

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

Kraków, luty 2022



SPIS TREŚCI

Spis Treści.....	2
Dane dotyczące opracowania analizy.....	3
Indeks skrótów.....	4
1. Cel i metodyka.....	6
2. Populacja.....	7
2.1. Wnioskowane wskazanie.....	7
2.2. Definicja problemu zdrowotnego.....	7
2.3. Etiologia i patogenez.....	8
2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny.....	10
2.5. Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	12
2.6. Jakość życia.....	16
2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	17
2.8. Aktualne postępowanie medyczne.....	18
2.9. Informacje o interwencji ocenianej.....	36
2.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	38
3. Interwencje opcjonalne.....	41
3.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp.....	41
3.2. Leczenie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.....	41
3.3. Wybór komparatora i informacje o interwencji opcjonalnej.....	42
3.4. Wybór komparatora – podsumowanie.....	43
3.5. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. <i>unmet need</i>).....	43
4. Wyniki zdrowotne.....	45
4.1. Punkty końcowe.....	45
5. Typ badania.....	46
6. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S).....	47
7. Zakres i kierunki analizy oceny technologii medycznej.....	48
7.1. Analiza kliniczna.....	48
7.2. Analiza ekonomiczna.....	48
8. Projekt programu lekowego.....	50
9. Piśmiennictwo.....	52
10. Spis tabel.....	55
11. Spis rysunków.....	56

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	

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

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

INDEKS SKRÓTÓW

AIF	Agenzia Italiana del Farmacia A
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>) według Światowej Organizacji Zdrowia
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BIMDG	British Inherited Metabolic Disease Group
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CVZ	College voor Zorgverzekeringen
DMA	Danish Medicines Agency
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMID	European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HC	Health Canada
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	Kwasica izowalerianowa (ang. <i>isovaleric aciduria</i>)
LT	Przeszczep wątroby (ang. <i>liver transplantation</i>)
MMA	Kwasica metylomalonowa (ang. <i>methylmalonic aciduria</i>)
MPD	Medical Product Database
MUT	Enzym mutaza metylomalonylo-koenzymu A
MSPS	Ministerio de Sanidad y Política Social
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIH	National Institute of Health
ODD	Open Drug Database
PA	Kwasica propionowa (ang. <i>propionic acidemia</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PedsQL	Pediatriczny Formularz Jakości Życia (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
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>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SBU	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAEs	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
TLV	Dental and Pharmaceutical Benefits Board
UCD	Zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorders</i>)
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Carbaglu. Substancją czynną wnioskowanego produktu jest kwas kargluminowy, zaś wnioskowanym wskazaniem jest leczenie hiperamonemii spowodowanej kwasicami organicznymi: kwasicą izowalerianową, metylomalonową, propionową. Kwas kargluminowy jest zbliżony pod względem budowy do N - acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego. Wykazano *in vitro*, że kwas kargluminowy powoduje aktywację syntetazy karbamoilofosforanowej występującej w wątrobie. Kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i znacznie skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2,2] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia hiperamonemii w przebiegu kwasic: izowalerianowej, metylomalonowej i propionowej, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

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

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy, tabletki 200 mg), dla którego zostaną wykonane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie acydurii organicznych: izowalerianowa, metylomalonowa i propionowa (ICD-10 E71.1)* [39].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) preparat Carbaglu® wskazany w leczeniu:

- hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest więc zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Carbaglu® [11], choć jest wobec tych wskazań nieznacznie zawężone kryteriami kwalifikacji do programu lekowego [39].

2.2. Definicja problemu zdrowotnego

Kwasicami organicznymi są dziedziczne choroby metaboliczne związane z niedoborem lub brakiem enzymów zaangażowanych w rozkład aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (walina, izoleucyna, metionina, treonina), co powoduje nagromadzenie nieprawidłowych metabolitów, które wpływają na pierwszy etap cyklu mocznikowego poprzez hamowanie aktywności enzymu syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS). Wtórna hiperamonemia jest wynikiem hamowania NAGS przez toksyczne metabolity lub spadek dostępności wewnątrzkomórkowego acetylo-CoA, prowadząc do zmniejszonej syntezy N-acetyloglutaminianu i upośledzenia cyklu mocznikowego [52]. Hiperamonemia jest stanem zagrażającym życiu, który dotyka pacjentów w każdym wieku. Hiperamonemia jest stanem metabolicznym, konsekwencją zaburzeń cyklu mocznikowego, charakteryzującym się nadmiarem amoniaku we krwi. (Häberle 2011) Stężenie amoniaku w ludzkim osoczu jest mikromolowe (μM) i zależy od wielu czynników, w tym wieku pacjentów [19].

Tabela 1. Prawidłowe stężenia amoniaku w osoczu [19]

Wiek pacjenta	Prawidłowe stężenia amoniaku w osoczu ($\mu\text{mol/l}$)
Noworodki	50–159
Niemowlęta i dzieci	24–48
Dorośle kobiety	11–48
Dorośli mężczyźni	15–55

Kwasica metylomalonowa (ang. *methylmalonic acidemia*, MMA), ICD-10 E71.1, obejmuje grupę autosomalnych recesywnych chorób genetycznych, które wywołane są niedoborem (lub brakiem) enzymu mutazy metylobenzokoenzymu A (mut) lub defektem metabolicznym jego koenzymu, gładglikozydu kobalaminy (Ado-Cbl). Na podstawie parametrów biochemicznych pacjentów dotkniętych chorobą można wyróżnić izolowane MMA lub MMA z homocysteinurią [4, 57].

Kwasica propionowa (ang. *propionic acidemia*, PA), ICD-10 E71.1 jest kwasicą organiczną spowodowaną deficytem karboksylazy propionylkoenzymu A [4].

Kwasica izowalerianowa (ang. *isovaleric acidemia*, IVA), ICD-10 E71.1 jest kwasica organiczną wynikającą z niedoboru dehydrogenazy izowalerylo-koenzymu A [34].

2.3. Etiologia i patogeneza

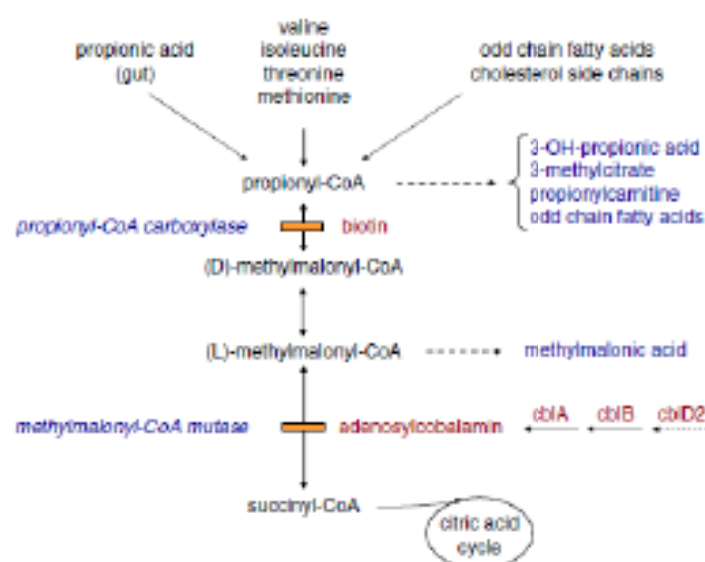
Kwasica metylomalonowa wywołana jest niedoborem (lub brakiem) enzymu mutazy metylomalonylo-koenzymu A, defektem w transporcie lub syntezie jego kofaktora, adenozylo-kobalamina (cblA, cblB lub cblD-MMA) lub niedobór enzymu epimerazy metylmalonylo-CoA. Choroba dziedziczna jest w sposób autosomalny recesywny [14].

Izolowane MMA jest spowodowane przez mutacje w genie MUT kodującym mutazę metylomalonylo-CoA (mut) lub geny kodujące enzymy odpowiedzialne za wytwarzanie kofaktora 5-dezoksyadenozylkobalaminy (AdoCbl) Mut (MMAA i MMAB). Zidentyfikowano dwie formy zmutowanych apoenzymów - mutacja „mut^{op}” odpowiedzialna za pełny niedobór enzymu i „mutacja-”, odpowiedzialna za częściowy niedobór enzymu. Ci pacjenci nie odpowiadają na leczenie witaminą B12, w przeciwieństwie do pacjentów z defektem w tworzeniu adenozylokobalaminy. Mutaza metylomalonylo-koenzymu A bierze udział w rozkładzie aminokwasów: waliny, izoleucyny, metioniny i treoniny, nienasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu do cyklu kwasu trójkarboksylowego. Blok enzymatyczny na tym etapie powoduje podwyższony poziom kwasu metylomalonowego w osoczu. Acyduria metylomalonowa to blok metaboliczny pochodzący od kwasu metylomalonowego, pochodzącego z katabolizmu izoleucyny i waliny. Istnieje wiele wariantów acydemii metylomalonowej. Najczęściej jest to defekt aktywacji witaminy B12 do postaci enzymu lub defekt enzymatyczny metylomalonylokarbonylomytazy CoA, konwertującej metylomalonylo-CoA do sukcylo-CoA. W obrazie klinicznym dominuje ciężka postać kwasicy; z kolei w moczu wydalany jest kwas metylomalonowy, którego stężenie stwierdza się również we krwi. W zaburzeniach spowodowanych defektem aktywacji witaminy B12 najczęściej podaje się ją w dużych dawkach. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanego ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu bez występowania hiperhomocysteinemii lub homocystynurii. Stężenie kwasu metylomalonowego jest znacznie zwiększone w osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym u poważnie dotkniętych osobników [14, 27]. Acyduria metylomalonowa z homocystynurią (cblC) jest najczęstszym wrodzonym defektem wewnątrzkomórkowego metabolizmu kobalaminy, spowodowanym mutacjami w genie MMACHC. Osoby z niedoborem cblC nie syntetyzują AdoCbl i MeCbl, kofaktorów dla mutazy metylomalonylo-CoA i enzymu syntazy metioninowej i w obrazie klinicznym prezentują acidurie metylomalonową i homocysteinurię [57].

Kwasica propionowa jest spowodowana przez niedobór enzymu karboksylazy propionilo-CoA (PCC). Enzym PCC to dodekamer składający się z równej liczby podjednostek alfa i beta. Niedobór PCC jest spowodowany występowaniem mutacji w genach PCCA (13q32) lub PCCB (3q21-q22) kodujących alfa i beta podjednostki karboksylazy propionilo-CoA. PCC katalizuje odwracalną, zależną od biotyny konwersję propionilo-CoA do D-metylomalonylo-CoA. Przy prawidłowej funkcji enzymatycznej prekursorzy propiogenne są przekształcane sekwencyjnie z propionilo-CoA do metylomalonylo-CoA do sukcylo-CoA, który jest następnie metabolizowany w cyklu kwasów trikarboksylowych. Reakcje te stanowią kluczową rolę w katabolizmie propionianu, aminokwasów: waliny, izoleucyny, metioniny i treoniny, nienasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu i włączaniu produktów tych przemian do cyklu kwasu cytrynowego. Choroba dziedziczna jest w sposób autosomalny recesywny [14, 49].

