nastąpiło w wieku 6 miesięcy. W wieku 3 lat zaobserwowano łagodne opóźnienie rozwojowe głównie w zakresie mowy (dziecko potrafi grać w gry interaktywne, rysować okręgi, łączyć 3-4 słowa i wchodzić po schodach). Należy zauważyć, że spośród 4 omawianych pacjentów, ten miał najniższy szczyt stężenia amoniaku, najkrótszy czas trwania hiperamonemii oraz nigdy nie był w śpiączce.</p>
	3	<p>Od momentu przyjęcia do szpitala podawano dożylnie dekstrozę i lipidy. Ponowne wprowadzenie protein (0,5 g/kg dziennie) nastąpiło 48 h po przyjęciu do szpitala.</p> <p>Podano następujące leki: L-karnityna (100 mg/kg dziennie), leki zmniejszające stężenie amoniaku we krwi (infuzja zasadnicza: arginina 600 mg/kg, benzoesan sodu 250 mg/kg, fenylloctan 250 mg/kg; infuzja podtrzymująca: takie same leki i dawki jak w infuzji zasadniczej, stosowane przez 24 h).</p> <p>NCG podawany był doustnie poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy (dawka zasadnicza: 200 mg/kg i podtrzymująca: 200 mg/kg dziennie w trzech podaniach). Podtrzymujące dawki NCG i leki zmniejszające stężenie amoniaku we krwi podawano aż do uzyskania prawidłowego stężenia amoniaku.</p> <p>Nie wykonano hemodializy.</p>

		<p>Leki zmniejszające stężenie amoniaku we krwi oraz NCG podawano jednocześnie. W ciągu 2 h od rozpoczęcia podawania NCG stężenie amoniaku w osoczu zmniejszyło się znacząco. Spadek stężenia amoniaku we krwi poniżej 300 $\mu\text{mol/l}$ nastąpił po upływie 4 h, natomiast poniżej 100 $\mu\text{mol/l}$ po upływie 12 – 29 h od rozpoczęcia leczenia NCG. Noworodek przeżył początkową fazę dekompensacji metabolicznej. Następnie zastosowano u niego dietę ograniczającą spożycie protein oraz suplementację karnityny. W pierwszym miesiącu życia odnotowano hipotonię osiową, a wyniki MRI mózgu wykazały opóźnienie procesu mielinizacji. Rehospitalizacja nastąpiła w wyniku wystąpieniu dwóch kolejnych dekompensacji metabolicznych. W czasie ostatniej dekompensacji noworodek był w letargu (pH = 6,92) i zmarł w wieku 46 dni.</p>
	4	<p>Od momentu przyjęcia do szpitala podawano dożylnie dekstrozę i lipidy. Ponowne wprowadzenie protein (0,9 g/kg dziennie) nastąpiło 62 h po przyjęciu do szpitala. Podano następujące leki: L-karnityna (100 mg/kg dziennie), leki zmniejszające stężenie amoniaku we krwi (infuzja zasadnicza: arginina 600 mg/kg, benzoesan sodu 250 mg/kg; infuzja podtrzymująca: takie same leki i dawki jak w infuzji zasadniczej, stosowane przez 24 h).</p> <p>NCG podawany był doustnie poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy (dawka zasadnicza: 200 mg/kg i podtrzymująca: 200 mg/kg dziennie w trzech podaniach). Podtrzymujące dawki NCG i leki zmniejszające stężenie amoniaku we krwi podawano aż do uzyskania prawidłowego stężenia amoniaku.</p> <p>Hemodializę wykonano po nastąpieniu radykalnego zmniejszenia stężenia amoniaku we krwi.</p> <p>Leki zmniejszające stężenie amoniaku we krwi oraz NCG podawano jednocześnie. W ciągu 2 h od rozpoczęcia podawania NCG stężenie amoniaku w osoczu zmniejszyło się znacząco. Redukcja stężenia amoniaku we krwi poniżej 300 $\mu\text{mol/l}$ nastąpił po upływie 8 h, natomiast poniżej 100 $\mu\text{mol/l}$ po upływie 12 – 29 h od rozpoczęcia leczenia NCG. Pacjent zmarł w początkowej fazie dekompensacji metabolicznej.</p>
Ah Mew 2010	Ogółem	<p>Po zastosowaniu leczenia NCG u wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego wystąpiła redukcja stężenia amoniaku we krwi. Największe redukcje stężenia amoniaku zaobserwowano u pacjentów z wyższym początkowym jego stężeniem. Średnia zmiana stężenia po zastosowaniu leczenia NCG wyniosła 4 $\mu\text{mol/l}$ (z 59 do 43 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,018$). Zwiększone usuwanie azotu u pacjentów z NCG związane było ze zmianami stężenia poszczególnych aminokwasów. Średnia zmiana stężenia glutaminy we krwi zmniejszyła się z 532 do 331 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,0005$. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego zaobserwowano zmniejszenie stężenia alaniny w osoczu, średnio z 370 do 282 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,025$, największa zmiana widoczna była u pacjentów z większą wartością stężenia przed rozpoczęciem leczenia. Zastosowana terapia nie wpłynęła istotnie na zmianę stężenia glicyny, średnia zmiana z 1018 na 914 $\mu\text{mol/l}$. U wszystkich z wyjątkiem jednego pacjenta wystąpił wzrost stężenia azotu mocznika w surowicy, jednak wartość średnia (z 4,04 do 4,61 mmol/l, $p = 0,061$) nie uzyskała istotności statystycznej.</p>
Brennerova 2017	Ogółem	<p>Dwóch noworodków z kwasicą propionową z ostrą hiperamonemią (stężenie amoniaku > 500 $\mu\text{mol/l}$) leczono NCG, dodatkowo karnityną, dietą ograniczającą spożycie protein oraz zapewniono wysoką podaż energii. Istotna redukcja stężenia amoniaku nastąpiła po podaniu pojedynczej dawki NCG w wysokości 100 mg/kg w ciągu pierwszych 24 h i utrzymywało się na odpowiednim poziomie przez tydzień.</p> <p>7-letnią dziewczynkę przyjęto w stanie ciężkiej kwasicy metabolicznej, ketozy oraz hiperglukemii. Podano 200 mg NCG ze względu na gwałtowny wzrost stężenia amoniaku (ponad 4 h stężenie amoniaku utrzymywało się na poziomie 200 $\mu\text{mol/l}$) oraz karnitynę, insulinę i dwuwęglan. W abstrakcie nie przedstawiono efektów zastosowanego leczenia.</p>
	1	<p>Zastosowano standardowe leczenie: L-karnityna, L-arginina HCl oraz benzoesan sodu. Pomimo leczenia, nastąpił wzrost poziomu amoniaku.</p> <p>W ciągu 10 godz. po dokonaniu pierwszego pomiaru amoniaku pacjent otrzymał kwas kargluminowy w dawce 400 mg. Następnie 3 kolejne dawki wynoszące 200 mg zostały podane co 12 godz. Po zastosowaniu kwasu kargluminowego amoniemia utrzymywała się niezmiennie przez 3,5 godz., po 3,5 godz. obniżyła się do poziomu 600 $\mu\text{mol/l}$. Natomiast po 22 godz. osiągnięta wartość 100 $\mu\text{mol/l}$.</p> <p>Dalszy rozwój u pacjentki był znacznie opóźniony.</p>
Schwahn 2010	2	<p>Zastosowano leczenie przy użyciu L-argininy HCl, benzoesanu sodu oraz kwasu kargluminowego w dawce 400 mg.</p> <p>7,5 godz. po pierwszym pomiarze poziomu amoniaku oraz 3,5 godz. po podaniu NCG, dziecko zapadło w śpiączkę, poziom amoniaku w osoczu wynosił >4700 $\mu\text{mol/l}$.</p> <p>Kontynuowano podawanie NCG, co 6 godzin w dawce 200 mg.</p> <p>W ciągu 8 godz. po wprowadzeniu NCG rozpoczęto dializę, poziom amoniaku w osoczu spadł już wówczas do wartości 86 $\mu\text{mol/l}$.</p> <p>Stan pacjenta się bardzo szybko poprawił, jednakże wystąpiły późniejsze problemy z karmieniem oraz opóźnienia w rozwoju motorycznym.</p> <p>W wieku 3 miesięcy u dziecka nastąpił ponowny wzrost poziomu amoniaku w osoczu (471 $\mu\text{mol/l}$) podczas choroby współistniejącej. W związku, z czym podany został NCG w dawce 100 mg/kg.</p>

	<p>NOG podany został ponownie pacjentowi w wieku 3 miesięcy. NOG podawany był w dawce 50 mg/kg co 6 godzin dwa razy dziennie. Po 6 godz. poziom amoniaku zmniejszył się do wartości 200 μmol/L, po 30 godz. był poniżej wartości 100 μmol/L.</p>
Jones 2008	<p>W 2 dniu życia rozpoczęto leczenie z zastosowaniem antybiotyków, wodorowęglanu sodu, dożylnego wlewu glukozy, karnityny (100-200 mg/kg/dzień) oraz benzoesanem sodu (250 mg/kg co trzy godziny, a następnie 250 mg/kg/dzień).</p> <p>Po przyjęciu na oddział intensywnej terapii stężenie poziom amoniaku w osoczu wzrósł do 1044 μmol/L.</p> <p>Pacjentka była rozstrzęsiona oraz hipotoniczna, przed zastosowaniem ciągłej hemofiltracji żyłno-żyłnej w 70 godz. życia została wprowadzona w stan sedacji. Wlew glukozy zwiększono do 12 mg/min, rozpoczęto infuzję insuliny. Do infuzji z karnityny oraz benzoesanu sodu dodano fenylomasian sodu (250 mg/kg przez 3 godz., następnie 250 mg/kg/dzień).</p> <p>Stężenie amoniaku nie spadło znacznie poniżej 1000 μmol/L.</p> <p>Po 30 godz. po zastosowaniu ciągłej hemofiltracji żyłno-żyłnej podany został kwas kargluminowy (250 mg/kg) przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.</p> <p>W ciągu kolejnych 4 godzin stężenie amoniaku w osoczu obniżyło się do 267 μmol/L (względem wartości 1410 μmol/L).</p> <p>Zaprzestano ciągłej hemofiltracji żyłno-żyłnej oraz zredukowano dawki leków podawanych dożylnie, mimo to w ciągu następnych 2 godzin poziom amoniaku obniżył się do wartości 137 μmol/L i jego poziom ciągle się obniżał.</p> <p>Po 7 dniach pacjentka została wypisana do domu z koniecznością stosowania L-karnityny, metronidazolu oraz diety ograniczającej podaż białka.</p> <p>Po 2 tygodniach została ponownie przyjęta z powodu zapalenia żołądka i jelit. Poziom amoniaku wzrósł do wartości 347 μmol/L, pomimo stosowania dożylniej dekstrozy, benzoesanu sodu, fenylomasianu sodu oraz karnityny.</p> <p>Podano kolejną dawkę NOG (250 mg/kg), co przyczyniło się do zmniejszenia stężenia amoniaku do 59 μmol/L w ciągu 10 godzin.</p> <p>W wieku 14 miesięcy stan pacjentki nie odbiega od normy poza łagodnym zezem zbieżnym. Potrafi siedzieć bez wsparcia, przekładać rzeczy z ręki do ręki, gaworzy wielogłosowo.</p>
	<p>Pacjent został wprowadzony w stan sedacji, wentylowany. Rozpoczęto dożylnie leczenie z zastosowaniem benzoesanu sodu, karnityny, dekstrozy oraz insuliny.</p> <p>W ciągu 3 godzin nastąpiło obniżenie stężenia amoniaku w osoczu do 1620 μmol/L.</p> <p>Podano kwas kargluminowy (25 mg/kg) przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Jednakże poziom amoniaku wzrósł do 2080 μmol/L w ciągu kolejnych 2,5 godz.</p> <p>Zastosowano ciągłą hemofiltrację żyłno-żyłną. Poziom amoniaku obniżył się do 265 μmol/L w ciągu 9 godz. Zaprzestano sedacji, pacjent został ekstubowany 24 godz. później.</p> <p>W ciągu kolejnych 24 godz. pacjent zaczął otwierać oczy, pozostawał rozdrażniony przez kilka kolejnych dni.</p> <p>W wieku 3,5 lat potrafi siedzieć bez podparcia oraz wypowiedzieć kilka słów ze zrozumieniem.</p>
Gebhardt 2005	<p>Pacjent otrzymał dożylny wlew glukozy w czasie transportu z oddziału ogólnego na oddział metaboliczny.</p> <p>Fenobarbital (10 mg/kg) został podany w celu kontroli napadów.</p> <p>Wstrzymano karmienie doustne, rozpoczęto dożylnie leczenie przy zastosowaniu: karnityny (100 mg/kg, następnie 200 mg/kg/24 godz.), glukozy (15 g/kg/24 godz., 250 kJ/kg/24 godz.), insuliny (0,05 IU/kg/godz.) oraz zastosowano wymuszoną diurezę (furosemid w dawce 0,5 mg/kg).</p> <p>Podano kwas kargluminowy (200 mg/kg) przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Poziom amoniaku zmniejszył się do wartości 150 μmol/L w czasie 2,5 godz., osiągając prawidłowe stężenie w ciągu 6 godz. Natomiast kwasica metaboliczna unormowała się w ciągu 20 godz. po rozpoczęciu leczenia.</p> <p>Kwas kargluminowy był podawany przez kolejne 2 dni (100 mg/kg/dzień). Poziom amoniaku we krwi osiągnął prawidłowe wartości.</p>
	<p>Doustną prowokację białkową (1 g/kg) rozpoczęto po 4 godz. postu. W czasie pierwszych 3 godz. od wprowadzenia białka poziom amoniaku był prawidłowy (<100 μmol/L). Po 6 godz. dziecko stało się sennie, poziom amoniaku wyniósł 333 μmol/L, BE: -15 mmol/L. Zaprzestano dalszego karmienia doustnego i rozpoczęto dożylnie leczenie przy zastosowaniu: glukozy (15 g/kg/24 godz., 250 kJ/kg/24 godz.), insuliny (0,05 IU/kg/godz.), karnityny (100 mg/kg, następnie 200 mg/kg/24 godz.), insuliny (0,05 IU/kg/godz.) oraz zastosowano wymuszoną diurezę (furosemid w dawce 0,5 mg/kg).</p> <p>W ciągu następnych 3 godz. poziom amoniaku utrzymywał się pomiędzy 300 a 320 μmol/L, w ciągu kolejnej godziny wzrósł do wartości 610 μmol/L.</p>

	<p>Podano kwas kargluminowy (200 mg/kg) przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Poziom amoniaku zmniejszył się do wartości 230 μmol/L w czasie 3 godz., osiągając prawidłowe stężenie w ciągu 6 godz. Natomiast kwasica metaboliczna unormowała się w ciągu 24 godz. po rozpoczęciu leczenia.</p>
Abacan 2013	<p><i>I epizod choroby</i> Rozpoczęto podawanie dożylnie glukozy, intralipidów oraz karnityny (100 mg/kg) oraz zastosowano żywienie dojelitowe o wysokiej energii i bez białka (całkowita ilość kalorii 100 kcal/kg). Stężenie amoniaku spadło do 112 μmol/L, później wzrosło do 223 μmol/L.</p> <p>Rozpoczęto podawanie kwasu kargluminowego w dawce 33,3 mg/kg/dawkę, co 12 godzin. Po 10 godz. od podania NCG stężenie amoniaku zaczęło się stopniowo obniżać. Ponownie zostało wprowadzone białko w wysokości 0,5 g/kg, następnie stopniowo zwiększano jego podaż.</p> <p>Stężenie amoniaku w osoczu uzyskało prawidłowe wartości po 19 godz. po podaniu 2 dawek NCG, prawidłowy poziom amoniaku został utrzymany.</p> <p><i>II epizod choroby</i> Wstrzymano karmienie dojelitowe. Podane zostało dożylnie wsparcie żywieniowe dostarczające 59 kcal/kg oraz podano dożylną karnitynę (50 mg/kg/dawkę). Stężenie amoniaku wzrosło do 326 μmol/L.</p> <p>Rozpoczęto podawanie kwasu kargluminowego w dawce 42 mg/kg/dawkę. Po 3,5 godz. od podania NCG stężenie amoniaku obniżyło się do 220 μmol/L. Kolejna dawka wynosiła 28 mg/kg. Stężenie amoniaku w osoczu uzyskało prawidłowe wartości po 8 godz. po podaniu pierwszej dawki NCG, prawidłowy poziom amoniaku został utrzymany.</p>
	<p>Pacjent przyjęty do szpitala w 3. Dniu życia.</p> <p>Ograniczono podaż białka do 1,3 g/kg/dzień. Rozpoczęto podawanie karnityny (100 mg/kg/dzień) oraz biotyny (20 mg/dzień).</p> <p><i>I epizod choroby</i> W 3. Miesiącu życia, w momencie wystąpienia dekomensacji metabolicznej. Dojelitowo podano wysokoenergetyczną formułę nie zawierającą białka oraz dożylnie podano glukozę oraz intralipidy, dostarczając 110 kcal/kg/dzień. Stężenie amoniaku wahalo się pomiędzy 307 μmol/L a 218 μmol/L.</p> <p>Rozpoczęto podawanie kwasu kargluminowego w dawce 21 mg/kg/dawkę co 4 godziny. Po 15 godz. od podania NCG poziom amoniaku obniżył się do 121 μmol/L. Pacjent był w dobrym stanie klinicznym. Został wypisany do domu.</p> <p><i>II epizod choroby</i> Podano wysokoenergetyczną formułę nie zawierającą białka dostarczającą 103 kcal/kg. Nastąpił wzrost stężenia amoniaku do 237 μmol/L. Rozpoczęto podawanie kwasu kargluminowego w dawce 24 mg/kg/dawkę co 6 godzin. Po 8 godz. od podania NCG poziom amoniaku obniżył się do 66 μmol/L.</p> <p><i>III epizod choroby</i> Zastosowano dożylnie żywienie, dostarczając 122 μmol/L. Rozpoczęto podawanie kwasu kargluminowego w dawce 17 mg/kg/dawkę co 6 godzin. Po 47 godz. od podania początkowej dawki NCG poziom amoniaku obniżył się do 32 μmol/L. Prawidłowy poziom amoniaku został utrzymany.</p>
	<p><i>I epizod</i> Zaprzestano karmienia piersią. Rozpoczęto podawanie dożylnie płynów dostarczających 44 kcal/kg/dzień.</p> <p>Rozpoczęto leczenie benzoesanem sodu (230 mg/kg), arginina (230 mg/kg), karnityną (34 mg/kg/dawkę). Po zdiagnozowaniu PA przerwano leczenie benzoesanem sodu oraz arginina.</p> <p>Rozpoczęto podawanie kwasu kargluminowego w dawce 80 mg/kg/dawkę co 12 godz. W czasie 4 godz. po podaniu początkowej dawki rozpoczęto hemofiltrację. Stężenie amoniaku w osoczu wynosiło 261 μmol/L.</p> <p><i>II epizod</i> Rozpoczęto podawanie karnityny, pierwsza dawka (43 mg/kg) podana została dożylnie, następnie karnityna podawana była dożylnie (25 mg/kg/dawkę).</p> <p>Podano wysokoenergetyczną formułę niezawierającą białka dostarczającą 97 kcal/kg/dzień. Nastąpił wzrost stężenia amoniaku do 217 μmol/L.</p> <p>Podano kwas kargluminowy w dawce nasycającej wynoszącej 100 mg/kg, następnie podawany był co 8 godzin w wysokości 28 mg/kg/dawkę.</p> <p>Poziom amoniaków wynosił 170 μmol/L.</p>

	<p>Stężenie amoniaku w osoczu uzyskało prawidłowe wartości po 29 godz. po podaniu pierwszej dawki NCG, prawidłowy poziom amoniaku u został utrzymany.</p> <p>III epizod</p> <p>Rozpoczęto podawanie dożylnie karnityny (25 mg/kg/dawkę). Dożylnie podawano glukozę oraz wysokoenergetyczną formułę pozbawioną białka, zapewniającą 78 kcal/kg/dzień.</p> <p>Rozpoczęto podawanie kwasu kargluminowego w dawce 33 mg/kg, a następnie w dawce 27 mg/kg/dawkę co 8 godz. W czasie 3 godz. po podaniu początkowej dawki stężenie amoniaku w osoczu wynosiło 280 µmol/L i osiągnęło prawidłowe wartości w ciągu 14 godzin.</p>
Mohamed 2018	<p>Ogół em 10 pacj entó w</p> <p>Pacjenci otrzymywali kwas kargluminowy z lub bez wymiataczy amoniaku.</p> <p>Czas podawania kwasu kargluminowego wynosił 125 dni podczas przyjęć do szpitala, średnia wynosiła 3,9 dni/przyjęcie.</p> <p>Średni poziom amoniaku w momencie zakończenia leczenia NCG: 43 µmol/L (33-61).</p> <p>Żaden z pacjentów nie wymagał dializy w trakcie trwania badania.</p> <p>U pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p>

W pracy *Levesque 2011* odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia amoniaku w ciągu 2 godz. po podaniu kwasu kargluminowego u trzech z czterech analizowanych pacjentów z kwasicą propionową.

W pracy *Ah Mew 2010* na podstawie przeprowadzonej analizy 7 pacjentów z kwasicą propionową wykazano, iż kwas kargluminowy wpływa na zwiększenie ureogenezы oraz przyczynia się do zmniejszenia poziomu amoniaku oraz glutaminy w osoczu.

Autorzy pracy *Brennerova 2017* wskazali, że kwas kargluminowy zmniejsza hiperamonemię tak samo skutecznie jak pozaustrojowa detoksykacja, przy mniejszej liczbie zdarzeń niepożądanych. W pracy podkreślono, iż kwas kargluminowy powinien być wprowadzony niezwłocznie przy podejrzeniu diagnozy kwasicy organicznej.

Autorzy pracy *Schwan 2010* sugerują, iż leczenie kwasem kargluminowym powinno zostać wprowadzone we wczesnej fazie ostrej postaci hiperamonemii występującej w wieku noworodkowym. Wczesne wprowadzenie leku może wyeliminować potrzebę zastosowania detoksyfikacji pozaustrojowej i może poprawić długoterminowe wyniki leczenia. Podobny wniosek został wysunięty w pracy *Jones 2008*. W celu osiągnięcia maksymalnych korzyści z zastosowania kwasu kargluminowego, lek powinien być podany noworodkom w momencie wystąpienia ciężkiej hiperamonemii, nawet jeśli diagnoza kwasicy organicznej nie została jeszcze postawiona.

Autorzy pracy *Gabhardt 2005* podkreślają skuteczność stosowania kwasu kargluminowego w leczeniu kwasicy propionowej. Doustne podawanie kwasu kargluminowego przyczyniło się do znaczącego wzrostu detoksyfikacji amoniaku, co może pozwolić na uniknięcie dalszej dializoterapii. Ponadto oceniana interwencja jest bezpieczną, łatwą do podania oraz o szybkim efekcie działania. Zastosowanie kwasu kargluminowego wydaje się być również pomocne w nawracających epizodach dekomensacji metabolicznej, pozwalając na uniknięcie wystąpienia hiperamonemii.

W pracy *Abacan 2013* zastosowanie kwasu kargluminowego u pacjentów z kwasicą propionową przyczyniło się do normalizacji stężenia amoniaku w osoczu w ciągu 6-19 godz. Kwas kargluminowy był dobrze tolerowany przez pacjentów, nie zaobserwowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie pracy *Mohamed 2018* można stwierdzić, iż leczenie ostrej hiperamonemii związanej z kwasicą propionową oraz kwasicą metylomalonową przy zastosowaniu kwasu kargluminowego wydaje się być bezpieczne i dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Leczenie ostrej hiperamonemii było skuteczne w przypadku zastosowaniu kwasu kargluminowego w monoterapii lub w terapii skojarzonej z wymiataczami amoniaku.

9. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną produktu leczniczego Carbaglu® (substancja czynna: kwas kargluminowy) stosowanego w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową, kwasicą metylomalonową lub kwasicą izowalerianową.

10. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

10.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Carbaglu®) w leczeniu pacjentów z hiperamonemią spowodowaną kwasem izowalerianowym, kwasem metylomalonowym lub kwasem propionowym, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [41] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Carbaglu® w leczeniu pacjentów z hiperamonemią spowodowaną kwasem izowalerianowym, kwasem metylomalonowym lub kwasem propionowym.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Carbaglu® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 18.10.2021 r. Informacje pochodzą w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

10.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Carbaglu® (kwas kargluminowy 200 mg).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [41] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [42] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Carbaglu®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>), Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>], Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano ds. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [43].

10.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Carbaglu®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Carbaglu® [43].

Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Do zdarzeń niepożądanych występujących niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) należą biegunka, wymioty, gorączka i bradykardia.

Tabela 38. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Carbaglu® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [43]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia serca	Bradykardia			+			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka			+			
	Wymioty			+			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka			+			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Wysypka						+

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie leczenia

Stężenia amoniaku i aminokwasów w osoczu powinny być utrzymywane w granicach normy. Z uwagi na niewielką liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa kwasu kargluminowego, podczas stosowania produktu leczniczego Carbaglu® 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.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji w tym zakresie.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania kwasu kargluminowego w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały minimalny wpływ na rozwój płodu. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Chociaż nie wiadomo czy kwas kargluminowy przenika do mleka matki, wykazano jego obecność w mleku samicy szczura w okresie laktacji. Z tego względu w czasie zażywania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie noworodka piersią.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze. W okresie zażywania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie noworodka piersią

Przedawkowanie

U jednego pacjenta leczonego kwasem kargluminowym, u którego dawka została zwiększona do 750 mg/kg mc./dobę, wystąpiły objawy zatrucia o charakterze reakcji sympatykomimetycznej: tachykardia, obfite pocenie się, wzmożone wydzielanie śluzu w oskrzelach, podwyższona temperatura ciała i niepokój ruchowy. Objawy te ustąpiły z chwilą obniżenia dawki.

10.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPLWMIpB

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [41] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [42], przeprowadzono identyfikację zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [45], EMA (ang. *European Medicines Agency*) [44], MHRA (ang. *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*) [46], WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*) [47] oraz URPLWMIpB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) [48]. Zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa kwasu kargluminowego (Carbaglu®), aktualne są na dzień 28.10.2021 r.

Na stronach MHRA, URPLWMIpB oraz WHO-UMC nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (produkt leczniczy Carbaglu®).

Natomiast na stronie FDA odnaleziono raport dotyczący produktu leczniczego Carbaglu® z 2010 roku [49]. Do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Carbaglu® włączono również informacje pochodzące z bazy FDA z 2010 roku [49]. Według podanych danych najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u ≥ 13% pacjentów), to: wymioty, bóle brzucha, gorączka, zapalenie migdałków, niedokrwistość, infekcja ucha, biegunka, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz ból głowy.

Poniższa tabela podsumowuje działania niepożądane występujące u 2 lub więcej pacjentów leczonych preparatem Carbaglu® w retrospektywnej serii przypadków. Ponieważ zgłoszono te reakcje retrospektywnie, to nie zawsze jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek.

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych preparatem Carbaglu®, 2010 rok [49]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Liczba pacjentów N (%)
Razem	23 (100)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	
Anemia	3 (13)
Zaburzenia ucha i błędnika	
Infekcja ucha	3 (13)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Ból brzucha	4 (17)
Biegunka	3 (13)
Wymioty	6 (26)
Zaburzenia smaku	2 (9)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Astenia	2 (9)
Nadpotliwość	2 (9)
gorączka	4 (17)
Zakażenia i infestacje	
Infekcja	3 (13)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (9)
Zapalenie nosogardła	3 (13)
Zapalenie płuc	2 (9)
Zapalenie migdałków	4 (17)
Badania laboratoryjne	
Spadek hemoglobiny	3 (13)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Liczba pacjentów N (%)
Spadek wagi	2 (9)
Zaburzenia żywienia	
Brak łaknienia	2 (9)
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy	3 (13)
Senność	2 (9)
Zaburzenia skóry i tkanki łącznej	
Wysypka	2 (9)

Dane o bezpieczeństwie zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> [50], stanowiącej rekomendowaną przez WHO UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Szczegółowe zestawienie danych umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Carbaglu® [50]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba raportowanych AEs
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	10
Zaburzenia w obrębie serca	10
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia w obrębie oka	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	99
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	76
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zakażenia i zarażenia	60
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	139
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	56

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba raportowanych AEs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	44
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3
Zaburzenia układu nerwowego	37
Problemy z produktem	12
Zaburzenie psychiczne	5
Zaburzenia nerek i układu moczowego	3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	20
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	20
Zaburzenia naczyniowe	2

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa kwasu kargluminowego, aktualne na dzień 28. października 2021 r.

Z kolei na stronie internetowej EMA zidentyfikowano dokument dotyczący relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Carbaglu®. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii produktem leczniczym Carbaglu® wydana w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową i kwasicą propionową została pozytywnie oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA) [51].

Ocenę zaprezentowaną przez EMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Carbaglu® [51]

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści i ryzyka
Preparat Carbaglu® powodował zmniejszenie stężenia amoniaku we krwi po średnio 5,5 dniach leczenia u pacjentów z kwasicą izowalerianową, metylomalonową lub propionową.	U 1 do 10 pacjentów na 100 zarejestrowano zwiększone pocenie się (najczęstsze zdarzenie niepożądane). Co ważne, produktu leczniczego Carbaglu® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (uczulenie) na kwas kargluminowy lub którykolwiek składnik preparatu oraz lek nie może być stosowany przez kobiety karmiące piersią.	CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) uznał, że Carbaglu® skutecznie redukuje stężenie amoniaku we krwi do normalnego poziomu. Stwierdzono, że korzyści ze stosowania Carbaglu przewyższają związane z tym ryzyko, co skutkowało przyznaniem pozwolenia na dopuszczenie preparatu Carbaglu® do obrotu.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

Pacjenci z populacji docelowej dotknięci hiperamonemią znajdują się w bardzo trudnej sytuacji z uwagi na brak polskich wytycznych klinicznych, które wskazywałyby kierunek oraz sposób postępowania, jak również brak zarejestrowanego w tym wskazaniu leczenia. Wielokrotnie, w celu obniżenia poziom amoniaku do bezpiecznego poziomu wymagane jest podanie kilku produktów leczniczych jednocześnie. Opanowanie fazy ostrej choroby (*acute episode*) nie jest równoważne z zakończeniem leczenia. Specyfika tej wrodzonej choroby metabolicznej, wymusza nieustanne działanie terapeutyczne umożliwiające pacjentom normalne funkcjonowanie.

Celem postępowania w tej szczególnej populacji chorych jest odblokowanie cyklu mocznikowego poprzez jego aktywację oraz umożliwienie prawidłowej podaży białka naturalnego. Odpowiedzią na tą niezaspokojoną potrzebę medyczną jest produkt leczniczy Carbaglu® zawierający kwas kargluminowy.

Produkt leczniczy Carbaglu® jest wskazany w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową, propionową oraz izowalerianową.

Na podstawie identyfikowanych dowodów naukowych, kwas kargluminowy w porównaniu z BSC może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności oraz bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa.

Na podstawie randomizowanego badania *Alfadhel 2021* wykazano, iż długotrwałe stosowanie kwasu kargluminowego w połączeniu z BSC istotnie statystycznie zmniejsza liczbę wizyt na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii w porównaniu z BSC u pacjentów z PA i MMA. Zmniejszenie liczby wizyt na ostrym dyżurze wpływa na poprawę jakości życia pacjentów oraz ich rodzin. Istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano ponadto w przypadku poziomu glicyny oraz wolnej karnityny. Liczba dni hospitalizacji była dużo niższa w grupie otrzymującej ocenianą interwencję (32,8 dni) względem grupy kontrolnej (51,29 dni). W trakcie trwania badania nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jedynymi zareportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były alergia (u pacjenta z grupy BSC) oraz łagodne wymioty (u pacjenta z grupy NCG+BSC). Analizowane wyniki badań laboratoryjnych (poziom mocznika, glukozy, kreatyniny, kwasu moczowego, LDH, CK, AspAT, ALAT, LDL, HDL, trójglicerydów) były zbliżone pomiędzy grupą pacjentów, u których zastosowano leczenie NCG+BSC a grupą pacjentów poddanych leczeniu BSC podczas wszystkich wizyt. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (NCG+BSC vs BSC) w odniesieniu do ciśnienie skurczowego i rozkurczowego krwi, częstości akcji serca oraz częstotliwości oddechów.

Również na podstawie wyników badania *Burlina 2016* oraz badania *Kiykim 2021* można wnioskować, iż kwas kargluminowy stanowi skuteczną oraz bezpieczną terapię w długoterminowym leczeniu hiperamonemii u pacjentów z kwasicą propionową oraz metylomalonową.

Przeprowadzona, w oparciu o dane z badania *Burlina 2016*, analiza efektywności klinicznej dla kwasu kargluminowego, stosowanego w długotrwałym leczeniu pacjentów z kwasicą propionową oraz kwasicą metylomalonową wykazała, iż kwas kargluminowy w znaczący sposób przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania epizodów dekomensacji metabolicznej. Odnotowano również znamieny statystycznie spadek stężenia amoniaku w osoczu względem wartości sprzed leczenia. Długoterminowe stosowanie kwasu kargluminowego wpływa również na właściwą kontrolę poziomu amoniaku, a tym samym przyczynia się do poprawy apetytu oraz wzrostu spożycia naturalnego białka. U pacjentów zaobserwowano tak że poprawę w zakresie koncentracji uwagi, tolerancji wysiłku fizycznego oraz siły.

Natomiast w badaniu *Kiykim 2021* wykazano, iż w trakcie leczenia kwasem kargluminowym odnotowano istotne zmniejszenie poziomu amoniaku w osoczu. Ponadto po rozpoczęciu leczenia kwasem kargluminowym znacząco zmniejszyła się częstość hospitalizacji z powodu epizodów hiperamonemii, co również potwierdza skuteczność kwasu kargluminowego w długotrwałym leczeniu hiperamonemii u pacjentów z kwasicami organicznymi. Zastosowanie kwasu kargluminowego u pacjentów z kwasicą metylomalonową oraz kwasicą propionową przyczyniło się do istotnie statystycznego zmniejszenia poziomu amoniaku w osoczu podczas epizodów hiperamonemii wymagających hospitalizacji. Leczenie kwasem kargluminowym było dobrze tolerowane przez pacjentów. Nie zaobserwowano wystąpienia widocznych zdarzeń niepożądanych.

Natomiast wyniki badań *Chakrapani 2018* oraz *Valayannopoulos 2016* potwierdziły skuteczność kwasu kargluminowego w leczeniu ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej u pacjentów z kwasicami organicznymi.