Kwasica izowalerianowa jest rzadkim autosomalnym recesywnym zaburzeniem metabolicznym charakteryzującym się nieprawidłowym metabolizmem leucyny z powodu niedoboru dehydrogenazy izowalerylo-CoA (IVD). IVD katalizuje przemianę izowalerylo-CoA w 3-metylokrotonylo-CoA. Niedobór enzymu powoduje gromadzenie pochodnych izowalerylo-CoA wykrywanych w moczu i krwi jako koniugaty: izowaleryloglicyna i izowalerylokamityna (C5) [18].

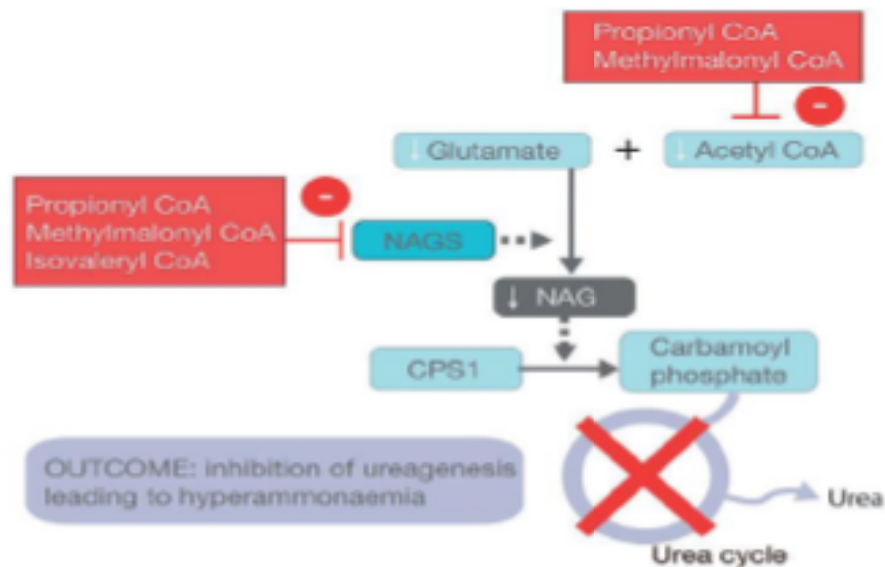
Gen IVD znajduje się na chromosomie 15q14-15. Analiza molekularna pozwoliła na scharakteryzowanie różnych typów mutacji w tym genie. Jedną z mutacji, 932C> T (A282V), jest szczególnie częsta u pacjentów zidentyfikowanych podczas badań przesiewowych noworodków, charakteryzująca się łagodnym wzrostem stężenia metabolitów, którzy do tej pory pozostawali bezobjawowi. Do tej pory wykryto 470 mutacji. Są one wysoce heterogeniczne i genotypowo-fenotypowe korelacje są ciężkie do uchwycenia [56, 12].



Rysunek 1. Metaboliczna współzależność MMA i PA

Powstające kwasy organiczne, będące produktami nieprawidłowego metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych, blokują syntezę N-acetyloglutaminianu, aktywatora enzymu CPS-1. CPS-1 to pierwszy enzym cyklu mocznikowego, który warunkuje ureogenezę. Zablockowanie cyklu mocznikowego skutkuje niemożnością konwersji amoniaku do mocznika i co za tym idzie hiperamonemią.

Ponadto, zablockowanie przemian cyklu mocznikowego wiąże się także z zablockowaniem sprzężonego z nim cyklu Krebsa, a więc brakiem wytwarzania energii przez komórki.



Rysunek 2. Wtórna hiperamonemia w kwasicach organicznych

2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny

Rozpoznanie najczęściej następuje podczas pierwszego zdarzenia dekompensacji w okresie noworodkowym. Opiera się ono na prezentacji klinicznej i na analizie kwasów organicznych w osoczu i/lub moczu za pomocą chromatografii gazowo-cieczowej i spektrometrii masowej. Często objawy kwasicy organicznych u noworodków są błędnie interpretowane jako sepsa, encefalopatia niedotlenieniowo - niedokrwienne lub zatrucie lekami (podawanymi matce w czasie porodu). Stąd u noworodków w ciężkim stanie klinicznym i/lub podejrzeniem sepsy, kwasice organiczne należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej. Diagnostykę w kierunku kwasicy organicznych należy przeprowadzić u każdego noworodka /dziecka u którego wystąpiła:

- kwasica metaboliczna (z podwyższoną luką anionową),
- podwyższony poziom mleczanów,
- hiperamonemia,
- leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość,
- ciała ketonowe w moczu [27, 49].

Badania obejmują oznaczenie organicznych kwasów w moczu, aminokwasów we krwi, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym, profil acylokarnityn w suchej kropli krwi i całkowitej osoczowej homocysteiny która umożliwi różnicowanie między różnymi typami MMA. Poziom kwasu propionowego jest podwyższony w kwasicy metylomalonowej i propionowej. Kwas metylomalonowy nie jest podwyższony w PA i tym samym pozwala rozróżnić MMA od PA za pomocą analizy kwasów organicznych w moczu. W profilu acylokarnityn propionylkarnityna jest podwyższona, ale nie jest ona specyficzna i nie pomaga odróżnić MMA i PA. Metylocytrynian i kwas 3-hydroksypropionowy są obecne w obu zaburzeniach. W MMA podwyższona jest metylomalonylokarnityna (izomer C4DC), natomiast w PA propionylglicyna, tiglylglicyna, 3-hydroksy-2-metylu, oraz 2-metyloacetooctan. Analiza aminokwasów zwykle wykazuje podwyższone stężenia glicyny i lizyny we krwi, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Brak niedokrwistości megaloblastycznej ze zwiększoną MCV i podwyższona homocysteina w osoczu różnicuje MMA z niedoboru witaminy B12 od zaburzeń wewnątrzkomórkowego metabolizmu kobalaminy Oznaczenie liczb nieparzystych długołańcuchowych kwasów

tluszczowych (OLCFA) w błonach erytrocytów lub osoczu stanowi dodatkową diagnostykę i jest wykonywana tylko w nielicznych przypadkach [17].

W kwasicy izowalerianowej znacznie podwyższony jest poziom izowalerylokarnityny we krwi i izowaleryloglicyny w moczu. Wolny kwas izowalerianowy we krwi podczas epizodów ostrej dekomensacji metabolicznej może osiągnąć wartości kilkaset razy wyższe niż normy, nie przekłada się to na wartość diagnostyczną z powodu szybkiego sprzęgania z innymi związkami. Charakterystyczny zapach „spoconych stóp” występuje u niemal wszystkich pacjentów w chwili rozpoznania. Tandemowa spektrometria mas (MS / MS) i obliczenie stosunku izowalerylokarnityna do oktanoilokarnityny, butyrylokarnityny lub propionylkarnityny we krwi jest obecnie wykorzystywana do wykrywania IVA zanim wystąpią objawy kliniczne [56].

Tabela 2. Podsumowanie wytycznych dot. diagnostyki kwasic organicznych [38]

Oznaczenie	Kwasica propionowa	Kwasica metylomalonowa	Kwasica izowalerianowa
Krew – oznaczenie metodą MS/MS	↓ karnityna, ↑ glicyna, ↑ alanina ↑ propionylkarnityna (C3).	propionylkarnityna (C3)	↑↑ izowalerylokarnityna (C5), ↑ C5/C2
Mocz – oznaczenie kwasów organicznych metodą GC/MS	↑ kwas 3-OH-propionowy, ↑ kwas metylocytrynowy, ketonuria	↑ kwasy metylomalonowy, 3-OH-propionowy, metylocytrynowy	↑↑ izowaleryloglicyna, kwas 3-OH-izowalerianowy
Osocze – oznaczenie aminokwasów	↑ glicyna, ↑ alanina	↑ glicyna, ↑ alanina	
Badania molekularne	geny PCCA i PCCB	analiza genu MUT i innych genów zaangażowanych w metabolizmie kobalaminy	analiza genu IVD, częsta mutacja 932C>T (A282V) wykrywana w badaniach przesiewowych w 47% zmutowanych alleli
Diagnostyka różnicowa	zaburzenia metabolizmu biotyny, hiperglicynemia nieketotyczna	zaburzenia metabolizmu kobalaminy, niedobór witaminy B12	

Kwasice organiczne należy odróżnić od zaburzeń cyklu mocznikowego (ang. *urea cycle disorders*, UCD). W przebiegu tych schorzeń występują objawyne urologiczne i hiperamonemia. Obecność kwasicy metabolicznej i ketonurii sugeruje kwasicę organiczną, podczas gdy zasadowica oddechowa często występuje w UCD. W diagnostyce różnicowej ważne jest również wykluczenie hiperglikemii nieketonowej [20].

Tabela 3. Podsumowanie różnic w parametrach diagnostycznych kwasic organicznych (PA i MMA) i zaburzeń cyklu mocznikowego [20]

Oznaczenie	Kwasica propionowa / metylomalonowa	Zaburzenia cykl mocznikowego
Hiperamonemia	+ / ++	++
Kwasica	+	+ / -
Ketonuria	++ / +++	-
Hipoglikemia	+ / -	-
Podwyższony poziom mleczanów	+	-

Oznaczenie	Kwasica propionowa / metylomalonowa	Zaburzenia cyklu mocznikowego
Podwyższony poziom AST i ALT	+/-	+
Podwyższony poziom kwasu moczowego	+	-
Obniżona liczba krwinek czerwonych	+	-

Jako uzupełnienie wykonuje się oznaczenia mutacji genetycznych związanych z występowaniem kwasic z potwierdzeniem występowania danych mutacji u rodziców dziecka w celu potwierdzenia rozpoznania i / lub pomiar aktywność enzymów w leukocytach lub hodowlach fibroblastów [27, 49].

Niektóre niemowlęta są diagnozowane na podstawie badań przesiewowych zanim nastąpi zdarzenie dekompenacyjne. Badania nad skutkami kwasic organicznych z wykorzystaniem danych z europejskiego rejestru chorób metabolicznych (ang. *European registry and network for intoxication type Metabolic Diseases*, EIMD) pokazują, że u niemowląt, u których zdiagnozowano OA w badaniach przesiewowych noworodków, 52% noworodków z MMA bez odpowiedzi na kobalaminę, 67% z MMA z odpowiedzią na kobalaminę i 49% z PA choroba przebiegała bezobjawowo do 8 dniach życia. Pacjenci z OA wykrytymi poprzez badania przesiewowe mają większe szanse na normalny rozwój i rzadziej mają zaburzenia ruchowe, chociaż zaburzenia ruchowe i metaboliczne uszkodzenie mózgu mogą wystąpić w każdym wieku [17].

Analogiczne wnioski płyną z badania Dionisi-Vici [15]. W badaniu oceniano śmiertelność, rozwój neurokognytywny i powikłania wielonarządowe w grupie zdiagnozowanej na podstawie objawów klinicznych i diagnozowanych poprzez przesiewowe badania noworodków.

Grupa pacjentów zdiagnozowanych na podstawie objawów klinicznych obejmowała 29 pacjentów szpitala Bambino Gesù w Rzymie. U 24 pacjentów (82%) pojawiły się objawy w ciągu pierwszych 28 dni życia, w 5 przypadkach objawy pojawiły się później.

Ogółem wskaźnik śmiertelności wyniósł 51% w grupie o noworodkowym początku choroby i był znacząco wyższy w porównaniu z grupą o późniejszym początku choroby, gdzie nie odnotowano zgonów. Około 40% pacjentów zmarło podczas pierwszego epizodu dekompenacji lub przed drugim rokiem życia. Prawidłowy rozwój neurologiczny obserwowano u 60% pacjentów przed 2 rokiem życia. W późniejszych latach większość dzieci dotkniętych chorobą wykazywała znaczne pogorszenie zdolności poznawczych lub odnotowano zgony. Wskaźnik śmiertelności wzrósł do 62%, a prawidłowy wynik neurokognytywny odnotowano tylko u 27% pacjentów.

Pacjenci zdiagnozowani poprzez badania przesiewowe noworodków stanowili grupę 18 pacjentów (11 pacjentów w Australii, 7 pacjentów oraz w Monachium, Niemcy).

Średni wiek w momencie rozpoznania to 4 dni, ponad 50% pacjentów było już w momencie rozpoznania. Śmiertelność noworodków w tej grupie pacjentów była istotnie statystycznie niższa niż w grupie pacjentów diagnozowanych na podstawie objawów klinicznych ($p < 0,03$). Odnotowano tylko dwa przypadki śmiertelne. Wyniki neuropoznawcze były prawidłowe w 69% przypadków, ze średnim wiekiem w obserwacji tych pacjentów wynoszącym 1,7 lat. Przebieg kliniczny był bardziej stabilny niż obserwowany w grupie pacjentów diagnozowanych na podstawie objawów klinicznych, z rzadszym nawracaniem epizodów dekompenacji [15].

Diagnostyka kwasic organicznych: metylomalonowej, propionowej i izowalerianowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018 [38].

2.5. Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

W większości przypadków początek choroby następuje w okresie noworodkowym, ale może również wystąpić późniejsza prezentacja i wystąpienie objawów w pierwszych latach życia. Objawy kliniczne są niespecyficzne. W postaci o początku w okresie noworodkowym objawy manifestują się już w drugim dniu życia (w ciągu dwóch

tygodni w przypadku IVA). Następuje gwałtowne pogorszenie ogólnego stanu klinicznego, objawy postępują od niespecyficznych, takie jak słabe ssanie, odmowa jedzenia, wymioty, nadmierna utrata wagi, wzdęcia brzucha, po szybko postępujące neurologiczne manifestacje. Należy do nich uogólnione hipotonia, letarg i drgawki. Przy braku odpowiedniego leczenia, pacjenci przechodzą w stan śpiączki z obrzękiem mózgu, następuje niewydolność oddechowa, hipotermia. Może nastąpić zgon w ciągu kilku dni lub rozwinąć się trwałe uszkodzenie mózgu. Podczas prezentacji objawów klinicznych wyniki badań laboratoryjnych wskazują na utrzymującą się kwasicę metaboliczną, ketozę, luka anionową i hiperamonemię. Ponieważ rokowanie jest silnie uzależnione od czasu trwania śpiączki i szczytowego stężenia amoniaku we krwi, pacjenci muszą być szybko zdiagnozowani i leczeni [17].

Początek choroby przejawiający się w okresie noworodkowym związany jest z najcięższym przebiegiem i najsłabszym rokowaniem. Chorzy z podtypem cblB mają wyższy wskaźnik śmiertelności i powikłań neurologicznych niż ci z podtypem i cblA [59].

Pacjenci z łagodniejszymi postaciami izolowanego MMA (mut- lub zaburzenia kobalaminy A (cblA) lub B (cblB) [27] lub PA mogą nie przejawiać objawów klinicznych do późnej fazy niemowlęctwa, dzieciństwa lub dorostania [49]. Chociaż definicja wczesnego i późnego początku nie pozostaje dokładnie określona w ramach OA, Heringer i inni klasyfikują późną chorobę w przypadku wystąpienia pierwszych objawów klinicznych poza okresem noworodkowym (pierwsze 30 dni życia) [23].

W późnych postaciach, obraz kliniczny jest bardziej zmienny, począwszy od stanu zagrożenia życia, encefalopatii, po obraz przerywany lub przewlekły objawy. Należą do nich sporadyczne ataksja, zaburzenia behawioralne, zaburzenia odżywiania z selektywną odmową przyjmowania pokarmów bogatych w białko, anoreksją, nawracające wymioty, jak również opóźnienie neurorozwojowe. Nawroty są zwykle wyzwalane przez stresujące wydarzenia, które stymulują endogenne katabolizm lub nadmierne przyjmowanie pokarmów bogatobiałkowych. Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby [14].

Zarówno w okresie noworodkowym, jak i w latach późniejszych, przebieg kliniczny jest zdominowany przez ryzyko ponownego wystąpienia zagrażających życiu epizodów dekompensacji metabolicznej. Częstotliwość dekompensacji metabolicznych jest najwyższa we wczesnym dzieciństwie, a następnie maleje wraz z wiekiem. Wczesne oznaki dekompensacji, jak odmowa przyjmowania pokarmów, wymioty i ketonie należy niezwłocznie rozpoznać i wdrożyć odpowiednie postępowanie, ponieważ reprezentują one potencjalnie śmiertelne zagrożenie lub ryzyko nieodwracalnych uszkodzeń neurologicznych. Mimo wdrożenia postępowania opartego na najlepszych praktykach, w tym na diecie ograniczonej w białko, suplementacji karnityną (i/lub glicyna w IVA), ci pacjenci często doświadczają dekompensacji metabolicznej podczas łagodnej choroby wirusowej lub innych zdarzeń, które powodują stres fizyczny lub emocjonalny, takich jak zabiegi chirurgiczne lub interwencyjne. Ograniczone doniesienia wskazują, że u pacjentów może nie utrzymywać się wystarczająca odpowiedź humoralna, aby zwalczyć infekcję wirusową. W przypadku chorób współistniejących, zwykle wykazują młodość i wymioty, postępującą anoreksję, encefalopatię, w badaniach laboratoryjnych prezentują kwasicę metaboliczną, ketonurię, hiperamonemię, pancytopenię i zaburzenia elektrolitowe [14, 17].

Tabela 4. Prezentacja objawów klinicznych w postaci ostrej i przewlekłej kwasicy propionowej i metylomalonowej [4]

Postać ostra	Postać przewlekła
Obraz kliniczny jak w przebiegu sepsy, niewydolność oddechowa, hiperwentylacja	Częste epizodyczne charakterystyczne oznaki i objawy
Układ nerwowy: Zmieniony poziom świadomości (od letargu i senności po śpiączkę) naśladujący zapalenie mózgu lub zatrucie środkami odurzającymi, ostra encefalopatia, napady drgawkowe, zaburzenia poruszania (częstsze w PA).	Układ nerwowy: hipotonia, opóźnienie w rozwoju (trudności w uczeniu się, niepełnosprawność intelektualna), zaburzenia poruszania, dystonia, napady drgawkowe.

występowanie epizodów podobnych do udarów (częstsze w MMA)	zanik nerwu wzrokowego, objawy psychiatryczne (halucynacje, ataki psychotyczne)
Układ pokarmowy wymioty, zaburzenia w przyjmowaniu pokarmów	Układ pokarmowy nawracające wymioty z kwasicą ketonową, atypowe zachowania żywieniowe (anoreksja), brak prawidłowego rozwoju i wzrostu, zaparcie, zapalenie trzustki
Zaburzenia hematologiczne neutropenia, pancytopenia	Zaburzenia hematologiczne neutropenia, pancytopenia, wtórna hemofagocytoza (rzadka)
Układ sercowo – naczyniowy ostra niewydolność serca (głównie związana z występowaniem kardiomiopatii) arytmie	Układ sercowo – naczyniowy kardiomiopatie, wydłużony odstęp QT w zapisie EKG
-	Przewlekła niewydolność nerek (częstsza w MMA), zapalenie skóry, utrata słuchu

Najczęstsze powikłania wtórne:

- opóźnienie intelektualne. Częstość występowania niepełnosprawności intelektualnej waha się od około 35% do 76% w zależności od kohorty [15, 18, 19].
- zmiany w obrębie zwojów podstawy czaszki. Pacjenci z PA są predysponowani do wystąpienia zmian w obrębie podstawy czaszki, zwłaszcza podczas epizodów ostrej encefalopatii lub niestabilności metabolicznej. Zmiany mogą być poprzedzone ostrym epizodem przypominającym udar i manifestują się jako zmieniony stan psychiczny, dystonia lub hemiplegia [33, 36].
- napady drgawkowe odnotowano w 13% -53% i nieprawidłowościach EEG u 40% -63% osób z PA [49].
- niewydolność nerek; wszyscy pacjenci z izolowaną kwasicą metylomalonową, nawet z łagodną postacią, są zagrożeni rozwojem niewydolności nerek [31].
- kardiomiopatia jest częstym powikłaniem PA. Częstość występowania wahała się między 7% a 24% w różnych kohortach [15, 21]. Wiek rozpoznania PA, częstość dekompensacji metabolicznej i resztkowa aktywność enzymatyczna nie koreluje z obecnością / brakiem kardiomiopatii u osób z PA [21]. Kardiomiopatia może prowadzić do niewydolności serca i może być związana z nagłą śmiercią.
- nieprawidłowości rytmu serca. Przedłużony odstęp QT jest często wykrywany u osób z PA [49]. Może to być związane z omdleniem, arytmiami i zatrzymaniem akcji serca [18].
- zapalenie trzustki (opisywane u 3% -18% osób) może być nawracające i może występować z anoreksją, nawracające nudności i bóle brzucha [15, 18]. U niektórych osób nawracające zapalenie trzustki może prowadzić do cukrzycy insulinozależnej.
- system odpornościowy. Wczesne dane retrospektywne sugerują wysoką częstość nawracających infekcji u 60% -80% pacjentów [49]. Czynnikiem predysponującym do powikłań chorób zakaźnych jest dysfunkcja immunologiczna wywołana przez metabolity kwasu propionowego, cewniki założone na stałe (np. linie centralne), częste hospitalizacje i potencjalne niedobory żywieniowe spowodowane przez modyfikacje diety.
- neuropatia nerwu wzrokowego występuje w 11% -25%. Początek neuropatii wzrokowej może być ostry lub podstępny; dalsze pogorszenie może wystąpić podczas dekompensacji metabolicznej wywołanej infekcją lub zabiegiem chirurgicznym [20].