W oparciu o wyniki badania *Chakrapani 2018* wykazano, iż stosowanie kwasu kargluminowego w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z BSC (wymiatacze amoniaku) było skuteczniejsze w porównaniu do zastosowania BSC w przypadku redukcji stężenia amoniaku w osoczu. Najwyższą redukcję poziomu amoniaku w osoczu odnotowano w przypadku zastosowania terapii skojarzonej. Time to success w 25% epizodów był najkrótszy w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (29 godzin).

W przypadku większości klinicznych objawów hiperamonemii odnotowano znaczne zmniejszenie częstości ich występowania w punkcie końcowym badania w porównaniu do wartości wyjściowej we wszystkich grupach terapeutycznych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia prowadzących do zgonu była wyższa w grupie BSC w porównaniu z grupą kwasu kargluminowego w monoterapii oraz z grupą terapii skojarzonej. Również częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (koagulopatia, małopłytkowość, hiperglikemia, hipokalcemia, hipokaliemia, niewydolność oddechowa) była najwyższa w grupie BSC (benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu).

Z kolei w badaniu *Valayannopoulos 2016* wykazano, iż terapia kwasem kargluminowym skutkowała szybkim obniżeniem średniego stężenia amoniaku w osoczu do wartości zbliżonych do poziomu normalizacji w populacji pacjentów z kwasicą propionową, metylomalonową oraz izowalerianową.

Ponadto analiza przeprowadzona w ogólnej populacji pacjentów wykazała poprawę w zakresie objawów choroby odnośnie stanu neurologicznego, psychiatrycznego, układu oddechowego oraz czynności wątroby, dzięki zastosowaniu kwasu kargluminowego.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa w ogólnej populacji pacjentów (kwasica propionowa, kwasica metylomalonowa, kwasica izowalerianowa) wskazała, iż podanie leku Carbaglu® było dobrze tolerowane.

Na podstawie zidentyfikowanych opisów przypadków *Tummolo 2018*, *Kiykim 2018* oraz *Del Rizzo 2015*, w których przedstawiono wyniki długotrwałego leczenia pacjentów kwasem kargluminowym w przebiegu kwasic organicznych, wykazano, iż długoterminowe zastosowanie kwasu kargluminowego było związane z redukcją poziomu amoniaku w osoczu oraz trwałą redukcją częstości występowania dekompensacji metabolicznych. W trakcie długotrwałego stosowania kwasu kargluminowego nie odnotowano wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych, jak również dowodów na wystąpienie progresji powikłań wielonarządowych.

Również w zidentyfikowanych opisach pojedynczych przypadków lub serii przypadków (łącznie 19 prac) dotyczących stosowania ocenianej interwencji w leczeniu ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej zastosowanie kwasu kargluminowego okazało się skuteczne w leczeniu hiperamonemii u pacjentów z kwasicą propionową, metylomalonową lub izowalerianową. Dzięki zastosowaniu kwasu kargluminowego uzyskano szybką redukcję stężenia amoniaku w osoczu. Ponadto w wielu przypadkach zastosowanie kwasu kargluminowego pozwoliło na uniknięcie hemodializy bądź dializy otrzewnowej. Kwas kargluminowy posiada dobry profil bezpieczeństwa, łatwą drogę podania oraz jest lekiem o szybkim efekcie działania.

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Carbaglu® jest lekiem dobrze tolerowanym o dobrze zdefiniowanym profilu bezpieczeństwa.

Podsumowując refundacja produktu leczniczego Carbaglu® w ramach proponowanego programu lekowego oznaczałaby dla tej niewielkiej grupy pacjentów z hiperamonemią spowodowaną kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową, umożliwienie dostępu do innowacyjnej technologii medycznej o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, dającej szansę na poprawę rokowań i ogólnej jakości życia pomimo piętna rzadkiego schorzenia.

12. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Z uwagi na fakt, iż problem zdrowotny dotyczy choroby ultraradkiej, badanie randomizowane włączone do analizy głównej posiadało kilka ograniczeń: uwzględniało niewielką liczbę pacjentów, zostało zaprojektowane w metodyce *open-label* (jednakże bezpieczeństwo oraz dobre samopoczucie pacjentów były traktowane priorytetowo, zaślepienie mogło wpłynąć na jakość zarządzania opieką zdrowotną dla pacjentów bez dodawania znaczącej korzyści dla wyników badania), wyniki zostały przedstawione dla populacji ogółem obejmującej pacjentów z kwasicą propionową oraz kwasicą metylomalonową;
- Niska wiarygodność badania uwzględnionego w analizie głównej w przypadku leczenia ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej w przebiegu kwasic organicznych;
- Sposób prezentacji wyników ograniczał się w kilku przypadkach jedynie do ich graficznej prezentacji, dlatego też tam gdzie było to możliwe autorzy raportu odczytywali wartości podane na wykresie. Taki sposób postępowania z jednej strony zapobiega pominięciu ważnych danych dotyczących efektywności ocenianej interwencji, jednakże wiąże się również z ryzykiem uzyskania wyników nieprecyzyjnych lub też w skrajnych przypadkach wyników błędnych;
- Niewielka liczebność prób w badaniach dotyczących interwencji wnioskowanej włączonych do analizy;
- Sposób przedstawienia wyników dla punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w analizie głównej: brak analizy statystycznej dla wszystkich badanych parametrów (ds. brak SD), co utrudnia jednoznaczną ocenę skuteczności wnioskowanej interwencji;
- Brak zidentyfikowanych badań z zakresu praktycznego stosowania produktu leczniczego Carbaglu® w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową, metylomalonową oraz izowalerianową, które mogłyby zostać uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej;
- Autorzy raportu do analizy głównej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty ds.) jak również publikacji typu list, komentarz (brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących ds. z abstraktów konferencyjnych, posterów ds. Jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto nie możliwa jest do przeprowadzenia ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań).

13. DYSKUSJA

13.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla leku Carbaglu® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, jak również poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne ds.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. W celu odnalezienia badań trwających dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, w których analizowano porównanie efektywności klinicznej stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanej populacji.

W przypadku długoterminowego leczenia hiperamonemii w przebiegu kwasic organicznych tj. propionowej oraz metylomalonowej w procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie RCT: *Alfadhel 2021* oraz dwa badania o charakterze retrospektywnym, będące opisem serii przypadków: badanie *Burlina 2016* oraz badanie *Kiykim 2021*.

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby zidentyfikowano jedno badanie porównujące efektywność kliniczną kwasu kargluminowego względem terapii podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*) w leczeniu ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej w przebiegu kwasic organicznych: retrospektywne badanie *Chakrapani 2018*. Poza badaniem *Chakrapani 2018*, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania kwasu kargluminowego w monoterapii lub w skojarzeniu z wymiataczami amoniaku w porównaniu do samych wymiataczy amoniaku zidentyfikowano również jedno retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej: *Valayannopoulos 2016*.

W procesie wyszukiwania odnaleziono również 3 prace będące opisami pojedynczych przypadków/serii przypadków: *Tummolo 2018*, *Kyikim 2018* oraz *Del Rizzo 2015*, w których przedstawiono wyniki długotrwałego leczenia pacjentów kwasem kargluminowym w przebiegu kwasic organicznych oraz 19 prac zawierających opisy pojedynczych przypadków (10 prac: *Levrat 2008*, *Filippi 2009*, *Tuchman 2008*, *Soyucen 2010*, *de Miguel 2008*, *Lama More 2014*, *Gebhardt 2003*, *Yap 2016*, *Khan 2013*, *Kasapkara 2011*, *Kido 2020*) lub opisy serii przypadków (8 prac: *Gebhardt 2005*, *Schwahn 2010*, *Jones 2008*, *Ah Mew 2010*, *Levesque 2011*, *Abacan 2013*, *Mohamed 2018*, *Brennerova 2017*) w przypadku zastosowania kwasu kargluminowego w leczeniu ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz

Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA (ang. *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*), oraz WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*).

Nie odnaleziono żadnych doniesień z zakresu praktycznego stosowania produktu leczniczego Carbaglu® w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową, metylomalonową oraz izowalerianową, które mogłyby zostać uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej.

13.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [53, 54] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [55].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjęciem decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [55].

Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [54]. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [55].

W oparciu o dane pochodzące z Analizy Problemu Decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy) właściwym komparatorem dla niniejszego preparatu jest stosowanie najlepszej terapii podtrzymującej BSC (ang. *best supportive care*). Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie wybranej terapii jako komparatora, zamieszczono w Analizie Problemu Decyzyjnego [56].

13.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważanymi w ramach niniejszej analizy populacjami docelowymi w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły pacjentów, u których w przebiegu kwasicy organicznych – acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej wystąpiła hiperamonemia. W

niniejszym raporcie analizowano efektywność kliniczną kwasu kargluminowego stosowanego długotrwale (*long-term*), jak również zastosowanego w przypadku epizodów dekompensacji metabolicznej (*acute management*).

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych (*Alfadhel 2021, Chakrapani 2018, Valayannopoulos 2016, Burlina 2016* oraz *Kiykim 2021*) jest zbieżna z populacją wnioskowaną, zdefiniowaną w Analizie Problemu Decyzyjnego.

Populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy) w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

W analizowanych pierwotnych badaniach dawkowanie Carbaglu® było zgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL. W randomizowanym badaniu *Alfadhel 2021* włączonym do analizy głównej kwas kargluminowy podawany był w dawce 50 mg/kg/dzień, dwa razy dziennie w dawkach podzielonych podczas posiłku. W badaniu *Chakrapani 2018* mediana dawki kwasu kargluminowego w odniesieniu do pierwszych 24 godzin leczenia i mediana średniej dziennej dawki wynosiła odpowiednio 101,0 mg/kg i 97,9 mg/kg w grupie pacjentów otrzymujących kwas kargluminowy w monoterapii oraz 177,1 mg/kg i 98,9 mg/kg w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną. W uwzględnionym w niniejszym raporcie badaniu *Valayannopoulos 2016* dawkowanie kwasu kargluminowego, jak również czas trwania leczenia, ustalane było przez lekarza prowadzącego. Średnia początkowa 24-godzinna dawka kwasu kargluminowego w populacji ogółem wynosiła 184,5 mg/kg/dzień, w populacji pacjentów z kwasicą propionową: 209,3 mg/kg/dzień, w populacji pacjentów z kwasicą metylomalonową: 160,6 mg/kg/dzień oraz 216 mg/kg/dzień w pacjentów z kwasicą izowalerianową. W ChPL dla preparatu Carbaglu® [57] zalecana początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg kwasu kargluminowego, w razie potrzeby do 250 mg/kg. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby utrzymać prawidłowe stężenie amoniaku. W przypadku długotrwałego stosowania leku dawka powinna być dostosowywana indywidualnie do pacjenta. Zatem dawkowanie i sposób podania kwasu kargluminowego w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego jest w pełni zgodny z dawkowaniem tego leku we wnioskowanym Programie Lekowym.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne oraz dostępne próby kliniczne. W niniejszej analizie oceniano zatem następujące punkty końcowe:

Skuteczność kliniczna:

- Liczba wizyt na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii;
- Czas trwania hospitalizacji (liczba dni hospitalizacji);
- Profil biochemiczny: poziom amoniaku, poziom aminokwasów w osoczu, poziom całkowitej oraz wolnej karnityny, poziom kwasów organicznych w moczu;
- Czas do pierwszej wizyty na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii od rozpoczęcia leczenia;

- Spożycie białka;
- Masa ciała, wzrost oraz obwód głowy;
- Liczba dekompensacji metabolicznych;
- Normalizacja stężenia amoniaku we krwi do poziomu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$;
- Objawy kliniczne (objawy neurologiczne, objawy psychoruchowe, objawy psychiatryczne, objawy ze strony układu oddechowego, czynność wątroby);
- Ogólny stan pacjenta (tolerancja wysiłku, poprawa apetytu).

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania kwasu kargluminowego w leczeniu hiperamonemii w przebiegu kwasicy propionowej, metylomalonowej oraz izowalerianowej analizowano następujące punkty końcowe zdarzenia niepożądane, które zaistniały w okresie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*), w tym zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie (ang. *serious*) oraz poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. Analizowano również parametry życiowe oraz wyniki badań laboratoryjnych.

Wybrane i oceniane w badaniach efekty zdrowotne spełniają kryteria definicji klinicznie istotnych punktów końcowych.

Podsumowując, zewnętrzną wiarygodność badań oceniających efektywność kliniczną kwasu kargluminowego należy uznać za wysoką. Dobór pacjentów stosowany w przypadku leczenia w ramach Programu Lekowego jest ściśle kontrolowany poprzez określone kryteria włączenia/wykluczenia, które zwykle stanowią odzwierciedlenie kryteriów zastosowanych w ramach badań klinicznych dla danej interwencji. Również i w tym przypadku zapisy dotyczące kryteriów kwalifikacji chorych do programu lekowego pokrywają się z kryteriami włączenia do badań klinicznych. Można zatem oczekiwać, że w przypadku stosowania kwasu kargluminowego w rzeczywistej praktyce klinicznej efekty zdrowotne będą zbliżone do wyników obserwowanych w warunkach kontrolowanych.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również uwzględniając fakt przeprowadzania analizy HTA we wskazaniu choroby rzadkiej, reprezentatywność ocenianej interwencji można uznać za odpowiednią oraz że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

13.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Carbaglu® względem wybranego komparatora tj. najlepszej terapii podtrzymującej we wnioskowanej populacji. Do przeglądu włączono dane z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla analizowanej populacji.

W procesie wyszukiwania odnaleziono badanie typu *head-to-head* porównujące ocenianą interwencję z komparatorem w długoterminowym leczeniu pacjentów z kwasicą propionową oraz kwasicą metylomalonową – *Alfadhel 2021*. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT), powyższe badanie zakwalifikowano jako badanie o podtypie IIA, co oznacza, iż stanowiło ono poprawnie zaprojektowaną próbę kliniczną z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. Wiarygodność badania oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych

Cochrane (ocena „risk of bias”). We włączonym badaniu *Alfadhel 2021* potencjalne czynniki ryzyka błędów systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji czy prezentacji wyników uznano za średnie, co świadczy o umiarkowanej wiarygodności niniejszej próby klinicznej. Na umiarkowaną wiarygodność niniejszej próby klinicznej wpłynął brak zaślepienia, jednakże wybór otwartego projektu badania ma uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianego eksperymentu. Na ostry dyżur (ER) mogli trafić pacjenci z ostrymi sytuacjami kryzysowymi, podczas których lekarz prowadzący będzie potrzebował szczegółowych informacji na temat prowadzonego schematu leczenia. Dodatkowo, zgodnie z protokołem nagłych przypadków w leczeniu PA i MMA, kwas karguminowy jest uznany za lek doraźny i powinien zostać zastosowany u wszystkich pacjentów z hiperamonemią, nawet u pacjentów w grupie otrzymującej wyłącznie leczenie standardowe. W analizowanym badaniu klinicznym szczegółowo przedstawiono opis sposobu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych. Ponadto, przedstawiono szczegółowo informację o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn utraty pacjentów.

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędów systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji czy prezentacji wyników uznano za średnie dla badania *Alfadhel 2021*, co świadczy o umiarkowanej jakości niniejszej próby klinicznej.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych dwa włączone do analizy dodatkowej badania kliniczne (*Burlina 2016* oraz *Kiykim 2021*) to badania stanowiące retrospektywną serię przypadków (IVA). Natomiast drugie uwzględnione badanie (*Valayannopoulos 2016*) to retrospektywne, niezaślepienie (ang. *open-label*), wielośrodkowe badanie kliniczne bez grupy kontrolnej. Natomiast badanie *Chakrapani 2018* to analiza *post-hoc* dwóch retrospektywnych badań obserwacyjnych. Wnioski z retrospektywnego badania bez grupy kontrolnej charakteryzują się niższą wiarygodnością od wniosków z badań z grupą referencyjną, niemniej w szczególnych przypadkach taki schemat badawczy jest akceptowalny. Urzędy do spraw rejestracji leków, w tym europejski (EMA) i australijski (TGA) zaakceptowały rejestrację kwasu kargluminowego na podstawie badań bez grupy kontrolnej, ze względu na niewielką liczbę chorych spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia oraz brak alternatywnej terapii o uznanej skuteczności, która mogłaby zostać zastosowana w grupie kontrolnej.

13.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych, które porównywałyby skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Carbaglu® względem najlepszej opieki podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*) stosowanych w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową, metylomalonową oraz izowalerianową.

14. ZAŁĄCZNIKI

14.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	„carglumic acid”	49
2.	„carglumic acid” [Supplementary Concept]	19
3.	carbaglu	55
4.	„carglumi*” OR „carglumic”	49
5.	„acid*” OR „acid”	3285598
6.	#4 AND #5	49
7.	„carbamiyl*” OR „carbamiyl”	5338
8.	„glutamate*” OR „glutamate”	153458
9.	#7 AND #8	374
10.	„N-acetylglutamate”	384
11.	carbamiylglutamate	152
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11	742
13.	“Propionic Acidemia”[Mesh]	258
14.	(Propionic Acidemia) OR (Acidemia, Propionic) OR (Acidemias, Propionic) OR (Propionic Acidemias) OR (Glycinemia, Ketotic) OR (Glycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Glycinemias) OR (Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia) OR (Ketotic Glycinemia) OR (PCC Deficiency) OR (Deficiencies, PCC) OR (Deficiency, PCC) OR (PCC Deficiencies) OR (Propionicacidemia) OR (Propionicacidemias) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency) OR (Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA) OR (Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA) OR (Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Propionyl CoA Carboxylase Deficiency) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies) OR (Acidemia Propionic) OR (Acidemia Propionics) OR (Propionic, Acidemia) OR (Propionics,	1412

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	Acidemia) OR (Ketotic Hyperglycinemia) OR (Hyperglycinemia, Ketotic) OR (Hyperglycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Hyperglycinemias) OR (Propionicaciduria) OR (Propionicacidurias) OR (Propionic Aciduria) OR (Aciduria, Propionic) OR (Acidurias, Propionic) OR (Propionic Acidurias)	
15.	#13 OR #14	1412
16.	"Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept]	313
17.	(methylmalonic acidemia) OR (Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR (Methylmalonic Aciduria)	1308
18.	#16 OR #17	1308
19.	"Acidemia, isovaleric" [Supplementary Concept]	48
20.	(Isovaleric acidemia) OR (Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency) OR (Isovaleric acidemia)	246
21.	#19 OR #20	246
22.	(organic acidemia) OR (organic acidæmia) OR (organic aciduria) OR (organic acidurias)	1512
23.	#15 OR #18 OR #21 OR #22	3693
24.	#12 AND #23	41

Data wyszukiwania: 21.01.2022 r.

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (badania pierwotne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	carglumic acid.af.	8
2.	carglumic acid/	0
3.	carbglu.af.	5
4.	(carglumi* or carglumic).af.	8
5.	(acid* or acid).af.	122250
6.	#4 AND #5	8

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	(carbaryl* or carbamyl).af.	75
8.	(glutamate* or glutamate).af.	3089
9.	#7 AND #8	3
10.	N-acetylglutamate.af.	5
11.	carbamylglutamate.af.	7
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11	18
13.	propionic acidemia/	7
14.	(Propionic Acidemia or Acidemia, Propionic or Acidemias, Propionic or Propionic Acidemias or Glycinemia, Ketotic or Glycinemias, Ketotic or Ketotic Glycinemias or (Hyperglycinemia With Ketoacidosis and Leukopenia) or Ketotic Glycinemia or PCC Deficiency or Deficiencies, PCC or Deficiency, PCC or PCC Deficiencies or Propionicacidemia or Propionicacidemias or Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency or Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA or Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA or Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase or Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase or Propionyl CoA Carboxylase Deficiency or Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies or Acidemia Propionic or Acidemia Propionics or Propionic, Acidemia or Propionics, Acidemia or Ketotic Hyperglycinemia or Hyperglycinemia, Ketotic or Hyperglycinemias, Ketotic or Ketotic Hyperglycinemias or Propionicaciduria or Propionicacidurias or Propionic Aciduria or Aciduria, Propionic or Acidurias, Propionic or Propionic Acidurias).af.	19
15.	#13 OR #14	19
16.	methylmalonic acidemia/	0
17.	(methylmalonic acidemia or Isolated Methylmalonic Acidemia or Acidemia, methylmalonic or Methylmalonic Aciduria).af.	20
18.	#16 OR #17	20
19.	(Isovaleric acidemia or Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency or Isovaleryl CoA carboxylase deficiency or Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency or Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency or Isovaleric acidemia).af.	3
20.	(organic acidemia or organic acidaemia or organic aciduria or organic acidurias).af.	9
21.	#15 OR #18 OR #19 OR #20	32

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
22.	#12 AND #21	9

Data wyszukiwania: 21.01.2022 r.

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Database of Systematic Reviews* (badania wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	carglumatic acid.af.	0
2.	carglumatic acid/	0
3.	carbagnu.af.	0
4.	(carglumi* or carglumatic).af.	0
5.	(acid* or acid).af.	3658
6.	#4 AND #5	0
7.	(carbamył* or carbamył).af.	7
8.	(glutamate* or glutamate).af.	269
9.	#7 AND #8	1
10.	N-acetylglutamate.af.	0
11.	carbamyłglutamate.af.	1
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11	1
13.	propionic acidemia/	0
14.	(Propionic Acidemia or Acidemia, Propionic or Acidemias, Propionic or Propionic Acidemias or Glycinemia, Ketotic or Glycinemias, Ketotic or Ketotic Glycinemias or (Hyperglycinemia With Ketoacidosis and Leukopenia) or Ketotic Glycinemia or PCC Deficiency or Deficiencies, PCC or Deficiency, PCC or PCC Deficiencies or Propionicacidemia or Propionicacidemias or Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency or Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA or Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA or Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase or Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase or Propionyl CoA Carboxylase Deficiency or Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies or Acidemia Propionic or Acidemia Propionics or Propionic, Acidemia or Propionics, Acidemia or Ketotic Hyperglycinemia or Hyperglycinemia, Ketotic or Hyperglycinemias, Ketotic or Ketotic Hyperglycinemias or	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	Propionicaciduria or Propionicacidurias or Propionic Aciduria or Aciduria, Propionic or Acidurias, Propionic or Propionic Acidurias).af.	
15.	#13 OR #14	0
16.	methylmalonic acidemia/	0
17.	(methylmalonic acidemia or Isolated Methylmalonic Acidemia or Acidemia, methylmalonic or Methylmalonic Aciduria).af.	0
18.	#16 OR #17	0
19.	(Isovaleric acidemia or Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency or Isovaleryl CoA carboxylase deficiency or Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency or Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency or Isovaleric acidemia).af.	1
20.	(organic acidemia or organic acidemia or organic aciduria or organic acidurias).af.	1
21.	#15 OR #18 OR #19 OR #20	1
22.	#12 AND #21	0

Data wyszukiwania: 21.01.2022 r.

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	carglumic acid.af.	335
2.	carglumic acid/	328
3.	carbaglu.af.	125
4.	(carglumi* or carglumic).af.	336
5.	(acid* or acid).af.	4374895
6.	#4 AND #5	336
7.	(carbamiyl* or carbamiyl).af.	5292
8.	(glutamate* or glutamate).af.	180794
9.	#7 AND #8	276

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
10.	N-acetylglutamate.af.	503
11.	carbamylglutamate.af.	180
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11	1001
13.	propionic acidemia/	1260
14.	(Propionic Acidemia or Acidemia, Propionic or Acidemias, Propionic or Propionic Acidemias or Glycinemia, Ketotic or Glycinemias, Ketotic or Ketotic Glycinemias or (Hyperglycinemia With Ketoacidosis and Leukopenia) or Ketotic Glycinemia or PCC Deficiency or Deficiencies, PCC or Deficiency, PCC or PCC Deficiencies or Propionicacidemia or Propionicacidemias or Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency or Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA or Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA or Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase or Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase or Propionyl CoA Carboxylase Deficiency or Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies or Acidemia Propionic or Acidemia Propionics or Propionic, Acidemia or Propionics, Acidemia or Ketotic Hyperglycinemia or Hyperglycinemia, Ketotic or Hyperglycinemias, Ketotic or Ketotic Hyperglycinemias or Propionicaciduria or Propionicacidurias or Propionic Aciduria or Aciduria, Propionic or Acidurias, Propionic or Propionic Acidurias).af.	1673
15.	#13 OR #14	1673
16.	methylmalonic acidemia/	1248
17.	(methylmalonic acidemia or Isolated Methylmalonic Acidemia or Acidemia, methylmalonic or Methylmalonic Aciduria).af.	2675
18.	#16 OR #17	2675
19.	(Isovaleric acidemia or Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency or Isovaleryl CoA carboxylase deficiency or Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency or Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency or Isovaleric acidemia).af.	363
20.	(organic acidemia or organic acidemia or organic aciduria or organic acidurias).af.	1219
21.	#15 OR #18 OR #19 OR #20	4869
22.	#12 AND #21	95

Data wyszukiwania: 21.01.2022 r.

Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	„carglumic acid” OR carbaglu	9

Data wyszukiwania: 21.01.2022 r.

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialregister.eu* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	„carglumic acid” OR carbaglu	0

Data wyszukiwania: 21.01.2022 r.

14.2. Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna (kwas kargluminowy)

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie głównej.

Badanie dla interwencji wnioskowanej: *Alfadhel 2021* – leczenie długoterminowe; produkt leczniczy Carbaglu® w populacji pacjentów leczonych z powodu hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową oraz metylomalonową.

Tabela 48. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (*Alfadhel 2021*)

Badanie		<i>Alfadhel 2021</i>
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali Cochrane		Średnie ryzyko błędów (umiarkowana wiarygodność) ^a
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (2 ośrodki w Arabii Saudyjskiej)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie randomizowane, wieloośrodkowe, typu <i>open-label</i> (podtyp IIa)
	Randomizacja	<p>Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej kwas kargluminowy (dwa razy dziennie w dawce wynoszącej 50 mg/kg/dzień) plus leczenie standardowe (dieta niskobiałkowa, L-karnityna i metronidazol) oraz do grupy otrzymującej wyłącznie leczenie standardowe (dieta niskobiałkowa, L-karnityna i metronidazol) na okres 2 lat.</p> <p>Randomizacja została przeprowadzona z wykorzystaniem systemu informatycznego celem niezależnego określenia liczby bloków.</p> <p>Randomizacja ze stratyfikacją względem rodzaju kwasicy organicznej (PA lub MMA) oraz liczby przyjęć na ostry dyżur (0 przyjęć, 1-5 przyjęć, >5 przyjęć).</p>

<p>Zaślepienie</p>	<p>Brak zaślepienia. Badanie typu <i>open-label</i>.</p> <p>Wybór otwartego projektu badania ma uzasadnienie metodologiczne. Na ostry dyżur (ER) mogli trafić pacjenci z ostrymi sytuacjami kryzysowymi, podczas których lekarz prowadzący będzie potrzebował szczegółowych informacji na temat prowadzonego schematu leczenia. Dodatkowo, zgodnie z protokołem nagłych przypadków w leczeniu PA i MMA, kwas kargluminowy jest uznany za lek doraźny i powinien zostać zastosowany u wszystkich pacjentów z hiperamonemią, nawet u pacjentów w grupie otrzymującej wyłącznie leczenie standardowe.</p>
<p>Hipoteza badawcza</p>	<p>Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono przy zastosowaniu regresji Poissona. Do oceny drugorzędowych punktów końcowych zastosowano krzywe Kaplana-Meiera.</p>
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p>I-rzędowy: określenie długoterminowej skuteczności klinicznej (2 lata) kwasu kargluminowego w dawce 50 mg/kg/dzień stosowanego łącznie z leczeniem standardowym w redukcji liczby przyjęć na ostry dyżur (ER) z powodu hiperamonemii u pacjentów z PA oraz MMA w porównaniu do wyłączonego leczenia standardowego.</p> <p>II-rzędowe: czas trwania hospitalizacji (liczba dni hospitalizacji), profil biochemiczny: poziom amoniaku, poziom aminokwasów w osoczu, poziom całkowitej oraz wolnej karnityny, poziom kwasów organicznych w moczu, czas do pierwszej wizyty na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii od rozpoczęcia leczenia, spożycie białka, masa ciała, wzrost oraz obwód głowy, ocena bezpieczeństwa (przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane, wyniki badań laboratoryjnych, parametry życiowe)</p>
<p>Analiza ITT</p>	<p>W przypadku oceny skuteczności analiza ITT nie została zachowana. Analiza ITT została zachowana w przypadku punktu końcowego przerwania leczenia.</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny):</p> <p>NOG+BSC: 7 pacjentów (33,3%) [5 pacjentów nie otrzymało ocenianej interwencji (utrata z obserwacji przed skinningiem), 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu przeszczepu wątroby];</p> <p>BSC: 1 pacjent (5,9%) [utrata pacjenta z okresu obserwacji (brak możliwości ponownego kontaktu zespołu badawczego z rodziną pacjenta)].</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p><i>Orphan Europe</i></p>
<p>Publikacje do badania/inne źródła</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje: <i>Alfadhel 2021</i> [11] oraz <i>Nashabat 2019</i> [12] (publikacja z protokołem badania) • Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [13]
<p>Identyfikatory badania</p>	<p>NCT02426775</p>
<p>Kryteria włączenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≤15 lat, których rodzice bądź których rodzice lub opiekunowie prawni wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, którzy nie uczestniczyli w innym badaniu klinicznym; 	

- Diagnoza PA została potwierdzona na podstawie analizy profilu acylokarnityny, kwasów organicznych w moczu, na podstawie analizy profilu kwasów organicznych w moczu, karboksylazy propionyl-CoA w leukocytach lub hodowanych fibroblastach, lub przez molekularne testy DNA genów PCCA lub PCCB;
- Diagnoza MMA została potwierdzona na podstawie analizy profilu acylokarnityny, kwasów organicznych w moczu, mutazy metylomalonylo-CoA w hodowanych fibroblastach lub badania molekularnego genu MUT;
- Pacjenci z oczekiwanym przeżyciem ≥ 6 miesięcy (pacjenci, którzy nie zostali przyjęci na pediatryczny oddział intensywnej opieki medycznej > 2 razy w roku z powodu hiperamonemii, pacjenci bezobjawowi zdiagnozowani przez badania przesiewowe noworodków lub pacjenci stale stabilni obserwowani w przychodni);
- U wszystkich pacjentów przeprowadzono genotypowanie w celu potwierdzenia diagnozy.

Kryteria wyłączenia

- Pacjenci z innymi kwasicami organicznymi lub hiperamonemią z innych przyczyn;
- Pacjenci otrzymujący terapię eksperymentalną z powodu PA lub MMA;
- Pacjenci z PA lub MMA w przebiegu innych wrodzonych anomalii.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr		NCG+BSC	BSC
Liczebność populacji, N		21	17
Wiek [miesiące], średnia (SD), [min.; max.]		40,37 (32,53), [1,17; 110,37]	35,83 (36,59); [0,33; 121,89]
Rodzaj choroby, n (%)	PA	12 (57,14)	9 (52,94)
	MMA	9 (42,86)	8 (47,06)
Płeć, n (%)	Żeńska	7 (33,33)	4 (23,53)
	Męska	14 (66,67)	13 (76,47)
Występowanie choroby w rodzinie, n (%)		9 (42,86)	8 (47,06)
Leczenie standardowe BSC, n (%)	Metronidazol	Nie	9 (52,94)
		Tak	12 (57,14)
	Karnityna	Nie	0 (0)
		Tak	21 (100)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD)		90,85 (23,99)	96 (12,08)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD)		58,05 (16,91)	62,13 (10,46)
Tętno, średnia (SD)		109,57 (28,55)	117,56 (11,22)
Częstotliwość oddychania, średnia (SD)		24,33 (11,37)	25,81 (5,02)
Liczba wcześniejszych hospitalizacji, n (%)	0	2 (9,52)	1 (5,88)
	1-5	13 (61,90)	11 (64,71)

	>5	6 (28,57)	5 (29,41)
Liczba wcześniejszych przyjęć na ostry dyżur (6 miesięcy przed randomizacją)	Ogółem	62	67
	Średnia (SD)	3,6471 (2,2344)	4,1875 (3,1245)
	Mediana	4	3
Wskaźnik Z-score*, średnia (SD)	Waga	-2,41 (2,04)	-0,52 (1,49)
	Wzrost	-1,51 (1,24)	-0,32 (2)
	Obwód głowy	-0,59 (0,8)	0,03 (2,09)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	<p>Kwas kargluminowy podawany był w dawce 50 mg/kg/dzień, dwa razy dziennie w dawkach podzielonych podczas posiłku.</p> <p>Leczenie standardowe było zgodne z najnowszymi wytycznymi i obejmowało: L-karnitynę (150 mg/kg/dzień w dawkach podzielonych, co 8 godzin), metronidazol (15 mg/kg/dzień w dawkach podzielonych, co 8 godzin, przez tydzień każdego miesiąca) oraz dietę niskobiałkową. W diecie zostały ograniczone naturalne białka w celu ograniczenia ilości izoleucyny, metioniny, treoniny, waliny oraz nieparzystych kwasów tłuszczowych. Dieta została uzupełniona formułami metabolicznymi (PROPIIMEX®-1 lub 2 w zależności od wieku) w celu dostarczenia dodatkowych aminokwasów i uniknięcia niedoborów niezbędnych aminokwasów, kwasów tłuszczowych i mikroelementów. Dietetyk metaboliczny zapewnił aby w skład domowej formuły wchodziła formuła metaboliczna PROPIIMEX®-1 lub 2 (w zależności od wieku). W przypadku niemowląt mleko matki lub zwykła mieszanka stanowiły naturalne źródło białka. Dla starszych dzieci naturalne źródło białka stanowiła zbilansowana dieta.</p>		
Sposób podawania leku	<p>Leki podawane były dojelitowo, doustnie, przez sondę nosowo-żołądkową lub rurkę gastrostomijną.</p> <p>Leki podawane były dojelitowo, doustnie, przez sondę nosowo-żołądkową lub rurkę gastrostomijną.</p>		
Okres leczenia	24 miesiące		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Liczba wizyt na ostrym dyżurze (ER)	Liczba przyjęć na ostry dyżur (ER) z powodu hiperamonemii przez okres 2 lat. Analizowano również liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano 0, 1-2, 3-4, 5-6 oraz powyżej 6 wizyt.	Średnia (SD), min.-max., MD (95% CI), p, RR (95% CI)	

Czas trwania hospitalizacji	Liczba dni hospitalizacji.	Średnia (SD), min.-max., MD (95% CI), wartość p
Profil biochemiczny	Analiza profilu biochemicznego obejmowała: poziom amoniaku, poziom aminokwasów w osoczu, poziom całkowitej oraz wolnej karnityny, poziom kwasów organicznych w moczu.	RC (95% CI), wartość p, średnia (SD), MD (95% CI)
Czas do pierwszej wizyty na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii	Ocena czasu do pierwszego przyjęcia na ostry dyżur (ER).	Krzywa Kaplana-Meiera
Spożycie białka	Ocena całkowitego spożycia białka/kg/dzień.	Wartość p
Masa ciała, wzrost oraz obwód głowy	Ocena wzrostu, masy ciała oraz obwodu głowy po 24 miesiącach leczenia.	Średnia zmiana (SD), wartość p, MD (95% CI)
Ocena bezpieczeństwa	Przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane, wyniki badań laboratoryjnych oraz parametry życiowe	n (%), OR (95% CI)

¹Wskazuje on na wartość odchylenia od wartości środkowej, według wzoru: różnica między pomiarem a medianą podzielona przez odchylenie standardowe; ²Wybór obwartej projektu badania ma zatem uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianego eksperymentu

Badanie dla interwencji wnioskowanej: Chakrapani 2018 – leczenie ostrej fazy choroby; produkt leczniczy Carbaglu® w populacji pacjentów leczonych z powodu hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową oraz metylomalonową.