Tabela 5. Częstość występowania objawów obserwowanych w MMA/PA [4]

Objaw	Częstość występowania	
	MMA	PA
Opóźnienie w rozwoju	25-65%	59-100%
Encefalopatia	Częsta podczas przełomów metabolicznych	21-30%
Hipotonia	Brak danych	56-100%
Napady drgawkowe / padaczka	16-53%	25-53%
Zaburzenia ruchu	30-45%	40%
Metaboliczne incydenty udaropodobne i zmiany w jądrach podstawnych	do 35%	>10 przypadków
Zanik nerwu wzrokowego	Pojedyncze przypadki	>10 przypadków
Objawy neuropsychiatryczne	rzadkie	rzadkie
Przewlekła niewydolność nerek	28-47%	4 przypadki
Kardiomiopatia	Kilka przypadków	9-23%
Wydłużony odstęp QTc	Nie odnotowano	37 przypadków
Zapalenie trzustki	22 przypadki	7 przypadków
Niedobór odporności	rzadkie	rzadkie

Rokowania są ogólnie słabe pomimo pozornie skutecznej terapii dietą niskobiałkową i karnityną, z wyjątkiem pacjentów z odpowiedzią na witaminę B12 (głównie MMA cblA), którzy, jeśli zostaną zdiagnozowani i leczeni w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania. Wczesne wykrycie i szybkie wprowadzenie leczenia zmniejsza śmiertelność w pierwszym roku życia i zwiększa przeżycie we wczesnym dzieciństwie. Stałe monitorowanie stanu pacjenta i ścisłe przestrzeganie zaleceń dotyczących diety pozwala zmniejszyć liczbę ostrych przełomów przebiegających z hiperamonemią, co zmniejsza ryzyko zgonu oraz wystąpienia upośledzenia umysłowego. Jednakże odsetek pacjentów z zaburzeniami rozwoju poznawczego wśród pacjentów z cierpiących na kwasicę organiczną wciąż pozostaje wysoki. Opóźnienie rozwojowe i późne powikłania mogą być nadal widoczne pomimo wdrożenia odpowiedniego postępowania. Nadmierne ograniczenie spożycia białka, zarówno w postaci białka naturalnego jak również w postaci preparatów białkowych z obniżoną zawartością aminokwasów propiogennych, prowadzi do niedoborów składników odżywczych i przekłada się na nieprawidłowości w rozwoju pacjenta. Niedożywienie wraz z niedoborem białka stanowi poważny czynnik ograniczający u pacjentów z kwasicami organicznymi. Przedłużone niedożywienie u małych dzieci może mieć wpływ na stan psychiczny i może prowadzić do trwałego zahamowania wzrostu. Pacjenci z kwasicami organicznymi są narażeni na choroby kości, zwłaszcza osteopenię i osteoporozę [58]. Podobne wnioski płyną z badania Daly i wsp 2016. Praca stanowi przegląd spożycia pokarmowego 14 dzieci z kwasicami organicznymi (PA n = 8, MMA n = 5, IVA n = 1) żywionych dojelitowo (≥ 90% zapotrzebowania na energię). Czternaścioro dzieci (siedem dziewcząt, siedmiu chłopców), wszystkie karmione przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (otrzymujące 90% zapotrzebowania na energię przez karmienie dojelitowe). Średni wiek w momencie przeprowadzenia badania wynosił 6,5 roku (zakres 2-16 lat). Większość została zdiagnozowana w ciągu pierwszego tygodnia życia (n = 13) (z wyjątkiem jednego dziecka w wieku 7 miesięcy). Dwoje dzieci zostało zdiagnozowanych w ciągu 48 godzin od urodzenia z powodu wcześniejszych zgonów rodzeństwa.

Mediana poboru energii wynosiła tylko 72% (zakres 33-137%) szacunkowego średniego zapotrzebowania (ang. *estimated average requirement*, EAR) w oparciu o zalecenia brytyjskiego ministerstwa zdrowia (ang. *Department of Health*, DH). Spełniał on EAR tylko w pierwszych 6 miesiącach życia. Obserwowano statystycznie istotny spadek spożycia energii w przedziale od 6 miesięcy do 3 lat o 25% ($p < 0,05$) i od 6 miesięcy do 5 lat o 40% ($p < 0,05$). Pobór energii był również niższy niż zalecenia FAO / WHO / UNU z 2001 roku u dzieci w wieku 2 lat. Wszystkie dzieci otrzymywały także preparaty o niskiej zawartości białka. Całkowite spożycie białka porównano z bezpiecznymi poziomami wg WHO / UNU (2007). Średnie całkowite spożycie białka (naturalnego i pochodzące z preparatów z obniżoną zawartością aminokwasów propiogennych) spełniało lub przekraczało minimalne wymagania dotyczące bezpiecznego spożycia białek. Białko pochodzące z preparatów specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowiło medianę 21% (14-28%) całkowitego spożycia białka dla dzieci w wieku między 6 miesiącem i 5 rokiem życia. Pomiędzy 6 miesiącem a 3 rokiem życia, mediana dla białka pochodzącego z preparatów specjalnego przeznaczenia żywieniowego wzrosła o 28% (95% CI 3,0-52,5) ($p = 0,03$). W przedziale wiekowym od 6 miesięcy do wieku 5 lat mediana całkowitego białka (naturalnego i z preparatów specjalnego przeznaczenia żywieniowego) wynosiła 36% (15-67%) FAO / WHO / UNU (2007).

Mediana (zakres) dla pomiaru wysokości/długości w przedziale wiekowym od 3 miesięcy do 16 lat wynosiła -1,7 (-0,6 do -3,5), a wagi dla tego wieku wynosiła -1 (+1 do -2,4). Wszyscy pacjenci mieli ujemny wynik pomiaru wysokości/długości, bez poprawy w zakresie tego parametru wraz z wiekiem. Wynik BMI wynosił 0,9 (+2,7 do -0,8) i pozostał dodatni z wiekiem, z medianą 0,8 (-0,2 do 2,2). Rozwój fizyczny tych dzieci był gorszy niż ich zdrowych rówieśników, co mogło wynikać z niskiego poboru energii (choć przyrost masy był dodatni), niedoboru niezbędnych aminokwasów i cynku, dysfunkcji mitochondrialnych, dysfunkcji nerek w MMA i częstych hospitalizacji zakłócających normalne odżywianie. 11 z 14 dzieci miało ograniczoną aktywność fizyczną i aby uniknąć przedłużającego się postu, karmiono je także w nocy, co przyczyniało się do dodatkowego spożycia energii. Postępowanie takie podyktowane jest obawą, że niskie spożycie energii może prowadzić do dekompensacji metabolicznej [13].

Przytoczone powyższe dane przedstawiają, iż leczenie pacjentów z kwasicami organicznymi nie zawęża się tylko do leczenia epizodów dekompensacji metabolicznych. Oczywiście stan dekompensacji metabolicznej przebiegający z hiperamonemią, jako stan zagrożenie życia wymaga szybkiego i skutecznego działania w celu obniżenia poziomu amoniaku do bezpiecznego poziomu, jednakże zabezpieczenia normalnego rozwoju dziecka poprzez zwiększenie podaży białka naturalnego i odblokowanie i aktywację cyklu mocznikowego celem zabezpieczenia przed hiperamonemią stanowią równie ważne cele długoterminowe.

2.6. Jakość życia

Pomiar jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQoL) jest metodą pozwalającą oszacować wpływ warunków zdrowotnych i sposobu leczenia na stan psychospołeczny. Badanie Splinter i wsp. [54]. Miało dwójaki cel:

1. pomiar HRQoL u dzieci i rodzin dotkniętych MMA za pomocą Pediatricznego Formularza Jakości Życia (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*, PedsQL),
2. do oceny wpływu przeszczepu wątroby (ang. *liver transplantation*, LT) na HRQoL.

W badaniu odpowiedzi udzielali rodzice/opiekunowie dzieci z potwierdzoną diagnozą MMA. Pytania dotyczyły zarówno demografii, stanu klinicznego pacjenta (pytania o kryzys metaboliczny, hospitalizacje (liczba, długość najdłuższej hospitalizacji), liczba przypadków nagłych, bieżące interwencje związane z MMA: żywność / suplementy, przewłoka hemodializa, żywienie przez rurkę gastrostomijną, rozwój dziecka (obawy dotyczące rozwoju, IQ), oraz informacje specyficzne dla przeszczepu (rodzaj przeszczepu, komplikacje).

Aby ocenić HRQoL dzieci z MMA, ich wyniki zostały porównane ze średnią punktacją dzieci zdrowych i dzieci dotkniętych MMA po przeszczepie. Aby ocenić HRQoL rodzin z dzieckiem dotkniętym MMA, ich punktacja została porównana ze średnią ocen rodzin z dziećmi z chorobami przewlekłymi i wadami wrodzonymi.

Dzieci z MMA miały niższy średni wynik (średnia = 64,5) w skali podstawowej PedsQL niż zdrowe dzieci (średnio = 80,9) i dzieci po LT w przypadku wskazań innych niż MMA (średnia = 77,3). Wyniki dla obszarów: funkcjonowanie społeczne oraz komunikacja były niższe dla dzieci z MMA (funkcjonowanie społeczne 59,8, komunikacja 55,9) niż dzieci z przeszczepami narządów litych (funkcjonowanie społeczne 76,5, komunikacja 76,9). Najniższe wyniki odnotowano w domenie funkcjonowanie społeczne (średnia 59,8) i funkcjonowanie w szkole (średnia 59,9).

Rodziny z dzieckiem dotkniętym MMA miały niższy średni wynik (średnia 62,0) niż rodziny z dziećmi z ciężkimi chorobami przewlekłymi, które przebywały w zakładach leczniczych (średnia 81,0). Średni wynik rodzin z dzieckiem z MMA był porównywalny ze średnim wynikiem dla rodzin z dziećmi z przewlekłymi chorobami przebywającymi w domu (średnia 62,5). W porównaniu do tej grupy, rodziny z MMA miały nieco niższe wyniki w funkcjonowaniu poznawczym (65,7 w porównaniu do 74,1), niepokoju (50,5 w porównaniu do 56,8), oraz upośledzenie codziennych czynności (48,9 w stosunku do 51,9), a znacznie niższy wynik w relacjach rodzinnych (61,3 w porównaniu do 79,0). Najniższe wyniki odnotowano w codziennych czynnościach (średnia 48,9) i niepokoju (średnia 50,5). Powyższe wyniki wykazały, że HRQoL dzieci z MMA jest znacznie obniżony w porównaniu do dzieci zdrowych oraz dzieci po LT. Najbardziej negatywny wpływ choroby zaobserwowano na funkcjonowanie społeczne i szkolne. Odpowiedzi rodziców / opiekunów ujawniły, że dzieci z MMA napotykały na szczególne trudności w komunikacji z dostawcami usług medycznych.