Tabela 49. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Chakrapani 2018)

Badanie		Chakrapani 2018
Charakterystyka badania		
Liczba ośrodków	Dane z 6 krajów europejskich (Włochy, Francja, Niemcy, Holandia, Hiszpania, Wielka Brytania) i Turcji	
Metodyka	Typ badania	Analiza post-hoc dwóch retrospektywnych badań obserwacyjnych
	Randomizacja	Brak
	Zślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: obniżenie osoczowego stężenia amoniaku w ciągu 120 (72) pierwszych godzin terapii; II-rzędowe: time to success (czas do pierwszego z dwóch kolejnych pomiarów wskazujących poziom amoniaku $\leq 60 \mu\text{mol/L}$), czas w jakim osiągnięto 50% redukcję osoczowego poziomu amoniaku w porównaniu do stężenia wyjściowego (ostatni pomiar przed leczeniem), odsetek objawów klinicznych	

	(wymioty, hipotonia, hiperwentylacja, letarg, śpiączka, napady padaczkowe) obserwowany na początku vs. Na końcu (ostatni dostępny pomiar ≤18 godz po przyjęciu ostatniej dawki lub dniu 15), zdarzenia niepożądane		
Informacja o utracie pacjentów z badania	Nie dotyczy (badanie retrospektywne)		
Analiza ITT	Nie dotyczy (badanie retrospektywne)		
Utrata pacjentów z badania	Nie dotyczy (badanie retrospektywne)		
Źródła finansowania	Orphan Europe		
Publikacje do badania	<ul style="list-style-type: none"> Publikacja Chakrapani 2018 [14] oraz dokument EMA [15] 		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza kwasicy organicznej; Hiperamonemia (definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu >60 μmol/L przed rozpoczęciem leczenia). 			
Kryteria wyłączenia			
<ul style="list-style-type: none"> Niewydolność wątroby; Dziedziczne choroby (wady) rozwojowe wątroby; Inne choroby współistniejące, w przebiegu których może dojść do wystąpienia hiperamonemii. 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	Kwas kargluminowy Liczba epizodów=38	BSC (wymiatacz amoniaku) Liczba epizodów=33	Terapia skojarzona (kwas kargluminowy +BSC) Liczba epizodów=27
Liczba pacjentów (n)	34	22	27
Mediana wieku w momencie diagnozy w dniach (01-03)*	13,0 (5,0-33,0)	9,5 (5,0-19,5)	8,0 (5,0-15,0)
Średni wiek w momencie rozpoczęcia badania (miesiące)	34,3	24,6	19,9
Potwierdzona diagnoza, epizodów (%)			
PA	19 (50,0)	27 (81,8)	14 (51,9)
MMA	15 (39,5)	5 (15,2)	12 (44,4)
IVA	4 (10,5)	1 (3,0)	1 (3,7)
Płeć, epizodów (%)			
Żeńska*	16 (42,1)	17 (51,5)	15 (55,6)
Męska	22 (57,9)	16 (48,5)	12 (44,4)
Wiek ciążowy*, tygodnie			
N	37	28	26
Brakujące dane	1	5	1

	Średnia (SD)	38,78 (1,65)	38,32 (2,14)	38,46 (1,94)
	Mediana (Q1-Q3)	39,0 (38,0-40,0)	39,0 (38,0-40,0)	39,0 (37,0-40,0)
	Min.-Max.	34,0-41,0	34,0-41,0	35,0-41,0
Wcześniej występowanie kwasic organicznych w rodzinie* (% eizodów)		15,8	48,5	7,4
Pokrewierstwo rodziców* (% eizodów)		42,1	69,7	29,6
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	Zastosowane leczenie	Kwas kargluminowy, dawkowanie zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego	Benzoesan sodu (66,7% przypadków), średnia dawka 257,8 mg/kg fenylomażan sodu 7,4% przypadków, średnia dawka 282,0 mg/kg kombinacja benzoesan sodu + fenylomażan sodu (25,9% przypadków)	Kwas kargluminowy, dawkowanie zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego + benzoesan sodu i/lub fenylomażan sodu. Dawki zbliżone jak w grupie otrzymującej tylko wymiatacze azotu.
	Średnia dawka NCG w ciągu pierwszych 24 h	101,0 mg/kg	-	177,1 mg/kg
	Średnia dobową dawką NCG	97,9 mg/kg	-	98,9 mg/kg
Sposób podawania leku		doustnie	dożylnie	
Okres leczenia (mediana, dni)		4	4	5
Okres obserwacji		≤15 dni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku		
Leczenie dodatkowe (%)	karnityna	91,8		
	arginina	11,2		
	kobalamina	33,7		
	glukoza	25,5		
	biotyna	28,6		
	tiamina	8,2		
	ryboflawina	4,1		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				
Punkt końcowy	Definicja		Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Poziom amoniaku w osoczu	Zmiana osoczowego stężenia amoniaku w ciągu pierwszych 120 godzin terapii (analizowano 12-godzinne okresy w przedziale czasowym od 0 do 120 godzin)*		Wartość końcowa, średnia zmiana	

Czas do osiągnięcia powodzenia w leczeniu/poprawy: <i>ang. time to success/improvement</i>	Czas do pierwszego z dwóch kolejnych pomiarów wskazujących poziom amoniaku $\leq 60 \mu\text{mol/L}$.	Liczba dni
50% redukcja stężenia amoniaku	Czas w jakim osiągnięto 50% redukcję osoczowego stężenia amoniaku w porównaniu do stężenia wyjściowego (ostatni pomiar przed leczeniem).	Liczba godzin
Objawy kliniczne	Odsetek objawów klinicznych (wymioty, hipotonia, hiperwentylacja, letarg, śpiączka, napady padaczkowe) obserwowany na początku vs. na końcu badania (ostatni dostępny pomiar ≤ 18 godz po przyjęciu ostatniej dawki lub dniu 15).	n (%)
Ocena bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (<i>treatment-emergent adverse events</i>).	n (%)

¹Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA [13]

Badanie dla interwencji wnioskowanej: Valayannopoulos 2016 – leczenie ostrej fazy choroby, produkt leczniczy Carbaglu® w populacji pacjentów leczonych z powodu hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową, metylomalonową lub izowalerianową.

Tabela 50. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Valayannopoulos 2016)

Badanie	Valayannopoulos 2016	
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE	6/8	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe 21 ośrodków zlokalizowanych we Włoszech, Francji, Niemczech, Holandii, Hiszpanii, Turcji i Wielkiej Brytanii	
Metodyka	Typ badania	Badanie obserwacyjne retrospektywne, bez grupy kontrolnej [w klasyfikacji AOTMT nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa do przeprowadzenia]
	Randomizacja	Brak
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<i>I-rzędowe</i> : normalizacja stężenia amoniaku w osoczu (definiowana jako $\leq 60 \mu\text{mol/L}$); <i>II-rzędowe</i> : markery biologiczne (poziom aminokwasów w osoczu, poziom kwasów organicznych w osoczu i moczu), objawy neurologiczne, psychiatryczne, psychoruchowe, ze strony układu oddechowego, czynność wątroby, czas do osiągnięcia osoczowego stężenia amoniaku $\leq 60 \mu\text{mol/L}$, ocena bezpieczeństwa	
Analiza ITT	Nie dotyczy (badanie retrospektywne). Analizę skuteczności przeprowadzono na liczbie epizodów dekomensacji metabolicznej w populacji <i>efficacy</i> , która obejmowała wszystkich zrekrutowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę kwasu	

	kargluminowego i mieli oznaczony poziom amoniaku w osoczu na początku epizodu dekompensacji metabolicznej i w punkcie końcowym badania. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji safety. Populacja safety została zdefiniowana jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.		
Utrata pacjentów z badania	Nie dotyczy (badanie retrospektywne)		
Źródła finansowania	Orphan Europe		
Publikacje do badania	Valayannopoulos 2016 [16]		
Kryteria włączenia			
	<ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona diagnoza kwasicy organicznej; • Hiperamonemia (definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu >60 μmol/L przed rozpoczęciem terapii kwasem kargluminowym); • Stosowanie diety ograniczającej białko z lub bez suplementacji aminokwasów i karnityny przed rozpoczęciem leczenia. 		
Kryteria wykluczenia			
	<ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność wątroby; • Dziedziczne choroby (wady) rozwojowe wątroby; • Inne choroby współistniejące, w przebiegu których może dojść do wystąpienia hiperamonemii. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	Populacja ogółem		
Liczebność	57 (16 pacjentów z PA, 21 pacjentów z MMA, 4 pacjentów z IVA)		
Grupa wiekowa, n (%)	noworodki	37 (64,9)	
Płeć, n (%)	kobiety	30 (52,6)	
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie oraz sposób podawania leku	Kwas kargluminowy, dawkowanie zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego (średnia dawka 184,5 mg/kg m.c./ dzień)		
Leczenie dodatkowe	Wymiatacze amoniaku (benzoesan sodu, fenylomocian sodu), hemofiltracja, hemodializa		
Sposób podawania leku	Doustnie		
Okres leczenia	W gestii badacza		
Okres obserwacji	≤18 godzin od ostatniej dawki kwasu kargluminowego, max 15 dni od podania pierwszej dawki kwasu kargluminowego		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
	Normalizacja stężenia amoniaku w osoczu	Czas do osiągnięcia osoczowego stężenia amoniaku ≤ 60 μmol/L.	Średnia zmiana, liczba dni
	Stężenie amoniaku w osoczu	Zmiana stężenia amoniaku w osoczu po zastosowaniu kwasu kargluminowego.	Średnia wartość końcowa, średnia zmiana, liczba dni

Objawy kliniczne	Analiza stanu neurologicznego, psychiatrycznego, psychoruchowego, układu oddechowego, czynności wątroby wejściowo oraz w punkcie końcowym badania.	n (%)
Ocena bezpieczeństwa	Zbierano wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły od pierwszego podania kwasu kargluminowego.	n (%)

Badanie dla interwencji wnioskowanej: *Burlina 2018* – leczenie długoterminowe; produkt leczniczy Carbaglu® w populacji pacjentów leczonych z powodu hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową oraz metylomalonową.

Tabela 51. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wyłączenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (*Burlina 2016*)

Badanie		<i>Burlina 2016</i>
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE	4/8	
Liczba ośrodków	1 ośrodek w Europie (Szpital Uniwersytecki Uniwersytetu w Padwie)	
Metodyka	Typ badania	Retrospektywna analiza serii przypadków (<i>podtyp IVA</i>)
	Randomizacja	Brak randomizacji
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Liczba dekompensacji metabolicznych, poziom amoniaku w osoczu, markery biologiczne (poziom aminokwasów, kwasu mlekowego i kwasu moczowego w osoczu), masa ciała, spożycie białka	
Analiza ITT	Nie dotyczy	
Utrata pacjentów z badania	Nie dotyczy	
Źródła finansowania	COMETA ASMME	
Publikacje do badania	<i>Burlina 2016</i> [17]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza PA lub MMA, diagnoza na podstawie analizy profilu kwasów organicznych w moczu. Diagnoza była następnie potwierdzona analizą molekularną; Częste, postępujące epizody dekompensacji metabolicznej; Patologiczne poziomy amoniaku; Stosowanie diety ograniczającej białko z lub bez suplementacji aminokwasów i karnityny przed rozpoczęciem leczenia kwasem kargluminowym; Pisemna zgoda pacjenta i/lub przedstawiciela prawnego w przypadku osób niepełnoletnich na długotrwałe stosowanie kwasu kargluminowego. 		
Kryteria wyłączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Populacja ogółem	

Liczebność	8 (4 pacjentów z PA, 4 pacjentów z MMA)		
Wiek w latach, zakres	2-20		
Grupy wiekowe, w latach, n	0-1	0	
	2-6	3	
	7-18	4	
	>18	1	
Wiek w momencie diagnozy	Noworodek	7	
	Niemowlę	1	
	Zaburzenia neurologiczne	Opóźnienie umysłowe	3 pacjentów w stopniu lekkim 2 pacjentów w stopniu ciężkim
		Dystonia	3 pacjentów w stopniu ciężkim
	Niewydolność nerek	1 pacjent w stopniu lekkim 3 pacjentów w stopniu ciężkim	
		Zapalenie trzustki	2 pacjentów w stopniu ciężkim
	Choroby serca	2 pacjentów - kardiomiopatia rozstrzeniowa	
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Kwas kargluminowy (Carbaglu) w dawce 50 mg/kg m.c./dzień		
Leczenie dodatkowe	Dieta ograniczająca podaż białka, karnityna, suplementacja aminokwasów		
Sposób podawania leku	Doustnie		
Okres leczenia (miesiące)	7-16		
Okres obserwacji (miesiące)	3-12		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Liczba dekompensacji metabolicznych	Liczba dekompensacji metabolicznych, jakich doświadczyli pacjenci włączeni do badania w ciągu roku poprzedzającego ciągłe leczenie kwasem kargluminowym i w ciągu roku po leczeniu. Oceniano także ciężkość i konieczność hospitalizacji chorego podczas dekompensacji metabolicznej.	n	
Poziom amoniaku w osoczu	Poziom amoniaku w osoczu pacjentów włączonych do badania w ciągu roku poprzedzającego ciągłe leczenie kwasem kargluminowym i w ciągu roku po leczeniu.	Średnia wartość końcowa, wartość p	
Poziom markerów biologicznych (poziom aminokwasów, kwasu mlekowego i kwasu moczowego)	Poziom aminokwasów, kwasu mlekowego i kwasu moczowego w osoczu pacjentów włączonych do badania w ciągu roku poprzedzającego ciągłe leczenie kwasem kargluminowym i w ciągu roku po leczeniu.	Średnia wartość końcowa	

Masa ciała	Zmiana masy ciała pacjentów włączonych do badania w porównaniu z wartościami przed leczeniem.	Średnia zmiana
Spożycie białka	Wzrost spożycia naturalnego białka przez pacjentów włączonych do badania w porównaniu z wartościami przed leczeniem.	% zmiana

Badanie dla interwencji wnioskowanej: Kivkim 2021 – leczenie długoterminowe: produkt leczniczy Carbaglu® w populacji pacjentów leczonych z powodu hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową oraz metylomalonową.