HRQoL rodzin z dzieckiem z MMA jest najbardziej obniżony w domenach: funkcjonowanie poznawcze, zmartwienie i upośledzenie codziennych czynności oraz w relacjach rodzinnych. Zmartwienia i upośledzenie codziennych czynności wywarł najbardziej negatywny wpływ na HRQoL rodzin. Rodzice / opiekunowie wyrażali obawę, że rodzinne czy towarzyskie będą skutkować epizodem dekompensacji metabolicznej, który może prowadzić do uszkodzeń neurologicznych i śmierci.

Wpływ LT na rodziny i dzieci dotknięte MMA

Nie było statystycznie istotnych różnic w wynikach między dziećmi z MMA po przebytych przeszczepie i bez niego, jednak większość rodziców / opiekunów raportowała pozytywne skutki LT. Na pytanie „czy przeszczep pozytywnie lub negatywnie wpłynął na rozwój dziecka, 93% rodziców / opiekunów odpowiedziało, że przeszczep miał pozytywny wpływ na rozwój dziecka [54].

Transplantacja wiąże się z wysoką śmiertelnością okołoperacyjną i ryzykiem powikłań neurologicznych które obejmują także zaburzenia oddechowe i ruchowe. Procedura chirurgiczna u pacjentów z kwasicami organicznymi stanowi czynnik ryzyka wyzwolenia dekompensacji metabolicznej. Dwuletnie przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby wynosi około 60% (2-letnie przeżycie PA <50%, MMA 66%), ale jakość życia osób, które przeżyły, jest wyższa, pomimo, że transplantacja tylko częściowo koryguje niedobory enzymatyczne. Epizody dekompensacji metabolicznej występują rzadziej, pacjenci wykazują większą tolerancję na białko i mniej restrykcyjną dietę [52].

2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania kwasicy metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000, a 1:61 000 urodzeń [4, 24]. W opinii eksperta klinicznego prof. J. Książka, szacowana populacja chorych na MMA w Polsce to 4 osoby [42].

Częstość występowania kwasicy propionowej na świecie jest szacowana pomiędzy 1:50 000, a 1:100 000 żywych urodzeń [4, 24]. Chorobowość wynosi 1-9 na 1 000 000 osób [24]. W niektórych krajach choroba ta występuje

częściej, między innymi w Arabii Saudyjskiej i wynosi 1: 2 000 do 1:5000 żywych urodzeń[4]. Liczba pacjentów z PA w Polsce oszacowana przez eksperta klinicznego prof. J. Książka, wynosi 10 osób [42].

Częstość występowania kwasicy izowalerianowej szacuje się na 1:250 000 (dane dla Stanów Zjednoczonych). W populacji europejskiej chorobowość wynosi 1 na 100 000 [24].

Tabela 6. Liczebność polskiej populacji w opinii eksperta klinicznego prof. J. Książka [53]

Wskazanie	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku
Kwasica izowalerianowa	5	2
Kwasica metylomalonowa	4	2
Kwasica propionowa	10	2

Tabela 7. Liczba noworodków, u których w latach 2015-2017 w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015-2018” stwierdzono wystąpienie rzadkich wad metabolicznych i wezwano do dalszej diagnostyki lub leczenia zapobiegawczego [53]

Wskazanie	Liczba noworodków wezwanych do dalszej diagnostyki lub leczenia zapobiegawczego		
	2015	2016	2017
Kwasica izowalerianowa	5	4	0
Kwasica metylomalonowa	2	2	2
Kwasica propionowa	0	0	0

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w ramach załączonej do wniosku o refundację analizy wpływu na budżet [32].

2.8. Aktualne postępowanie medyczne

Podstawowa strategia leczenia pacjentów z kwasicami organicznymi polega na odwrócenie katabolizmu poprzez zaprzestanie podaży białek i włączenie dożylnych płynów zawierających niebiałkowe źródło kalorii.

Choroba związana jest z epizodami dekompensacji metabolicznej, konieczne jest wtedy jak najszybsze rozpoczęcie leczenia. Zalecenie kliniczne wskazują na konieczność wdrożenia leczenia nawet przed potwierdzeniem diagnozy. Polega ono na ustabilizowaniu stanu pacjenta poprzez wstrzymanie podaży białka, dożylnie podanie glukozy i ewentualnie karnityny oraz wyrównanie zaburzeń jonowo - gazometrycznych. Całkowite zaprzestanie podaży białka trwa zwykle nie więcej niż 24-48 godzin i jest stopniowo przywracane, w zależności od równowagi kwasowo-zasadowej pacjenta i wyników innych testów laboratoryjnych. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta kluczowe znaczenie ma dieta ubogobiałkowa, włączenie mieszanek suplementujących niezbędne aminokwasy oraz podawanie karnityny. U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie witaminą B12 stosuje się również hydroksykobalaminę.

Ponieważ liczba ostrych dekompensacji ujemnie koreluje z ilorazem inteligencji u pacjentów z PA, szybko wdrożone odpowiednie leczenie kryzysów metabolicznych stanowi ważny etap interwencji w celu uzyskania jak najlepszych efektów klinicznych.

Epizodom dekompensacji towarzyszy hiperamonemia, jedno z najcięższych zdarzeń zagrażających życiu w przebiegu kwasic organicznych. Zastosowanie wymiataczy amoniaku, jest nadal przedmiotem dyskusji, ponieważ istnieje ryzyko zwiększania wewnątrzmitochondrialnej akumulacji estrów CoA oraz dalszego zmniejszania ich dostępności. Wytyczne rekomendują podanie tzw. wymiataczy amoniaku (benzoesanu sodu,

fenyloasmałanu sodu) lub rozważenie podania kwasu kargluminowego. Jeżeli nie jest możliwe ustabilizowanie poziomu amoniaku we krwi konieczne jest rozpoczęcie dializowania.

Podstawowy cel żywieniowy u pacjentów z OA to modyfikacja diety w celu kontroli przyjmowanych substratów propiogennych (izoleucyna, walina, metionina i treonina), zapewnienie prawidłowej syntezy białek i umożliwienie normalnego wzrostu, zapobieganie katabolizmowi białek i niedoborów aminokwasów. W celu uniknięcia niedoborów niezbędnych aminokwasów konieczne jest częste monitorowanie aminokwasów osocza. Ścisła dieta i regularne monitorowanie stanu pacjenta jest niezbędne przez całe życie. W Tabeli 8 zestawiono zalecane poziomy spożycia białka i energii dla różnych grup wiekowych wg FAO/WHO/UNU 2007. Pacjenci z PA i MMA wymagają suplementacji karnityną, aby zapobiec wtórnemu niedoborowi karnityny (L-karnityna, podawana dojelitowo w dawce 50-100 mg / kg / dobę). L-karnityna pełni ważną funkcję odtruwającą, eliminując toksyczne metabolity oraz zwiększając pulę wewnątrzmitochondrialnego koenzymu A. Pacjenci z IVA wymagają dodatkowo suplementacji glicyną (300 mg / dobę). Pacjenci z odpowiedzią na witaminę B12 (MMA, zwykle postać CblA), codziennie otrzymują iniekcje hydroksykobalaminy (1 mg, domięśniowo każdego dnia). Niektórzy pacjenci są leczeni antybiotykami (metronidazol 20 mg / kg na dobę przez 10 - 15 dni w miesiącu) w celu zmniejszenia propiogennej flory jelitowej.

Pacjenci, u których pomimo odpowiedniego leczenia nadal występują częste dekompensacje, niekontrolowana hiperamonemia i opóźnienia rozwojowe mogą wymagać przeszczepu wątroby.

Odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące leczenia hiperamonemii spowodowanej kwasicami: izowalerianową, metylomalonową, propionową przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Bezpieczne poziomy spożycia białka i energii dla różnych grup wiekowych FAO/WHO/UNU 2007

Wiek	Zapotrzebowanie energetyczne				Zapotrzebowanie na białko		
	kJ/kg/dzień		kcal/kg/dzień		Wiek	g/kg/dzień	
	FAO/WHO/UNU 2007		Przekształcone z FAO/WHO/UNU 2007		Niemowlęta (r.ż.)		
Niemowlęta (r.ż.)	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	0,1	1,77	
					0,2	1,5	
	0,5	335	340	80,0	81,2	0,25	1,36
						0,5-1	1,31
Dzieci (r.ż.)						Dzieci (r.ż.)	
2,5	348	334	83,1	79,8	1-10	0,84-0,90	
5,0	315	305	75,2	72,8			
10	275	248	65,7	59,2			
15	230	193	54,9	46,1	11-16	0,92-1,14	
Dorośli (r.ż.) (Umierkowana aktywność, 70 kg)						Dorośli (r.ż.)	
18-29	183	159	43,7	38,0	>16	0,84-0,87	
30-59	175	148	41,8	35,3			
Dorośli (r.ż.) (Umierkowana aktywność, 50 kg)							
18-29	212	180	50,6	43,0			
30-59	212	183	50,6	43,7			

Tabela 9. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia hiperamonemii spowodowanej kwasicami: izowalerianową, metylomalonową, propionową

Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania klinicznego		
	Kwasica propionowa	Kwasica metylomalonowa	Kwasica izowalerianowa
Baumgartner 2014 [4]	<p>Wytyczne zalecają zastosowanie kwasu kargluminowego w przypadku ostrej hiperamonemii, a rozważenie podania kwasu kargluminowego w przypadku objawowej hiperamonemii.</p> <p>Terapia pierwszego rzutu u pacjentów z objawową hiperamonemią (siła rekomendacji C-D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku zwiększonego poziomu amoniaku we krwi powyżej górnej granicy normy: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaprzestanie podaży protein, ○ podanie dożylnie glukozy w odpowiedniej dawce (zależna od wieku pacjenta), ○ zwiększenie dawkowania karnityny do 200 mg/kg/dobę, ○ monitorowanie poziomu amoniaku we krwi co 3 godziny; • poziom amoniaku we krwi 100 - 250 $\mu\text{mol/l}$ (u noworodków od 150 do 250 $\mu\text{mol/l}$) zalecenia jak powyżej oraz: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozpoczęcie leczenia benzoesaniem sodu, ○ rozważenie wdrożenia kwasu kargluminowego; • poziom amoniaku we krwi 250 - 500 $\mu\text{mol/l}$ zalecenia jak powyżej oraz: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozważenie pozaustrojowej detoksykacji w zależności od wieku i historii pacjenta; • u pacjentów z wyższymi poziomami amoniaku we krwi zalecenia jak powyżej. <p>Hiperamonemia jest jednym z najcięższych, zagrażających życiu zdarzeń. Leczenie doraźne zależy od tego czy znana jest przyczyna hiperamonemii. Leczenie i diagnostyka muszą zostać wdrożone najszybciej jak to możliwe. Zaleca się rozpoczęcie leczenia w trakcie oczekiwania na wyniki diagnostyki, nie mając ostatecznego potwierdzenia.</p>		

W przypadku wystąpienia ostrej hiperamonemii należy przerwać przyjmowanie protein i podać: glukozę, L-karnitynę, hydroksykobalaminę, biotynę, benzoosan sodu, fenylomazlan sodu, L-argininę, kwas kargluminowy (siła rekomendacji C-D).

Podstawę leczenia stanowi modyfikacja diety oparta na produktach ubogobiałkowych.

W długoterminowym leczeniu farmakologicznym należy uwzględnić stosowanie: L-karnityny; doustnych antybiotyków w sposób ciągły lub przerywany w celu kontroli ilości bakterii jelitowych; hydroksykobalaminę; hormonu wzrostu; benzoosanu sodu w leczeniu przewlekłej hiperamonemii (siła rekomendacji C-D).

Zastosowanie fenylomazlanu sodu budzi obawy, ponieważ w tych chorobach hiperamonemia jest zwykle związana ze zmniejszonym poziomem glutaminy. Ze względu na ryzyko dalszego zmniejszania poziomu glutaminy, rutynowe stosowanie fenylomazlanu sodu lub fenyllooctanu w leczeniu hiperamonemii powinno być rozważane z dużą ostrożnością.

Wytyczne podkreślają również, że nie ma dowodów na skuteczność kwasu kargluminowego w długotrwałym leczeniu.

Transplantację wątroby i/lub nerki należy rozważyć u pacjentów, u których stan kliniczny jest trudny do ustabilizowania za pomocą leczenia dietetycznego/farmakologicznego. Jednakże przeszczep powinien być traktowany jedynie jako leczenie objawowe mające na celu poprawę jakości życia, ale nie jako ostateczne wyleczenie choroby.

Siła rekomendacji:

A - oparta na dowodach poziomu 1

B - oparta na dowodach poziomu 2

C - oparta na dowodach poziomu 3 (głównie opisy przypadków lub serii przypadków)

D - oparta na dowodach poziomu 4 (głównie opinie ekspertów)

Poziom dowodów:

1++ - wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne i RCT;

British Inherited
Metabolic Disease
Group 2008 [6]
Aktualizacja: kwiecień
2017

1+ - dobrej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne i RCT;

1 - metaanalizy, przeglądy systematyczne i RCT;

2++ - wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań z grupą kontrolną lub badań kohortowych.

Postępowanie w przypadku ostrej dekompenсации u dzieci:

Na podstawie stanu klinicznego pacjenta dokonać wyboru pomiędzy leczeniem doustnym (stosunkowo dobry stan pacjenta, brak wymiotów) a dożylnym (pozostałe przypadki).

Nie wolno opóźnić leczenia wobec braku potwierdzonej diagnozy. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy zastosować leczenie dożylne.

- Tryb doustny:
 - podaj roztwór glukozy (stężenie i objętość zależna od wieku pacjenta,
 - karnityna 100 - 200 mg / kg w 4 dawkach podzielonych,
 - metronidazol 7,5 mg / kg co 8 godzin,

Postępowanie w przypadku ostrej dekompenсации u dzieci:

Na podstawie stanu klinicznego pacjenta dokonać wyboru pomiędzy leczeniem doustnym (stosunkowo dobry stan pacjenta, brak wymiotów) a dożylnym (pozostałe przypadki).

Nie wolno opóźnić leczenia wobec braku potwierdzonej diagnozy. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy zastosować leczenie dożylne.

Jeśli u pacjenta występuje odpowiedź na witaminę B12 lub jest ona nieznaną należy podać hydroksykobalaminę 1-2 mg domięśniowo.

- Tryb doustny:
 - podaj roztwór glukozy (stężenie i objętość zależna od wieku pacjenta,
 - karnityna 200 mg / kg / dobę w 4 dawkach podzielonych,
 - metronidazol 7,5 mg / kg co 8 godzin,
 - w przypadku współistniejących chorób/infekcji należy zastosować ich standardowe leczenie,
 - leczyć zaparcia.
- Tryb dożylny
 - podaj roztwór glukozy 200 mg / kg (2 ml / kg 10% glukozy lub 1 ml / kg 20% glukozy),

Postępowanie w przypadku ostrej dekompenсации u dzieci:

Na podstawie stanu klinicznego pacjenta dokonać wyboru pomiędzy leczeniem doustnym (stosunkowo dobry stan pacjenta, brak wymiotów) a dożylnym (pozostałe przypadki).

Nie wolno opóźnić leczenia wobec braku potwierdzonej diagnozy. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy zastosować leczenie dożylne.

- Tryb doustny:
 - podaj roztwór glukozy (stężenie i objętość zależna od wieku pacjenta,
 - glicyna - 300 mg / kg / dobę 4 dawkach podzielonych,
 - karnityna - 100 mg / kg / dobę w 4 dawkach podzielonych.
- Tryb dożylny
 - podaj roztwór glukozy 200 mg / kg (2 ml / kg 10% glukozy lub 1 ml / kg 20% glukozy),
 - podaj sól fizjologiczną 10 ml / kg (w przypadku słabego krążenia obwodowego 20 ml / kg) w bolusie natychmiast po

- | | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> o w przypadku współistniejących chorób/infekcji należy zastosować ich standardowe leczenie, o leczyć zaparcia (które zwiększają wchłanianie propionianu z jelit). • Tryb dożylny o podaj roztwór glukozy 200 mg/kg (2 ml/kg 10% glukozy lub 1 ml/kg 20% glukozy), o podaj sól fizjologiczną 10 ml/kg (w przypadku słabego krążenia obwodowego 20 ml/kg) w bolusie natychmiast po glukozie; powtórz bolus soli fizjologicznej, jeśli nadal utrzymuje się słabe krążenie, o kontynuuj schemat glukoza/sól fizjologiczna do momentu przejścia na powolne infuzje, | <ul style="list-style-type: none"> o podaj sól fizjologiczną 10 ml/kg (w przypadku słabego krążenia obwodowego 20 ml/kg) w bolusie natychmiast po glukozie; powtórz bolus soli fizjologicznej, jeśli nadal utrzymuje się słabe krążenie, o kontynuuj schemat glukoza/sól fizjologiczna do momentu przejścia na powolne infuzje, o w przypadku wystąpienia hiperglikemii (stężenie glukozy we krwi przekracza 8 mmol/l), należy rozpocząć podawanie insuliny, o w przypadku wystąpienia kwasicy (pH <7,2 lub deficyt zasadowy > 10 mmol/l) podaj wodorowęglan sodu, o jeśli wystąpi hiperamonemia (> 200 μmol/l w ciągu pierwszych 24 godzin lub > 250 μmol/l) rozważać podanie kwasu kargluminowego w dawce 250 mg/kg w pojedynczej dawce lub benzoesan sodu 250 mg/kg/d (ciągłym wlewie lub dojelitowo). <p><u>Postępowanie w przypadku ostrej dekomensacji u dorosłych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o kontrolowanie nawodnienia, w razie potrzeby podać sól fizjologiczną, o podaj dożylnie 10% roztwór glukozy, o podaj karnitynę doustnie (100 mg / | <ul style="list-style-type: none"> glukozie; powtórz bolus soli fizjologicznej, jeśli nadal utrzymuje się słabe krążenie, o kontynuuj schemat glukoza/sól fizjologiczna do momentu przejścia na powolne infuzje, o w przypadku wystąpienia hiperglikemii (stężenie glukozy we krwi przekracza 8 mmol/l), należy rozpocząć podawanie insuliny, o w przypadku wystąpienia kwasicy (pH <7,1 lub deficyt zasadowy > 15 mmol/l) podaj wodorowęglan sodu, o glicyna - 300 mg/kg/dzień; dożylny preparat glicyny zwykle nie jest dostępny. Jeśli to możliwe, podaj glicynę dojelitowo przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy. |
|---|--|--|

- o w przypadku wystąpienia hiperglikemii (stężenie glukozy we krwi przekracza 8 mmol / l), należy rozpocząć podawanie insuliny,
- o w przypadku wystąpienia kwasicy (pH <7,2 lub deficyt zasadowy > 10 mmol / l) podaj wodorowęglan sodu,
- o jeśli wystąpi hiperamonemia (> 200 μmol / l w ciągu pierwszych 24 godzin lub > 250 μmol / l) rozważyć podanie kwasu kargluminowego w dawce 250 mg / kg w pojedynczej dawce lub benzoesan sodu 250 mg / kg / d (ciągłym wlewie lub dojelitowo).

Postępowanie w przypadku ostrej dekomensacji u dorosłych;

- kg / dzień w dawkach podzielonych), w razie braku tolerancji podawać karnitynę 100 mg / kg / dzień dożylnie
- o zredukuj spożycie białka – ponowne włączenie białka po 24 godzinach od wystąpienia epizodu dekomensacji
- o metronidazol 400 mg trzy razy na dobę doustnie lub dożylnie,
- o leczyć zaparcia,
- o w przypadku hiperamonemii – podać benzoesan sodu w dawce 250 mg / kg mc./dobę w postaci ciągłej infuzji lub dojelitowo,
- o jeśli u pacjenta występuje odpowiedź na wit.

- o kontrolowanie nawodnienia, w razie potrzeby podać sól fizjologiczną,
- o podaj dożylnie 10% roztwór glukozy,
- o podaj karnitynę doustnie (100 mg / kg / dzień w dawkach podzielonych), w razie braku tolerancji podawać karnitynę 100 mg / kg / dzień dożylnie,
- o zredukuj spożycie białka – ponowne włączenie białka po 24 godzinach od wystąpienia epizodu dekompensacji,
- o metronidazol 400 mg trzy razy na dobę doustnie lub dożylnie,
- o leczyć zaparcia (które zwiększają wchłanianie propionianu z jelit),
- o w przypadku hiperamonemii – podać benzoesan sodu w dawce 250 mg / kg mc./dobę w

B12 należy podać hydroksykobalaminę (1 mg domięśniowo),

- o leczyć wszelkie infekcje lub inne choroby współistniejące,
- o w przypadku wystąpienia hiperglikemii (stężenie glukozy we krwi przekracza 10 mmol / l), należy rozpocząć podawanie insuliny.

European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases 2014 [10]

- postaci ciągłej infuzji lub dojelitowo,
- o leczyć wszelkie infekcje lub inne choroby współistniejące,
 - o w przypadku wystąpienia hiperglikemii (stężenie glukozy we krwi przekracza 10 mmol / l), należy rozpocząć podawanie insuliny.

Leczenie ostrej fazy choroby:

W postaciach przebiegających bez objawów żołądkowo-jelitowych właściwe jest stosowanie żywienia zwarejnego w domu. Należy zwrócić szczególną uwagę na odpowiednią podaż kalorii, aby sprostać zwiększonym zapotrzebowaniom metabolicznym i zapobiec endogennemu katabolizmowi białek (siła rekomendacji: D).