Tabela 52. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Kivkim 2021)

Badanie		Kivkim 2021
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE	5/8	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe (Istambul)	
Metodyka	Typ badania	Jednoośrodkowe badanie retrospektywne prowadzone w okresie pomiędzy styczniem 2012 r. a styczniem 2018 r.
	Randomizacja	Brak (nie dotyczy)
	Zaślepienie	Brak (nie dotyczy)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniene w badaniu punkty końcowe	Analizowane punkty końcowe: częstość hospitalizacji z powodu hiperamonemii przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas leczenia kwasem kargluminowym, poziom amoniaku w osoczu, początkowe oraz końcowe poziomy amoniaku w osoczu w czasie epizodów hiperamonemii wymagających hospitalizacji, bezpieczeństwo.	
Analiza ITT	Nie dotyczy (badanie retrospektywne)	
Utrata pacjentów z badania	Nie dotyczy (badanie retrospektywne)	
Źródła finansowania	Brak	
Publikacje do badania	Kivkim 2021 [18]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze zdiagnozowanymi klasycznymi kwasicami organicznymi (PA, MMA, IVA) zostali włączeni do badania; • Diagnoza została potwierdzona na podstawie analizy profilu acylokarnityny w osoczu, kwasów organicznych w moczu i/lub mutacji genów; • Spośród 74 pacjentów z IVA, MMA oraz PA, 21 pacjentów, u których zastosowano leczenie kwasem kargluminowym przez ponad 15 kolejnych dni zostało włączonych do badania. 		
Kryteria wykluczenia		
Brak danych.		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Populacja ogółem	

Liczebność	21 pacjentów (11 pacjentów z MMA, 10 pacjentów z PA)	
Wiek, średnia (min.-max.) w miesiącach	52,2 (7; 146)	
Płeć, n (%)	Kobiety	15 (71,4)*
	Mężczyźni	6 (28,6)*
Mutacja w genach^a, n (%)	MMUT	7 (46,7)*
	MMAB	3 (20)*
	PCCA	3 (20)*
	PCCB	2 (13,3)*
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie oraz sposób podawania leku	<p>Dawki kwasu kargluminowego były podawane w mg/kg na dzień. W przypadku prze prowadzenia pozaustrojowych metod detoksyfikacji amoniaku (hemodializa lub hemodifiltracja) poziomy amoniaku oraz dawki kwasu kargluminowego z tego miesiąca zostały wykluczone z badania.</p> <p>Stosowanie kwasu kargluminowego powyżej 15 kolejnych dni traktowano jako leczenie długoterminowe.</p> <p>Kwas kargluminowy podawany był w postaci tabletek w trzech lub czterech dawkach dziennie.</p> <p>Średnia dawka kwasu kargluminowego podczas leczenia długoterminowego wynosiła 85 mg/kg/dzień (od 12,5 do 250 mg/kg/dzień).</p>	
Leczenie dodatkowe	<p>Raportowano dodatkowo stosowanie wymiataczy amoniaku: benzoesanu sodu oraz fenylomażlanu sodu.</p> <p>W momencie rozpoznania choroby 2 pacjentów otrzymywało ciągłą terapię nerkozastępczą, w związku z czym dla tego miesiąca nie został obliczony średni poziom kwasu kargluminowego oraz amoniaku.</p> <p>Spośród 21 pacjentów włączonych do badania u 5 pacjentów zastosowano dodatkowo benzoesan sodu, u 1 pacjenta zastosowano dodatkowo fenylomażlan sodu, natomiast u 2 pacjentów zastosowano dodatkowo zarówno benzoesan sodu, jak i fenylomażlan sodu.</p> <p>Benzoesan sodu był stosowany jak dodatkowy wymiatacz amoniaku w średniej dawce 181,1 mg/kg/dzień przez około 7,2 msc. Fenylomażlan sodu był stosowany w średniej dawce 331 mg/kg/dzień przez około 8,6 msc.</p>	
Okres leczenia	<p>U wszystkich pacjentów kwas kargluminowy jako wymiatacz amoniaku był stosowany średnio przez 23 miesiące (min.-max.: 3-51 msc.).</p> <p>U 11 pacjentów leczenie kwasem kargluminowym rozpoczęto podczas pobytu w szpitalu z powodu dekompensacji metabolicznej. U 10 pacjentów leczenie kwasem kargluminowym rozpoczęto w warunkach ambulatoryjnych z powodu utrzymującej się łagodnej hiperamonemii.</p> <p>U 9 pacjentów leczenie kwasem kargluminowym rozpoczęto w momencie rozpoznania, u 3 pacjentów w ciągu miesiąca od diagnozy z powodu hiperamonemii. U 11 pacjentów leczenie kwasem kargluminowym rozpoczęto przed pierwszym rokiem życia.</p> <p>Średni czas leczenia benzoesanem sodu: 7,2 msc. Średni czas leczenia fenylomażlanem sodu: 8,6 msc.</p>	

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Częstość hospitalizacji z powodu hiperamonemii	Analizowano częstość hospitalizacji z powodu hiperamonemii przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas leczenia kwasem kargluminowym	Średnia (SD)/rok wartość p
Poziom amoniaku w osoczu	Analizowano stężenie amoniaku po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi.	Średnia w $\mu\text{mol/L}$ (SD), wartość p
Poziom amoniaku w osoczu w czasie epizodów hiperamonemii wymagających hospitalizacji	Oceniano początkowe oraz końcowe poziomy amoniaku w osoczu w czasie epizodów hiperamonemii wymagających hospitalizacji.	Średnia w $\mu\text{mol/L}$ (SD), wartość p
Bezpieczeństwo	Informacje na temat odnotowanych zdarzeń niepożądanych.	Opisowo

¹Obliczono na podstawie dostępnych danych; ²W przypadku 4 pacjentów analiza mutacji nie została przeprowadzona z powodu problemów rodzinnych, natomiast u dwóch pacjentów nie wykryto mutacji (pacjent 11 i 17)

14.3. Charakterystyka wyjściowa poszczególnych pacjentów uwzględnionych w badaniu *Burlina 2016*

Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa pacjentów przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia kwasem kargluminowym (*Burlina 2016*)

Badanie	ID pacjenta	Płeć	Wiek w momencie diagnozy	Diagnoza	Wiek pacjenta (lata)	Dzienne spożycie białka (g/kg)	Częstość dekompensacji metabolicznych	Powikłania wielonarządowe			
								Zaburzenia neurologiczne opóźnienie umysłowe/dystonia	Niewydolność nerek	Zapalenie trzustki	Choroby serca
<i>Burlina 2016</i>	1	M	noworodek	PA	20	1,0	Ciężkie i częste, następnie od okresu dojrzewania stabilne	+/-	-	nie	Kardiomiopatia rozstrzeniowa
	2	F	noworodek	PA	11	1,3	Częste	+/-	-	nie	Kardiomiopatia rozstrzeniowa
	3	M	noworodek	PA	9	1,1	Częste	++/++	-	nie	nie
	4	M	noworodek	PA	3	1,5	Częste	++/-	-	nie	nie
	5	F	noworodek	MA	12	1,4	Częste	-/-	++	nie	nie
	6	F	11 miesięcy	MA	6	1,3	Częste	+ / ++	++	tak	nie
	7	M	noworodek	MA	2	1,0	Częste	-/-	+	nie	nie

8	F	noworodek	MA	12	1,1	Częste	- / ++	-	tak	nie
---	---	-----------	----	----	-----	--------	--------	---	-----	-----

+ = postać łagodna, ++ = postać ciężka

Tabela 54. Szczegółowe opisy poszczególnych pacjentów (Burlina 2016)

Badanie	ID pacjenta	Diagnoza	Opis przypadku
Burlina 2016	1	PA	20-letni mężczyzna z opóźnieniem rozwojowym, urodzony w terminie. Przebieg ciąży i porodu bez komplikacji. W pierwszych dniach życia stwierdzono ciężką kwasimą metaboliczną, hiperamonemię i hiperglukemię. Diagnoza PA potwierdzona analizą kwasów organicznych. Pacjent stosuje dietę o ograniczonej zawartości białka uzupełnioną o suplementację aminokwasów, karnityny. Przebieg kliniczny charakteryzujący się częstymi i ciężkimi epizodami dekompensacji wymagającymi hospitalizacji. Pacjent jest bardziej stabilny od czasu dorastania, ale w ciągu ostatnich 3 lat rozwinął kardiomiopatię rozstrzeniową, z poziomem amoniaku 80-140 $\mu\text{mol/L}$. Po epizodzie wymiotów z odmową jedzenia, łagodną hiperamonemią i kwasimą wymagającą hospitalizacji (epizod miała miejsce 13 miesięcy przed włączeniem NCG), rozpoczął leczenie NCG 50 mg/kg/dobę.
	2	PA	11-letni chłopiec, urodzony w terminie. W wieku 5 dni wystąpiła ostra kwasica metaboliczna i hiperamonemia. Leczony dietą niskobiałkową, mieszaną aminokwasów i karnityną, co przyniosło postępującą poprawę kliniczną. Przebieg kliniczny charakteryzuje się częstymi epizodami kwasicy metabolicznej, od łagodnych do umiarkowanych, z poziomem amoniaku 80-120 $\mu\text{mol/L}$. Po dłuższym okresie zaparcia, przy stężeniu amoniaku w osoczu 100 $\mu\text{mol/L}$, wdrożono terapię NCG, 50 mg/kg/dzień.
	3	PA	9-letnia siostra pacjenta nr 2, u której stwierdzono zaburzenia kwasowości propionowej po porodzie (na podstawie wywiadu rodzinnego i objawów klinicznych u brata), unikając w ten sposób epizodów dekompensacji. Wdrożono dietę niskobiałkową i karnitynę. W wieku 3 lat przebyła zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, w trakcie którego wystąpiła ciężka dekompensacja metaboliczna i hiperamonemia wymagająca hemodializy. Następstwem tego zdarzenia jest ciężkie upośledzenie neurologiczne. Po kilku kolejnych przyjęciach do szpitala, spowodowanych odmową przyjmowania pokarmów, utrzymujących się wymiotach z ketozą i hiperamonemią (do 200 $\mu\text{mol/L}$), wdrożono terapię NCG, 50 mg/kg/dzień.
	4	PA	3-letni chłopiec, urodzony w terminie. U pacjenta wystąpiła kwasica metaboliczna i ciężka hiperamonemia wymagająca hemodializy. Zdiagnozowano PA za pomocą analizy kwasów organicznych. Rozpoczęto leczenie dietą niskobiałkową z suplementacją aminokwasów i karnityną. Wielokrotnie hospitalizowany w ciągu pierwszych dwóch lat życia z powodu objawów typowych dla ostrych epizodów, podczas których poziom amoniaku w osoczu wzrósł do 200 $\mu\text{mol/L}$. Po ciężkim epizodzie z utrzymującą się hiperamonemią (160 $\mu\text{mol/L}$), pacjent rozpoczął leczenie przy pomocy NCG, 50 mg/kg/dzień.
	5	MMA	12-letnia dziewczynka, która przy urodzeniu prezentowała objawy dekompensacji metabolicznej i hiperamonemii (400 $\mu\text{mol/L}$) wymagającą hemodializy i wspomaganą wentylacji. Przebieg choroby charakteryzuje się pogorszeniem stanu klinicznego, wzrostem epizodów wymiotów, kwasicy i utraty apetytu. Funkcja nerek zmieniła się

		na przestrzeni lat, jednakże dializoterapia nie była konieczna. Z powodu uporczywej łagodnej kwasicy i poziomu amoniaku około 100 µmol/l, pacjent rozpoczął leczenie NCG, 30 mg/kg/dzień.
6	MMA	6-letnia dziewczynka z lekkim upośledzeniem umysłowym, która wystąpiła w wieku 11 miesięcy po epizodzie zapalenia żołądka i jelit, z ciężką kwasicą metaboliczną i hiperamonemią wymagającą hemodializy i wspomaganej wentylacji. Pacjentka dobrze reagowała na dietę o obniżonej zawartości białka, uzupełnioną karnityną. Nie wykazywała netomiast odpowiedzi na witaminę B12. Przebieg kliniczny charakteryzuje się częstymi epizodami kwasicy metabolicznej i hiperamonemii, niektóre z nich wymagają przyjęcia na OIOM z powodu komplikacji w postaci ciężkiego przebiegu lub uszkodzenie zwojów podstawy czaszki. Wdrożono terapię NCG, 30 mg/kg/dzień.
7	MMA	2-letni chłopiec, u którego w pierwszych dniach życia wystąpiła kwasica metaboliczna i ciężka hiperamonemia wymagająca hemodializy i wspomaganej wentylacji. Pomimo gastrostomii, wymioty i trudności w odżywianiu występowały w pierwszych miesiącach życia, co skutkowało koniecznością wielokrotnego przyjmowania dożylnie płynów. W przebiegu choroby podczas kwasicy metabolicznej zawsze występowała hiperamonemia. Wdrożono leczenie NCG, 30 mg/kg/dzień.
8	MMA	12-letnia dziewczynka z noworodkową kwasicą metaboliczną i hiperamonemią wymagającą leczenia i intubacji na OIOM. Wdrożono dietę o obniżonej zawartości białka wraz z suplementacją aminokwasów i karnityną. W pierwszych latach życia wystąpiło kilka epizodów dekompensacji metabolicznej z hiperamonemią (<100 µmol/l) i wymiotami, wymagających dożylnego podania płynów. Pacjentka prezentowała ciężkie epizody dystonii oporne na leczenie farmakologiczne, które wymagały głębokiej stymulacji mózgu. Przed wdrożeniem leczenia NCG pacjentka wymagała hospitalizacji z powodu odmowy jedzenia i nawracających wymiotów. Pomimo stosowania diety o niskiej zawartości białka poziom amoniaku wzrósł do 140 µmol/l. Zainicjowano terapię NCG, 30 mg/kg/dzień.

14.4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu *Kiykim 2021*

Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa pacjentów przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia kwasem karbaminowym (*Kiykim 2021*)

Badanie	ID pacjenta	Płeć	Wiek pacjenta (msc.)	Wiek w momencie diagnozy (dni)	Diagnoza	Genetyka
<i>Kiykim 2021</i>	1	F	72	11	MMA	gen MMA8: p.R186Q(c.557G > A) homozygota

2	F	91	368	MMA	gen MMA8; p.G203RfsX7 (c.607_619delGGAGAGACCGATG) homozygota
3	M	17	244	MMA	gen MMA8; p.R186Q(c.557G > A) homozygota
4	F	86	17	MMA	gen MMUT; p.D480EfsX7 (c.1440_1444 + 8delinsATCTATC) homozygota
5	M	17	9	MMA	gen MMUT; p.Lys54Ter (c.160A > T) homozygota
6	F	146	300	MMA	gen MMUT; p.R369H (c.1106G > A) homozygota
7	F	58	780	MMA	gen MMUT; p.A141RfsX39 (c.421delIG) homozygota
8	M	24	480	MMA	gen MMUT; p.L328F (c.982C > A) p.R369H (c.1106G > A) złożona heterozygota
9	F	53	540	MMA	gen MMUT; p.L328F (c.982C > T) homozygota
10	F	54	19	MMA	gen MMUT; p.R103SfsX71 (c.309_327delIGCCCTGGACCATCCGCCA) homozygota
11	M	52	153	MMA	Nie wykryto mutacji
12	F	49	30	PA	gen PCCA; p.Cys290Tyr (c.869G > A) homozygota

13	F	23	20	PA	gen PCCA; c.69_78del GCAGCTGATG homozygota
14	F	42	31	PA	gen PCCA; p.V107M (c.319G > A) homozygota
15	F	111	92	PA	gen PCCB; p.Pro208Leu (c.623C > T) homozygota
16	F	63	18	PA	gen PCCB; p.I216fs*15 (c.645delG) homozygota
17	M	43	30	PA	Nie wykryto mutacji
18	F	52	6	PA	Nie przeprowadzono analizy
19	F	7	10	PA	Nie przeprowadzono analizy
20	F	18	21	PA	Nie przeprowadzono analizy
21	M	25	32	PA	Nie przeprowadzono analizy

14.5. Liczba epizodów hiperamonemii oraz wyjściowy i końcowy poziom amoniaku u poszczególnych pacjentów w badaniu *Kiykim 2021*

Tabela 56. Liczba epizodów hiperamonemii oraz wyjściowy i końcowy poziom amoniaku u poszczególnych pacjentów (*Kiykim 2021*)

Badanie	ID pacjenta	Pacjenci leczeni w trybie ambulatoryjnym		Pacjenci leczeni w trybie szpitalnym		
		Liczba epizodów hiperamonemii	Poziom amoniaku w $\mu\text{mol/L}$, średnia (SD)	Liczba epizodów hiperamonemii	Wyjściowy poziom amoniaku w $\mu\text{mol/L}$, średnia (SD)	Końcowy poziom amoniaku w $\mu\text{mol/L}$, średnia (SD)
<i>Kiykim 2021</i>	1	9	106,11 (51,246)	4	146,75 (36,363)	43,25 (14,886)
	2	0	-	2	170,00 (11,314)	48,50 (10,607)
	3	2	6450 (0,707)	2	80,50 (0,707)	49,00 (1,414)
	4	2	83,50 (7,778)	2	101 (15,556)	44,50 (10,607)
	5	7	87,57 (15,831)	3	181,67 (98,277)	48,00 (11,533)
	6	1	70	0	-	-
	7	2	79,50 (20,506)	0	-	-
	8	2	82,00 (16,971)	2	98,50 (6,364)	28,50 (14,849)

9	5	76,60 (7,436)	0	-	-
10	3	89,00 (10,149)	6	165,17 (40,062)	47,00 (10,526)
11	7	72,86 (6,986)	2	226,50 (123,744)	38,00 (22,627)
12	10	82,70 (27,976)	6	121,83 (28,089)	39,00 (13,084)
13	5	99,80 (40,604)	4	163,25 (62,591)	36,00 (8,756)
14	15	84,20 (16,717)	6	127,17 (29,674)	50,5 (8,712)
15	2	87,50 (0,707)	2	146 (24,042)	44 (7,071)
16	6	83,67 (9,873)	7	142,29 (23,250)	39 (14,107)
17	7	82,71 (10,641)	7	127,29 (22,224)	38 (14,810)
18	2	96,50 (33,234)	1	249	52
19	0	-	1	90	31
20	0	-	11	145 (34,840)	44 (11,688)
21	0	-	1	110	58

14.6. Szczegółowe informacje na temat poziomu amoniaku i dawek wymiataczy amoniaku u poszczególnych pacjentów w badaniu *Kiykim 2021*

Tabela 57. Poziom amoniaku i dawki wymiataczy amoniaku u poszczególnych pacjentów (*Kiykim 2021*)

Bada- nie	ID pacj- ent a	Rozpoczęcie leczenia NCG po diagnozie (msc.)	Dawkowanie NCG (mg/kg), średnia (min.; max.)	Czas trwania terapii NCG (msc.)	Dawkowanie wymiataczy amoniaku/czas trwania terapii (mg/kg/dzień)/mśc.)		Poziomy amoniaku, średnia (SD) w µmol/L				
					Benzoesan sodu	Fenylomaślan sodu	Przed leczeniem NCG	Podczas leczenia NCG	Leczenie NCG + benzoesanem sodu	Leczenie NCG + fenylomaślane m sodu	Leczenie benzoesan- em sodu
<i>Kiyki- m 2021</i>	1	6 ^{16/30}	53,8 (30; 170)	51	176/4	-	-	54,01 (29,668)	95,11 (35,757)	-	105,14 (27,536)
	2	3 ^{1/30}	104,4 (30; 200)	20	235/16	-	89 (23,060)	96,8 (43,5)	80,41 (39,413)	-	-
	3	0 ^{29/30}	119 (100; 125)	10	-	-	49 (15,313)	51,77 (16,237)	-	-	-
	4	21 ^{20/30}	55,3 (30; 100)	15	-	-	95,32 (29,392)	53,83 (23,365)	-	-	-
	5	0 ^{2/30}	99,6 (70; 200)	16	-	-	-	60,35 (35,705)	-	-	-
	6	9 ^{15/30}	43,3 (40; 50)	3	-	-	76,92 (26,591)	37,57 (15,523)	-	-	-