W przypadku nietolerancji lub odmowy przyjmowania żywienia zwarejnego konieczna jest hospitalizacja w celu zastosowanie terapii dojelitowej. Podaje się płyny zawierające glukozę. Insulina może być podawana w celu promowania anabolizmu. Odpowiednią podaż kalorii zapewnia włączenie emulsji lipidowej. Żywnie dojelitowe należy przywrócić tak szybko, jak to możliwe (siła rekomendacji: D). W momencie poprawy zaburzeń metabolicznych i klinicznych, należy szybko przywrócić podawanie białka.

Żywnie pozajelitowe zalecane jest w sytuacji braku poprawy stanu klinicznego przez 24 - 48 godzin i niemożności przywrócenia żywienia dojelitowego. U osób z ciężką dekomensacją może być konieczna detoksykacja pozastrojowa (siła rekomendacji: D)

Leczenie długoterminowe:

Podstawę stanowi odpowiednia dieta. Farmakoterapia opiera się na L-karnitynie, antybiotykach wpływających na zmniejszenie flory jelitowej i witaminie B12.

Leczenie ostrej fazy choroby:

Wytyczne wskazują na konieczność natychmiastowego wdrożenia leczenia, które polega na:

- rehydratacji odwodnionych pacjentów,
- suplementacji / zwiększenie dawki karnityny i / lub glicyny,
- zmniejszenie spożycia białka lub całkowite wstrzymanie spożycia białka w ciężkich przypadkach,
- zapewnienie odpowiedniej podaż kalorii.

W przebiegu łagodnych chorób leczenie może być prowadzone w domu. Powinno ono obejmować zmniejszone spożycie białka, zwiększenie spożycia kalorii, a także zwiększenie dawki glicyny

Odpowiedź na witaminę B12 należy ocenić u każdego pacjenta z MMA. U pacjentów reagujących, hydroksykobalamina powinna być stosowana jako leczenie długotrwałe.

W leczeniu przewlekłej hiperamonemii u pacjentów z MMA / PA zaleca się stosowanie benzoesu sodu (siła rekomendacji: C).

Zalecenia dietetyczne MMA / PA mają na celu zapewnienie stabilności metabolicznej i umożliwienie prawidłowego wzrostu. Opierają się na odpowiedniej podaży energetycznej w połączeniu z unikaniem przedłużonego postzczenia, z równoczesnym zmniejszonym przyjmowaniem aminokwasów prekursorowych (ograniczone spożycie naturalnego białka, zwykle uzupełnione syntetycznymi aminokwasami bez prekursorów) (siła rekomendacji: D).

Transplantacja wątroby i/lub nerek ma zastosowanie jako alternatywna terapia do terapii konwencjonalnej u pacjentów z MMA / PA. Transplantacja powinna być rozważona u pacjentów z częstymi dekompensacjami metabolicznymi, w przypadku których stan kliniczny jest trudny do ustabilizowania. Transplantacja tylko częściowo koryguje defekt enzymatyczny; powikłania neurologiczne i nefrologiczne mogą nadal występować (siła rekomendacji: C).

Podstawę stanowi ograniczenie w diecie naturalnego białka. Restrykcje dotyczą ilości izoleucyny, metioniny, treoniny, waliny i nieparzystych kwasów tłuszczowych. Zaleca się 1,5 do

Sutton 2012 [13]

lub karnityny. Jeśli objawy utrzymują się lub nastąpi pogorszenie w ciągu następnych godzin, pacjent musi zostać przetransportowany do szpitala w celu dożylnego podania glukozy i ewentualnie także insuliny i lipidów.

Dzieci w wieku poniżej roku w każdym przypadku powinny być hospitalizowane (siła rekomendacji: D).

Leczenie długoterminowe:

Umiarkowane ograniczenie białek w diecie stanowi podstawę optymalnej długoterminowej terapii pacjentów z IVA.

Naturalne spożycie białka powinno być ograniczone w celu zmniejszenia obciążenia kwasem izowalerianowym, jednakże nadmierne ograniczenie białka może skutkować katabolizmem, zaburzeniami wzrostu i niestabilnością metaboliczną. Ograniczenie spożycia leucyny powinno być wspierane przez spełnienie wymagań energetycznych dostosowanych do wieku. Nadmierne ograniczenie leucyny może prowadzić do katabolizmu, utraty wagi i niestabilności metabolicznej. L-karnityna jest zalecana w długotrwałym leczeniu pacjentów z IVA. Dawki powinny być dostosowane tak, aby utrzymać odpowiedni poziom wolnej karnityny we krwi. Ciężkie przypadki IVA powinny być leczone zarówno z L-karnityną, jak i L-glicyną (siła rekomendacji: D).

3,5 g białka / kg masy ciała / dzień, w zależności od wieku. Zalecana jest suplementacja odpowiednimi preparatami. Żywność medyczna zapewnia nie tylko odpowiednią ilość białka, ale także dostarcza witaminy, minerały i tłuszcze uzupełniające ograniczoną dietę.

Rekomendacje dotyczące farmakoterapii PA:

- suplementacja karnityną
- 200-300 mg L-karnityny / kg masy ciała / dzień w 2-3 dawkach podzielonych,
- w ostrej hiperamonemii i nawracających i nawracających dekompenacjach metabolicznych zalecane są dawki z górnej granicy (300 mg / kg / dzień)
- podawane dożylnie,
- suplementacja biotyną
- rozważyć suplementację w dawce 5 mg na dobę
- gdy brak dowodów potwierdzających skuteczność (brak zmniejszenia stężenia propionylkarnityny

- o w osoczu) przerwać podawanie biotyny
- **leki wspomagające perystaltykę**
 - o codzienne stosowanie leków wspomagających perystaltykę w dawkach zależnych od wieku i masy ciała,
- **terapia bakteriobójcza**
 - o metronidazol 10-20 mg / kg / dzień w 3 dawkach podzielonych może być rozważony w przypadku oporności na inne standardowe interwencje. Najczęściej podaje się lek przez tydzień, po którym następuje 3 tygodniowa przerwa.
- **benzoesan sodu**
 - o Nie ma dowodów na poparcie roli benzoesanu sodu w leczeniu ostrej lub chronicznej hiperamonemii.
 - o W trudnych do kontrolowania przewlekłych hiperamonemiach, można rozważyć dawkę 250 mg / kg / dzień w 3 dawkach podzielonych.

- Nie została przeprowadzona ocena fenylomaślanu i koniugatów glicerol-fenylomaślan w PA.
- **Kwas kargluminowy**
- wykazano, że Carbaglu® (kwas kargluminowy) może być przydatny w leczeniu ostrej hiperamonemii
- brak badań oceniających skuteczność Carbaglu w postaci przewlekłej
- **hormon wzrostu**
- Niski poziom hormonu wzrostu / IGF1 powinien skłaniać do uważnej oceny parametrów żywieniowych. Leczenie hormonem wzrostu można rozważyć w przypadku prawidłowych suplementacji.
- **transplantacja wątroby**
- U osób z nawracającymi epizodami hiperamonemii lub kwasicy, których nie można kontrolować za pomocą farmakoterapii, można rozważyć przeszczep wątroby.

Podstawą terapii PA jest odwrócenie katabolizmu. Proces ten należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe. Odwrócenie katabolizmu jest

niezbędnym krokiem do odwrócenia dekomensacji metabolicznej.

Wstępna interwencja w przypadku wystąpienia objawów dekomensacji metabolicznej:

- wstrzymać podaż białka,
- podać dożylnie wysokokaloryczne, bezbiałkowe płyny (10% roztwór dekstrozy); w celu zwiększenia podaży kalorii roztwór może zawierać także intralipidy.

Zalecenia farmakologiczne dotyczące przyspieszenia leczenia pacjenta z potwierdzoną lub nieadiagnostowaną PA oraz z ciężką dekomensacją:

- kontynuuj odwracanie katabolizmu za pomocą 10% roztworów zawierających dekstrozę i/lub intralipidy aby osiągnąć maksymalny pobór energii dla wieku i masy ciała,
- rozważ włączenie insuliny (0,01 jednostek / kg / godzinę). Jeśli wystąpi hipoglikemia, zwiększ ilość dekstrozy; nie zaleca się zmniejszania ilości ani szybkości podawania dekstrozy.

- o rozważyć rozpoczęcie hemodializy, hemofiltracji. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z hiperamonemią $> 300 \mu\text{mol/l}$, ekstremalną kwasicą / brakiem równowagi elektrolitowej.
- o u niezdiagnozowanych pacjentów z hiperamonemią należy rozważyć podanie benzoesu sodu/ fenylooctanu sodu ($2.5 - 55 \text{ ml/kg}$) i/lub N-karbamylglutaminianu (100 mg/kg w 4 dawkach podzielonych lub 2.2 g/m^2 w 4 dawkach podzielonych). Podawanie benzoesu sodu/ fenylooctanu sodu można przerwać w przypadku potwierdzenia diagnozy PA. U pacjentów z potwierdzonym PA, N-karbamylglutaminian może być stosowany w leczeniu hiperamonemii lub w okresie oczekiwania na hemodializę.
- o podać dożylny bolus karnityny w dawce 100 mg/kg/dawkę 3-4 razy

- dziennie (300-400 mg/kg/dobę).
- o białko powinno zostać przywrócone tak wcześnie, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 24-36 godzin od rozpoczęcia terapii,
 - o W ostrej fazie u niezdiagnozowanego pacjenta podczas epizodu dekompensacji metabolicznej przebiegającej z hiperamonemią, możliwe są zaburzenia cyklu mocznikowego. W takich sytuacjach dobre efekty daje zastosowanie wymiataczy azotu, benzoesu sodu/ fenylooctan sodu iv lub N-karbamylglutaminian (Carbaglu®) doustnie.