7	5 ^{16/30}	55,4 (30; 80)	23	-	-	56,58 (17,634)	44,00 (18,201)	-	-	-
8	1 ^{4/30}	60,6 (50; 100)	8	-	-	59,91 (21,139)	44,74 (15,982)	-	-	-
9	4 ^{26/30}	53,7 (40; 150)	31	-	-	61,79 (24,252)	49,25 (17,303)	-	-	-
10	0 ^{0/30}	91,8 (12,5; 250)	50	206/7	323/9	-	42,09 (16,782)	65,69 (37,730)	65,72 (31,119)	-
11	0 ^{0/30}	70,9 (30; 200)	29	-	380/5	-	46,89 (16,895)	-	78,75 (59,133)	-
12	20 ^{11/30}	73 (40; 200)	25	-	-	58,82 (23,931)	54,31 (30,339)	-	-	-
13	0 ^{0/30}	79 (40; 150)	23	-	-	-	56,49 (40,161)	-	-	-
14	1 ^{13/30}	108,6 (25; 200)	37	114/2	-	56,92 (19,129)	53,27 (24,958)	41,57 (12,528)	-	-
15	91 ^{21/30}	65,4 (40; 100)	10	-	-	62,00 (31,171)	60,05 (29,788)	-	-	-
16	19 ^{15/30}	85,6 (30; 200)	42	-	-	-	56,67 (30,369)	-	-	83,38 ± 43,554

17	0 ^{2/30}	109,7 (25; 200)	39	106/3	-	-	56,49 (27,115)	40,00 (17,792)	-	-
18	0 ^{2/30}	91,8 (50; 200)	20	194/6	290/12	89,36 (57,462)	50,64 (12,002)	45,60 (18,352)	61,42 (27,361)	-
19	0 ^{2/30}	147,8 (100; 200)	5	-	-	-	47,13 (23,670)	-	-	-
20	0 ^{2/30}	162 (100; 250)	17	237/13	-	-	87,76 (41,765)	63,56 (32,015)	-	-
21	0 ^{2/30}	54,8 (20; 100)	10	-	-	-	57,50 (26,060)	-	-	-

14.7. Szczegółowa charakterystyka interwencji: badanie Valayannopoulos 2016

Tabela 58. Szczegółowa charakterystyka interwencji (Valayannopoulos 2016)

Badanie	Parametr	Wartość				
		PA	MMA	IVA	Ogółem	
Valayannopoulos 2016	Czas do rozpoczęcia leczenia, dni	Średnia (SD)	4,2 (9,5)	2,5 (5,5)	0,8 (1,0)	3 (7,2)
		Mediana (zakres)	2 (0-41)	0 (0-24)	0,5 (0-2)	1 (0-41)
	Pierwsza dawka, mg/kg	Średnia (SD)	119,5 (83,2)	78,2 (64,9)	99 (63,3)	96,3 (73,8)
		Mediana (zakres)	106 (13,3-303)	51 (13,7-236,2)	81,6 (50-182,7)	75,5 (13,3-303)
	Początkowa dawka 24-godzinna, mg/kg	Średnia (SD)	209,3 (186,9)	160,6 (108,3)	216 (217,9)	184,5 (151,8)
		Mediana (zakres)	190,2 (53,1-909,1)	129 (41,1-470,8)	131,6 (62,5-538,5)	156,4 (41-909,1)

Czas trwania leczenia, dni	Średnia (SD)	5,2 (5,0)	6,1 (4,6)	3,5 (1,7)	5,5 (4,6)
	Mediana (zakres)	3,0 (1-15)	5 (1-15)	3,5 (2-5)	4 (1-15)

14.8. Charakterystyka epizodów dekompensacji metabolicznej: badanie *Valayannopoulos 2016*

Tabela 59. Charakterystyka epizodów dekompensacji metabolicznej (*Valayannopoulos 2016*)

Badanie	Parametr	Wartość				
		PA	MMA	IVA	Ogółem	
<i>Valayannopoulos 2016</i>	Liczba pacjentów, N	16	21	4	41	
	Liczba epizodów, n	19	25	4	48	
	Wiek w momencie wystąpienia epizodu, mediana w dniach dla noworodków	6,5	5	7	6	
	Wiek w momencie wystąpienia epizodu, mediana w miesiącach dla pozostałych pacjentów	12,73	2,53	44,84	12,73	
	Czas trwania epizodu, średnia w dniach (SD)	9,8 (10,5)	7,8 (6)	5 (1,8)	8,4 (7,9)	
	Czas trwania epizodu, mediana w dniach (zakres)	6 (2-43)	7 (2-26)	5 (3-7)	6 (2-43)	
	Leczenie współistniejące ogółem, n (%)	9 (47,4)	12 (48)	0	21 (43,8)	
	Wymiatacze amoniaku, n	6	9	0	15	
	Hemodializa/hemofiltracja, n	3	3	0	6	
	Wyjściowy poziom amoniaku (µmol/L)	Średnia (SD)	355 (326,8)	296,9 (206,2)	666,8 (692,2)	350,7 (321,3)
		Mediana (zakres)	213 (76-1200)	247,8 (76,1-868)	435 (164-1633)	215 (76-1633)

14.9. Charakterystyka epizodów dekompensacji metabolicznej: badanie *Chakrapani 2018*

Tabela 60. Charakterystyka epizodów dekompensacji metabolicznej (*Chakrapani 2018*)

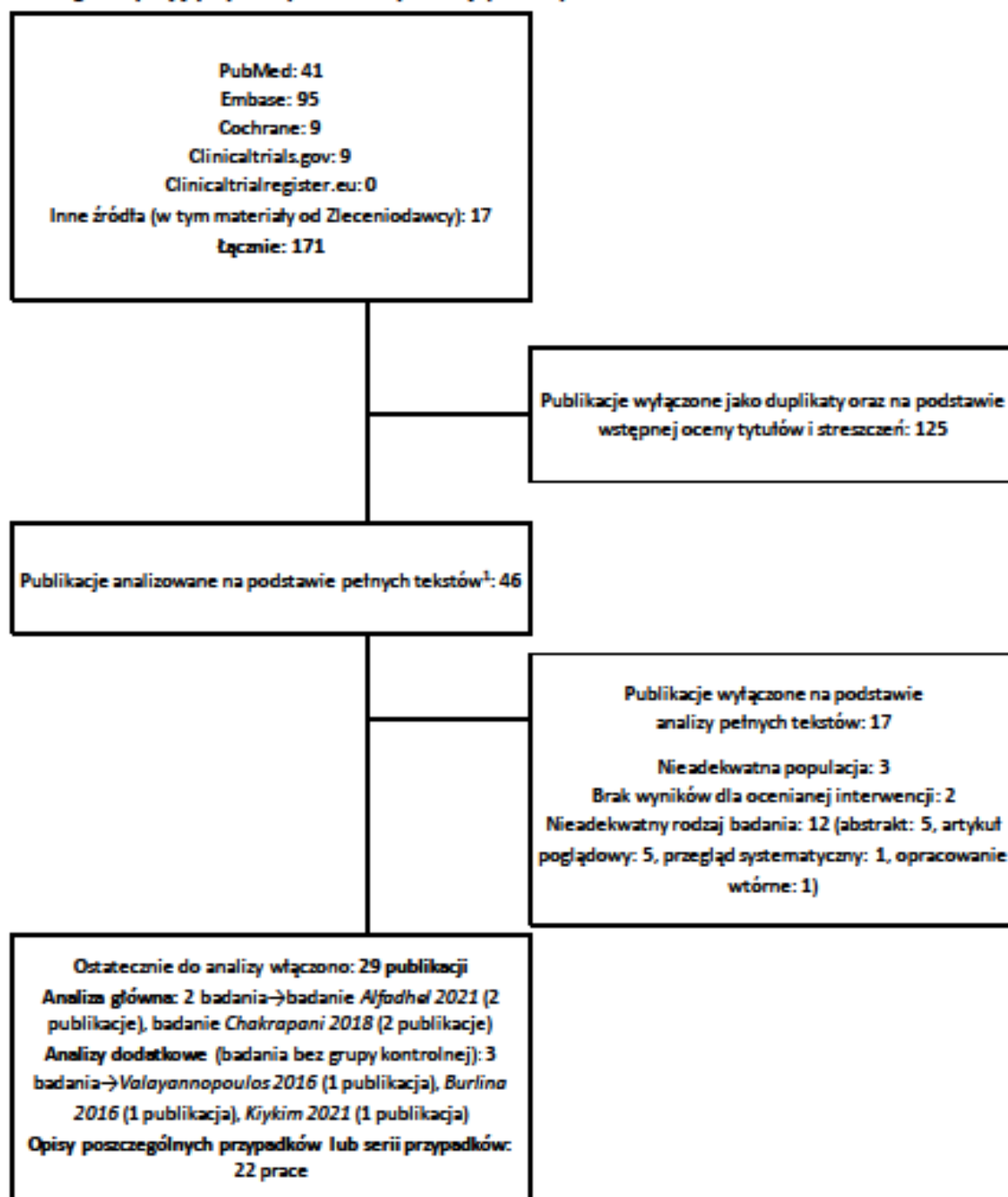
Bodanie	Parametr	NCG	NCG+wymiatacze amoniaku	Wymiatacze amoniaku	
<i>Chakrapani 2018</i>	Liczba epizodów, n	38	27	33	
	Liczba epizodów u mężczyzn, n (%)	22 (57,9)	12 (44,4)	16 (48,5)	
	Liczba epizodów u noworodków, n (%)	17 (44,7)	20 (74,1)	15 (45,5)	
	Liczba epizodów w zależności od diagnozy kwasicy organicznej, n (%)	PA	19 (50)	14 (51,9)	27 (81,8)
		MMA	15 (39,5)	12 (44,4)	5 (15,2)
		IVA	4 (10,5)	1 (3,7)	1 (3,0)
	Wiek w momencie diagnozy, dni; mediana (Q1; Q3)	13 (5; 33)	8 (5; 15)	9,5 (5; 19,5)	
	Wyjściowy poziom amoniaku, μmol/L	N*	37	26	30
		Brakujące dane*	1	1	3
		Średnia (SD)*	257,0 (268,4)	345,6 (274,7)	226,8 (287,8)
		Średnia (x górna granica normy)	4,9	5,9	4,4
		Mediana (Q1-Q3)	199 (125; 295)	270,9 (160; 429)	122 (91; 191)
		Min.-Max.*	21-1633	77-1200	36-1434
	Wiek rozpoczęcia epizodu, dni; mediana (Q1; Q3)	50,5 (4; 1190)	5 (4; 61)	68 (4; 1477)	
	Wiek rozpoczęcia epizodu ^Δ , miesiące	N	38	27	33
		Brakujące dane	0	0	0
		Średnia (SD)	34,3 (64,8)	19,9 (46,9)	24,6 (32,6)

	Mediana (Q1-Q3)	1,7 (0,1-39,3)	0,2 (0,1—2,0)	2,2 (0,1-48,8)
	Min.-Max.	0-267	0-194	0-97
	Czas trwania epizodu, dni; mediana (Q1; Q3)	6 (3,5; 8)	8,5 (5; 12)	6 (4; 7)
	Liczba epizodów wymagająca pozustrojowej detoksykacji ^b , n (%)	5 (13,2)	10 (30,3)	3 (11,1)

^aHemodializa, hemofiltracja i dializa otrzewnowa, ^bDane zaczerpnięte z dokumentu EMA [15]

14.10. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)



¹ Część publikacji analizowanych nadal stanowiły streszczenia, gdyż kryteria włączenia do przeglądu (do analizy stanowiącej opis poszczególnych przypadków lub serii przypadków) dopuszczały ich włączenie

14.11. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

14.11.1. Ocena wg *Cochrane Collaboration*

Tabela 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Alfadhel 2021* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badania		<i>Alfadhel 2021</i>
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nieplanowanych wcześniej)	Niskie
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, niewymienionych wcześniej	Niskie
Podsumowanie		Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)*

*Wybór otwartego projektu badania ma uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianego eksperymentu

Tabela 62. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *Alfadhel 2021* wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Badanie <i>Alfadhel 2021</i>	Komentarz
Randomizacja	Niskie	Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej kwas kargluminowy (dwa razy dziennie w dawce wynoszącej 50 mg/kg/dzień) plus leczenie standardowe (dieta niskobiałkowa, L-karnityna i metronidazol) oraz do grupy otrzymującej wyłącznie leczenie standardowe (dieta niskobiałkowa, L-karnityna i metronidazol) na okres 2 lat. Randomizacja ze stratyfikacją względem rodzaju kwasicy organicznej (PA lub MMA) oraz liczby przyjęć na ostry dyżur (0 przyjęć, 1-5 przyjęć, >5 przyjęć). Randomizacja blokowa.

Domena	Badanie Alfadhel 2021	Komentarz
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Randomizacja została przeprowadzona z wykorzystaniem systemu informatycznego (web-based system).
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie	Badanie typu <i>open-label</i>
Zaślepienie oceny efektów	Wysokie	Badanie typu <i>open-label</i>
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodycie badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznych.

13.11.1. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej - jednoramiennych (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania [7].

Tabela 63. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 64. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie Burlina 2016

Pytania	Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0 pkt
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1 pkt
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1 pkt
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1 pkt
5. Czy badanie było prospektywne?	0 pkt
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0 pkt
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1 pkt
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0 pkt
Suma (max.8 punktów)	4/8 pkt

Tabela 65. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie Valayannopoulos 2016

Pytania	Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1 pkt
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1 pkt
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1 pkt
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1 pkt
5. Czy badanie było prospektywne?	0 pkt
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0 pkt
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1 pkt
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1 pkt
Suma (max.8 punktów)	6/8 pkt

Tabela 66. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie *Kykim 2021*

Pytania	Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0 pkt
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1 pkt
3. Czy kryteria włączenia i wyłączenia zostały jasno sformułowane?	1 pkt
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1 pkt
5. Czy badanie było prospektywne?	0 pkt
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0 pkt
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1 pkt
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1 pkt
Suma (max.8 punktów)	5/8 pkt

15. PIŚMIENICTWO

Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.

6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
7. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
8. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*).
9. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375
10. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873-890.

Publikacje uwzględnione w ramach analizy głównej

11. Alfidhel M, Nashabat M, Saleh M, Elamin M, Alfares A, Othaim A, Umair M, Ahmed H, Ababneh F, Mutairi F, Eyaid W, Alswaid A, Alohal L, Faqeih E, Almannai M, Aljerais M, Albdah B, Hussein MA, Rahbeeni Z, Alasmari A. Long-term effectiveness of carglumic acid in patients with propionic academia (PA) and methylmalonic acidemia (MMA): a randomized clinical trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Oct 11;16(1):422. doi: 10.1186/s13023-021-02032-8.
12. Nashabat M, Obaid A, Al Mutairi F, Saleh M, Elamin M, Ahmed H, Ababneh F, Eyaid W, Alswaid A, Alohal L, Faqeih E, Aljerais M, Hussein MA, Alasmari A, Alfidhel M. Evaluation of long-term effectiveness of the use of carglumic acid in patients with propionic academia (PA) or methylmalonic acidemia (MMA): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2019 Jun 13;19(1):195. doi: 10.1186/s12887-019-1571-y.
13. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426775> [rejestr badań klinicznych, brak dostępnych wyników]
14. Chakrapani A, Valayannopoulos V., Segarra N.G., Del Toro M, Donati M.A., García-Cazorla A., González M.J., Plisson C., Giordano V. Effect of carglumic acid with or without ammonia scavengers on hyperammonaemia in acute decompensation episodes of organic acidurias. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:1 Article Number: 97. Date of Publication: 20 Jun 2018.
15. EMA/532759/2016: Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006 z dnia 19 sierpnia 2016 r. [dostęp: 27.01.2022 r.]

Publikacje uwzględnione w ramach analiz dodatkowych (badania bez grupy kontrolnej)

16. Valayannopoulos V., Baruteau J., Delgado M.B., Cano A., Couce M.L., Del Toro M, Donati M.A., Garcia-Cazorla A., Gil-Ortega D., Gomez-De Quero P., Guffon N., Hofstede F.C., 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 Journal of Rare Diseases* (2016) 11:1 Article Number: 32. Date of Publication: 31 Mar 2016.

17. Burlina A, Cazzorla C, Zanonato E, Viggiano E, Fasan L, Polo G. Clinical experience with N-carbamylglutamate in a single-centre cohort of patients with propionic and methylmalonic aciduria. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* (2016) 8 (34-40). Date of Publication: 1 Sep 2016.
18. Kiykim E, Oguz O, Duman C, Zubarioglu T, Cansever MŞ, Zeybek ACA. Long-term N-carbamylglutamate treatment of hyperammonemia in patients with classic organic acidemias. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Jan 30;26:100715. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100715. eCollection 2021 Mar.

Publikacje uwzględnione w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie pojedynczych przypadków lub serii przypadków

19. Tummolo A, Melpignano L, Carella A, Di Mauro A.M, Piccinno E, Vendemiale M, Ortolani F., Fedele S., Masciopinto M, Papadia F.; Long-term continuous N-carbamylglutamate treatment in frequently decompensated propionic acidemia: a case report; *J Med. Case Rep.*; 12; 1; 103; 22-4-2018.
20. Kiykim E, Oguzhan O, Duman C, et al. Long-term use of carglumic acid in the management of hyperammonemia in patients with methylmalonic and propionic acidemias [abstract no. P-195]. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(Suppl 1):S127-S8.
21. Del R.M, Furlan F., Celato A, Giordano L, Fasan L, Polo G., Burlina A.B.; Long-term N-carbamylglutamate may stabilize metabolic control in patients with propionic and methylmalonic aciduria; *Journal of Inherited Metabolic Disease*; 38; 1; 546; 2015.
22. Levrat V, Forest I, Fouilhoux A, et al. Carglumic acid: an additional therapy in the treatment of organic acidurias with hyperammonemia? *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:2.
23. Filippi L, Gozzini E, Fiorini P, et al. N-carbamylglutamate in emergency management of hyperammonemia in neonatal acute onset propionic and methylmalonic aciduria. *Neonatology.* 2010;97(3):286-90.
24. Tuchman M, Caldovic L, Daikhin Y, et al. N-carbamylglutamate markedly enhances ureagenesis in N-acetylglutamate deficiency and propionic acidemia as measured by isotopic incorporation and blood biomarkers. *Pediatr Res.* 2008;64(2):213-7.
25. Soyucen E, Demirci E, Aydın A. Outpatient treatment of propionic acidemia-associated hyperammonemia with N-carbamoyl-L-glutamate in an infant. *Clin Ther.* 2010;32(4):710-3.
26. Fernández de Miguel S, Gimeno Diaz de Azañari A, Torres Peral R, et al. N-carbamyl glutamate treatment in hyperammonemia decompensated propionic acidemia [in Spanish]. *An Pediatr.* 2009;71(6):579-80.
27. Lama More RA, Morais López A, Magallares García L, et al. Ammonia levels control during an episode of septic shock in a patient with propionic acidemia [abstract no. P-175]. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(Suppl 1):S89-S90.
28. Gebhardt B, Vlaho S, Fischer D, et al. N-carbamylglutamate enhances ammonia detoxification in a patient with decompensated methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab.* 2003;79(4):303-4.
29. Yap S, Leong HY, Abdul Aziz F, et al. N-carbamylglutamate is an effective treatment for acute neonatal hyperammonaemia in a patient with methylmalonic aciduria. *Neonatology.* 2016;109(4):303-7.
30. Khan A, Casey R, Ferreira P, et al. Mut(0)-methylmalonic acidemia: carglumic acid can help lower blood ammonia levels and allow for adequate protein intake [abstract no. P-270]. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(Suppl 2):S184-S5.
31. Kasapkara CS, Ezgu FS, Okur I, et al. N-carbamylglutamate treatment for acute neonatal hyperammonemia in isovaleric acidemia. *Eur J Pediatr.* 2011;170(6):799-801.
32. Jones S, Reed CA, Vijay S, et al. N-carbamylglutamate for neonatal hyperammonaemia in propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31 (Suppl 2):S219-22.
33. Schwahn BC, Pieterse L, Bisset WM, et al. Biochemical efficacy of N-carbamylglutamate in neonatal severe hyperammonaemia due to propionic acidemia. *Eur J Pediatr.* 2010;169(1):133-4.

34. Lévesque S, Lambert M, Karalis A, et al. Short-term outcome of propionic aciduria treated at presentation with N-carbamylglutamate: a retrospective review of four patients. *JIMD Reports*. 2012;2:97-102.
35. Gebhardt B, Dittrich S, Parbel S, et al. N-carbamylglutamate protects patients with decompensated propionic aciduria from hyperammonaemia. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(2):241-4.
36. Abacan M, Boneh A. Use of carglumic acid in the treatment of hyperammonaemia during metabolic decompensation of patients with propionic acidaemia; *Molecular Genetics and Metabolism*; 109; 4; 397-401; 2013.
37. Ah Mew N, McCarter R, Daikhin Y, et al. N-carbamylglutamate augments ureagenesis and reduces ammonia and glutamine in propionic acidemia. *Pediatrics*. 2010;126(1):e208-14.
38. Mohamed S, Alhashem A, Nazmi S, et al. The use of carglumic acid in the treatment of acute hyperammonemia associated with organic aciduria: a single center experience [abstract no. P-192]. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(Suppl 1):S126-57.
39. Brennerova K., Bzduch V., Behulova D., Skoknova M., Podracka L.; Carglumic acid may prevent the need of in VAS IVE procedures in patients with hyperammonaemia due to branched-chain organic acidaemias; *Pediatric Nephrology*; 32; 9; 1785; 2017.
40. Kido J., Matsumoto S., Nakamura K., Carglumic Acid Contributes to a Favorable Clinical Course in a Case of Severe Propionic Acidemia. *Case Rep Pediatr*. 2020 Mar 9;2020:4709548. doi: 10.1155/2020/4709548. eCollection 2020.

Publikacje uwzględnione w ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa kwasu kargluminowego

41. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
42. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.
43. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Carbaglu®.
44. European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>)
45. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)
46. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>) (data dostępu: 31.01.2022 r.)
47. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>) (data dostępu: 31.01.2022 r.)
48. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>) (data dostępu: 31.01.2022 r.)
49. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022562lbl.pdf
50. <http://www.vigiaccess.org> (data dostępu: 31.01.2022 r.)
51. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/carbaglu-epar-summary-public_en.pdf (data dostępu: 31.01.2022 r.)

Dyskusja i ograniczenia

52. Projekt program lekowego Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1) – dostarczony przez wnioskodawcę.
53. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
54. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny

zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.

55. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.

57. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Carbaglu®.

Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego dla kwasu kargluminowego

58. Abacan M, Boneh A. Use of carginic acid in treatment of hyperammonemia during metabolic decompensation of patients with propionic acidemia. *J Inher Metab Dis.* 2013;1):S164 (abstrakt).
59. Alfadhel M, Al-Thihli K., Moubayed H., Eyaid W., Al-Jeraisy M.; Drug treatment of inborn errors of metabolism: A systematic review; *Archives of Disease in Childhood;* 98; 6; 454-461. (przegląd systematyczny).
60. Ah M.N., Daikhin E., Payan L., Nissim I., Yudkoff M., Tuchman M.; N-Carbamylglutamate accelerates ureagenesis in patients with hyperammonemia; *Molecular Genetics and Metabolism;* 98; 1-2; 9-10; 2009 (abstrakt).
61. Blair HA. Carginic acid in hyperammonemia due to organic acidurias: a profile of its use in the EU. *Drugs & Therapy Perspectives,* March 2019, Volume 35, Issue 3, 101–10 (opracowanie wtórne).
62. Bouchereau J., Pennisi A., Pichard S., Imbard A., Benoist J.F., Ogier De B.H., Schiff M.; Carginic acid decreases ammonia in MADD but not in CACT deficiency; *Journal of Inherited Metabolic Disease;* 41; S147; 2018 (nieadekwatna populacja).
63. Chávez L.E., Del T.M., Redecillas S.; Insuline resistant hyperglycemia in methylmalonic acidemia decompensation in a 1 year old child; *European Journal of Paediatric Neurology;* 21; e137; 2017. (brak wyników dla ocenianej interwencji).
64. Chapel-Crespo C.C., Diaz G.A., Oishi K.; Efficacy of N-carbamoyl-L-glutamic acid for the treatment of inherited metabolic disorders; *Expert Review of Endocrinology and Metabolism;* 11; 6; 467-473; 2016 (artykuł poglądowy).
65. Daniotti M., Ia M.G., Fiorini P., Filippi L.; New developments in the treatment of hyperammonemia: Emerging use of carginic acid; *International Journal of General Medicine;* 4; 21-28; 2011 (artykuł poglądowy).
66. Haberle J., Chakrapani A., Ah M.N., Longo N.; Hyperammonemia in classic organic acidemias: A review of the literature and two case histories; *Orphanet Journal of Rare Diseases;* 13; 1; 2018 (artykuł poglądowy).
67. Haberle J.; Carginic acid for the treatment of N-acetylglutamate synthase deficiency and acute hyperammonemia; *Expert Review of Endocrinology and Metabolism;* 7; 3; 263-271; 2012 (artykuł poglądowy).
68. Jalan A.B.; Treatment of inborn errors of metabolism; *Molecular Cytogenetics;* 7; 2014 (artykuł poglądowy).
69. Kasapkara +., Akar M., Yt-r+k Yildirim Z.N., Tt-z+n H., Kanar B., +fzbek M.N.; Severe renal failure and hyperammonemia in a newborn with propionic acidemia: Effects of treatment on the clinical course; *Renal Failure;* 36; 3; 451-452; 2014 (brak wyników dla ocenianej interwencji).
70. Levesque S., Karalis A., Lambert M., Russell L.; Outcome of propionic acidemia treated at presentation with N-carbamylglutamate; *Molecular Genetics and Metabolism;* 99; 3; 203; 2010 (abstrakt).
71. Palomino P.L., Martin R.A., Canedo V.E., Garcia Penas J.J., Pedron G.C.; Use of carginic acid in a tertiary pediatric hospital; *Journal of Inherited Metabolic Disease;* 41; S211; 2018 (nieadekwatna populacja).
72. Valayannopoulos V., Garcia S.N., Del T.M., Donati M.A., Garcia-Cazorla A., Gonzales M.J., Plisson C., LeMouhaer J., Brachet E., Chakrapani A.; Effect of carginic acid on hyperammonemia in acute decompensation episodes of organic acidurias; *Journal of Inherited Metabolic Disease;* 39; S130; 2016 (abstrakt).
73. Valayannopoulos V., Baruteau J., Delgado M.B., Cano A., Couce M.L., Del T.M., Donati M.A., Garcia-Cazorla A., Gil-Ortega D., Gomez-De Q.P., Guffon N., Hofstede F.C., Kalkan-Ucar S., Coker M., Lama-More R., Martinez-Pardo C.M., Molina A., Pichard S., Papadia F., Rosello P., Plisson C., Le M.J., Chakrapani A.; Carginic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: A retrospective observational study; *Orphanet Journal of Rare Diseases;* 11; 1; 2016 (abstrakt).

74. Zaman T., Moradian R., Ehdæivand M.R.; N-carbamylglutamate enhances ammonia detoxification in patients with decompensated organic aciduria; *Molecular Genetics and Metabolism*; 98; 1-2; 122; 2009 **(nieadekwatna populacja)**.

16. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla kwasu kargluminowego (zgodnie z PICOS)	17
Tabela 2. Zestawienie informacji na temat badań nieopublikowanych (<i>ClinicalTrials</i>).....	21
Tabela 3. Liczba wizyt na ostrym dyżurze (<i>Alfadhel 2021</i>).....	31
Tabela 4. Częstość hospitalizacji (<i>Alfadhel 2021</i>).....	33
Tabela 5. Profil biochemiczny (<i>Alfadhel 2021</i>).....	34
Tabela 6. Spożycie białka/kg/dzień (<i>Alfadhel 2021</i>).....	37
Tabela 7. Wzrost, masa ciała oraz obwód głowy (<i>Alfadhel 2021</i>).....	39
Tabela 8. Przerwanie leczenia (<i>Alfadhel 2021</i>).....	39
Tabela 9. Wyniki badań laboratoryjnych (<i>Alfadhel 2021</i>).....	41
Tabela 10. Parametry życiowe (<i>Alfadhel 2021</i>).....	44
Tabela 11. Analiza stężenia amoniaku w osoczu (<i>Chakrapani 2018</i>).....	47
Tabela 12. Czas do osiągnięcia powodzenia w leczeniu/poprawy (<i>Chakrapani 2018</i>).....	49
Tabela 13. Mediana czasu do uzyskania 50% redukcji wyjściowego stężenia amoniaku w osoczu, godz. (<i>Chakrapani 2018</i>)	50
Tabela 14. Objawy kliniczne (<i>Chakrapani 2018</i>).....	50
Tabela 15. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane zistniałe w okresie leczenia (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, ciężkie związane z leczeniem, prowadzące do zgonu, poszczególne zdarzenia niepożądane) (<i>Chakrapani 2018</i>).....	52
Tabela 16. Epizody dekompensacji metabolicznych: populacja PA (<i>Burlina 2016</i>).....	56
Tabela 17. Zmiana spożycia białka i masy ciała pacjenta po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja PA (<i>Burlina 2016</i>).....	57
Tabela 18. Stężenie amoniaku po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja PA (<i>Burlina 2016</i>).....	58
Tabela 19. Epizody dekompensacji metabolicznych: populacja MMA (<i>Burlina 2016</i>).....	58
Tabela 20. Zmiana spożycia białka i masy ciała pacjenta po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja MMA (<i>Burlina 2016</i>).....	59
Tabela 21. Stężenie amoniaku po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja MMA (<i>Burlina 2016</i>).....	60
Tabela 22. Częstość hospitalizacji z powodu hiperamonemii przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas leczenia kwasem kargluminowym (<i>Kiykim 2021</i>).....	60
Tabela 23. Stężenie amoniaku po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja ogółem (<i>Kiykim 2021</i>).....	61
Tabela 24. Początkowe oraz końcowe poziomy amoniaku w osoczu w czasie epizodów hiperamonemii wymagających hospitalizacji (<i>Kiykim 2021</i>).....	62
Tabela 25. Analiza stężenia amoniaku w osoczu: populacja PA (<i>Valayannopoulos 2016</i>).....	65
Tabela 26. Analiza stężenia amoniaku w osoczu: populacja MMA (<i>Valayannopoulos 2016</i>).....	66
Tabela 27. Analiza stężenia amoniaku w osoczu: populacja IVA (<i>Valayannopoulos 2016</i>).....	66
Tabela 28. Populacja ogółem (<i>Valayannopoulos 2016</i>).....	67

Tabela 29. Objawy kliniczne: populacja ogółem (Valayannopoulos 2016).....	68
Tabela 30. Zdarzenia niepożądane, które miały miejsce w okresie leczenia (Valayannopoulos 2016).....	69
Tabela 31. Oceniane parametry (liczba hospitalizacji, poziom amoniaku, dzienne spożycie białka) w poszczególnych latach życia pacjenta (Tummo 2018).....	72
Tabela 32. Wartości ocenianych parametrów przed i w trakcie kuracji kwasem kargluminowym (Tummo 2018).....	73
Tabela 33. Serie przypadków dotyczące długotrwałego leczenia kwasem kargluminowym (Del Rizzo 2015, Kykim 2018).....	74
Tabela 34. Charakterystyka pacjentów z ostrymi epizodami dekompensacji metabolicznej w przebiegu kwasicy metylomalonowej, propionowej oraz izowalerianowej.....	77
Tabela 35. Efekt terapeutyczny po zastosowaniu kwasu kargluminowego – populacja pacjentów z ostrymi epizodami dekompensacji metabolicznej w przebiegu kwasicy metylomalonowej, propionowej oraz izowalerianowej.....	81
Tabela 36. Charakterystyka pacjentów z ostrymi epizodami dekompensacji metabolicznej w przebiegu kwasicy metylomalonowej, propionowej oraz izowalerianowej.....	93
Tabela 37. Efekt terapeutyczny po zastosowaniu kwasu kargluminowego – populacja pacjentów z ostrymi epizodami dekompensacji metabolicznej w przebiegu kwasicy metylomalonowej, propionowej oraz izowalerianowej.....	97
Tabela 38. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Carbaglu® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [43].....	105
Tabela 39. Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych preparatem Carbaglu®, 2010 rok [49].....	107
Tabela 40. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Carbaglu® [50].....	108
Tabela 41. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Carbaglu® [51].....	109
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne).....	119
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (badania pierwotne).....	120
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Database of Systematic Reviews (badania wtórne).....	122
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne).....	123
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov dla ocenianej interwencji.....	125
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrialregister.eu dla ocenianej interwencji.....	125
Tabela 48. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Alfadhel 2021).....	125
Tabela 49. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Chakrapani 2018).....	129
Tabela 50. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Valayannopoulos 2016).....	132
Tabela 51. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Burlina 2016).....	134
Tabela 52. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Kykim 2021).....	136
Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa pacjentów przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia kwasem kargluminowym (Burlina 2016).....	139
Tabela 54. Szczegółowe opisy poszczególnych pacjentów (Burlina 2016).....	141
Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa pacjentów przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia kwasem kargluminowym (Kykim 2021).....	142

Tabela 56. Liczba epizodów hiperamonemii oraz wyjściowy i końcowy poziom amoniaku u poszczególnych pacjentów (Kiykim 2021).....	145
Tabela 57. Poziom amoniaku i dawki wymiastczy amoniaku u poszczególnych pacjentów (Kiykim 2021).....	147
Tabela 58. Szczegółowa charakterystyka interwencji (Valayannopoulos 2016).....	149
Tabela 59. Charakterystyka epizodów dekompensacji metabolicznej (Valayannopoulos 2016).....	151
Tabela 60. Charakterystyka epizodów dekompensacji metabolicznej (Chakrapani 2018).....	152
Tabela 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Alfadhel 2021 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.....	155
Tabela 62. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania Alfadhel 2021 wg Cochrane Collaboration.....	155
Tabela 63. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.....	156
Tabela 64. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie Burlina 2016.....	157
Tabela 65. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie Valayannopoulos 2016.....	157
Tabela 66. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie Kiykim 2021.....	158

17. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Średnia skumulowana częstość przyjęć na ostry dyżur (ER) w obu analizowanych ramionach (Alfadhel 2021)	33
Wykres 2. Rozkład poziomów amoniaku w czasie trwania badania (Alfadhel 2021)	36
Wykres 3. Wykres Kaplana-Meiera do oceny czasu do pierwszego przyjęcia na ostry dyżur (ER) pomiędzy analizowanymi grupami (Alfadhel 2021)	37
Wykres 4. Średnie spożycia białka/kg/dzień w obu analizowanych grupach terapeutycznych podczas trwania badania (Alfadhel 2021)	38
Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)	154