Istnieją obawy dotyczące stosowania benzoesu i fenylooctanu sodu w PA. Benzoes sodu może izolować ugrupowania CoA zmniejszając ich dostępność. Niskie poziomy glutaminianu i glutaminy występują zwykle w hiperamonemii z powodu PA, związane z szeregiem nieprawidłowości biochemicznych. Fenylooctan sodu może zaostrzyć te nieprawidłowości poprzez dalsze wyczerpywanie

glutaminy. Z tych powodów wymiatacze azotu (szczególnie fenyloksalan) należy przerwać u pacjentów z ostrą hiperamonemią hemodializa/filtracja i N-karbamylglutaminian są terapiami z wyboru.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 publikacji prezentujących wytyczne leczenia kwasicy propionowej, 3 publikacje dotyczące kwasicy metylomalonowej i 2 publikacje dotyczące leczenia kwasicy izowalerianowej. Wszystkie powyższe wytyczne jednoznacznie wskazują, iż hiperamonemia jest jednym z najcięższych, zagrażających życiu zdarzeń występujących w przebiegu kwasicy organicznych oraz iż detoksykacji amoniaku nie można opóźnić. W leczeniu ostrej hiperamonemii zalecane są: benzoesan sodu, fenylomaślan sodu i fenylooctan sodu i kwas kargluminowy. W niektórych przypadkach wymagane jest stosowanie kilku leków jednocześnie. Jednakże brak jest konsensusu w zakresie stosowania benzoesu / fenylomaślanu sodu w ocenianych wskazaniach. W wytycznych *Baumgartner 2014* wskazano, że u pacjentów ze zdiagnozowaną PA/MA oraz z objawową hiperamonemią, gdy poziom amoniaku we krwi wynosi od 100 do 250 $\mu\text{mol/l}$ (u noworodków od 150 do 250 $\mu\text{mol/l}$), zaleca się rozpoczęcie leczenia benzoesanem sodu oraz rozważenie leczenia kwasem kargluminowym. Wytyczne *Reid Sutton 2012* wskazują na brak dowodów na poparcie roli benzoesu sodu w leczeniu ostrej hiperamonemii, natomiast istnieją dowody wskazujące na przydatność kwasu kargluminowego. Wytyczne NIH z 2012 roku wskazują, iż w przypadku potwierdzenia rozpoznania PA można przerwać stosowanie benzoesu sodu/fenylomaślanu sodu a terapią z wyboru jest kwas kargluminowy i hemodializa/filtracja.

W 3 z 4 odnalezionych publikacji odniesiono się do leczenia długoterminowego hiperamonemii. W publikacji *Baumgartner 2014* oraz w wytycznych EMID wskazano, iż zalecanym lekiem jest benzoesan sodu. Natomiast w publikacji *Reid Sutton 2012* ograniczono jego stosowanie do przypadków trudnych do kontrolowania. W odniesieniu do kwasu kargluminowego zaznaczono, iż obecnie brak jest dowodów na stosowanie kwasu kargluminowego w przewlekłej hiperamonemii, jednakże trwające badania wskazują na jego użyteczność przy długotrwałym stosowaniu zarówno w kontroli poziomu amoniaku, jak również poprawy w zakresie rozwoju psychofizycznego pacjenta.

2.9. Informacje o interwencji ocenianej

Tabela 10. Podstawowe informacje w zakresie ocenianej interwencji

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Carbaglu® 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Substancja czynna	Kwas kargluminowy
Kod ATC, grupa terapeutyczna	kod ATC: A16AA05 Grupa farmakoterapeutyczna: aminokwasy i pochodne
Mechanizm działania	<p>Kwas kargluminowy jest zbliżony pod względem budowy do N-acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego.</p> <p>Wykazano in vitro, że kwas kargluminowy powoduje aktywację syntetazy karbamoilofosforanowej występującej w wątrobie. Pomimo, że syntetaza karbamoilofosforanowa wykazuje mniejsze powinowactwo do kwasu kargluminowego niż do N-acetyloglutaminianu, wykazano in vivo, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i u szczurów znacznie skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem. Te spostrzeżenia można wyjaśnić na podstawie następujących obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none">i) błona mitochondrialna jest bardziej przepuszczalna dla kwasu kargluminowego niż dla N-acetyloglutaminianu,ii) kwas kargluminowy jest bardziej odporny na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminocylazy obecnej w cytozolu

Informacje	Dane
Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Leczenie należy rozpocząć w momencie stwierdzenia hiperamonemii. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg, w razie potrzeby można zwiększyć do 250 mg/kg.</p> <p>Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby utrzymać prawidłowe stężenie amoniaku w osoczu.</p> <p>Lek Carbaglu® jest przeznaczony WYŁĄCZNIE do stosowania doustnego (połknięcie lub podanie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy z użyciem strzykawki, jeśli jest to konieczne).</p>
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	<p>Produkt leczniczy Carbaglu® jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, • hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, • hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową, • hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową.
Wnioskowane wskazanie	<p>Leczenie hiperamonemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spowodowanej kwasicą izowalerianową, • spowodowanej kwasicą metylomalonową, • spowodowanej kwasicą propionową.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej.
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p>Ciąża</p> <p>Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania kwasu kargluminowego w okresie ciąży.</p> <p>Badania na zwierzętach wykazały minimalny wpływ na rozwój płodu. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.</p> <p>Karmienie piersią</p> <p>Chociaż nie wiadomo czy kwas kargluminowy przenika do mleka matki, wykazano jego obecność w mleku samic szczura w okresie laktacji. Z tego względu w czasie zżywania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie noworodka piersią.</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji w tym zakresie.
Działania niepożądane	<p>Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: 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 $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p>Zaburzenia serca</p> <p>Niezbyt często: bradykardia</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> <p>Niezbyt często: biegunka, wymioty</p> <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</p> <p>Niezbyt często: gorączka</p> <p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</p> <p>Częstość nieznana: wysypka</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na substancje pomocnicze.</p> <p>W okresie zżywania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie noworodka piersią.</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Orphan Europe SARL</p> <p>Immeuble "Le Wilson"</p>

Informacje	Dane
	70, Avenue du Général de Gaulle F-92800 Puteaux Francja
Numer(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/02/246/001 (15 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) EU/1/02/246/002 (60 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) EU/1/02/246/003 (5 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 24 stycznia 2003 r Data przedłużenia pozwolenia: 20 maj 2008 r
Szczególne warunki dopuszczenia	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie
Status leku sierocego (TAK/NIE)	Tak*
Status refundacyjny w Polsce	Nierefundowany

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

2.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – kwas kargluminowy (produkt leczniczy Carbaglu®) we wskazaniu leczenie hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 4.11.2021 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [2], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [35], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [7], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [30], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [50], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [3], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [21], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [25], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [47] oraz PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [40].

Na chwilę obecną (stan na dzień 4.11.2021 roku) zidentyfikowano 3 dokumenty dotyczące rekomendacji finansowania ocenianej interwencji na stronach: polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), szkockiej *Scottish Medicines Consortium* (SMC) i francuskiej *Haute Autorité de Santé* (HAS). Ponadto na stronie *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) zidentyfikowano informację na temat wydania decyzji dotyczącej refundacji od 1 maja 2021 r. 6 produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich, w tym produktu leczniczego Carbaglu [41]. Obecnie te produkty lecznicze były finansowane dla pacjentów w ramach *the Named Patient Pharmaceutical Assessment* (NPPA). Umieszczenie ww. produktów leczniczych na liście refundacyjnej (*the Pharmaceutical Schedule*) poprawi dostęp pacjentów do leczenia oraz zredukuje obciążenia administracyjne klinicystów.

Tabela 11. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 4.11.2021 roku]

Organizacja	Kraj	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [43]	Polska	Pozytywna we wskazaniu: kwasica metylomalonowa	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz niezaspokojone potrzeby medyczne populacji docelowej, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: Acyduria metylomalonowa (ICD-10: E71.1). Należy mieć na uwadze stosunkowo niską jakość przytoczonych dowodów naukowych, aczkolwiek zarówno ekspert kliniczny jak i wytyczne wskazują na możliwość stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanym wskazaniu.
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [44]	Polska	Pozytywna we wskazaniu: kwasica propionowa	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz niezaspokojone potrzeby medyczne populacji docelowej, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: acyduria propionowa (ICD-10: E71.1). Należy mieć na uwadze stosunkowo niską jakość przytoczonych dowodów naukowych, aczkolwiek zarówno ekspert kliniczny jak i wytyczne wskazują na możliwość stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanym wskazaniu.
Scottish Medicines Consortium (SMC) [51]	Szkocja	Pozytywna we wskazaniu: hiperamonemia spowodowana kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową oraz kwasicą propionową	Dostępne dane kliniczne, (choć ograniczone), sugerują, że w sytuacjach zagrożenia życia, w których niezbędne jest szybkie rozpoczęcie leczenia, po zastosowaniu kwasu kargluminowego amoniak w osoczu jest szybko redukowany do nietoksycznych poziomów.
Haute Autorité de Santé (HAS) [22]	Francja	Pozytywna we wskazaniu: hiperamonemia spowodowana kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową oraz kwasicą propionową	Leczenie kwasem kargluminowym (Carbaglu) powinno być wprowadzone jako leczenie pierwszego rzutu w leczeniu początkowej ostrej fazy oraz następujących później stanach dekompensacji, jako strategia mająca na celu szybką i skuteczną normalizację poziomu amoniaku we krwi. Wnioskowana interwencja zapewnia istotną poprawę korzyści wynikających ze strategii leczenia.
Pharmacology and Therapeutics Advisory	Nowa Zelandia	Pozytywna we wskazaniu: ciężkie kwasice organiczne	Kwas kargluminowy (Carbaglu) stosowany w ostrym leczeniu szpitalnym hiperamonemii wynikającej z ciężkiej

Organizacja	Kraj	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Committee (PTAC) [41]			kwasicy organicznej jako alternatywa dla hemofiltracji.

Data wyszukiwania: 04.11.2021 r.

W stanie zagrożenia życia, jakim jest hiperamonemia, szybkie obniżenie poziomu amoniaku do nietoksycznego poziomu związane jest ze znacznym spadkiem ryzyka wystąpienia nieodwracalnych zmian neurologicznych. Rekomendacje zwracają uwagę na korzyść terapeutyczną dla pacjentów (szybkie obniżenie poziomu amoniaku we krwi) wynikającą z zastosowania preparatu Carbaglu jako pierwszej linii leczenia hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową. Wnioskowana interwencja zapewni istotną poprawę korzyści terapeutycznych. Ograniczona liczba danych (na które wskazuje AOTMiT i *Scottish Medicines Consortium*) wynika z faktu rzadkiego rozpowszechnienia tych chorób.

3. INTERWENCJE OPCJONALNE

3.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2,3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

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.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

3.2. Leczenie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej

Wytyczne praktyki klinicznej oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych, mogą także funkcjonować, jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub opinie ekspertów medycznych w danej dziedzinie i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w tych krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały.

Analizę wytycznych praktyki klinicznej w niniejszym opracowaniu wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe (ogólnoświatowe, europejskie). Ze względu na rzadkość występowania kwasic organicznych, dostępność wytycznych klinicznych z tego zakresu jest ograniczona.

Dostępne wytyczne zgodnie podkreślają konieczność szybkiego wdrożenia efektywnego leczenia, które obniży poziom amoniaku do nietoksycznego poziomu. Działanie takie jest niezbędne, aby zminimalizować ryzyko nieodwracalnych powikłań. Przy czym, niejednokrotnie jest to terapia złożona z kilku leków stosowanych jednocześnie. Hiperamonemia w przebiegu kwasic organicznych jest stanem zagrożenia życia, w związku z powyższym należy wykorzystać wszystkie dostępne opcje terapeutyczne. Po opanowaniu stanu ostrego czyli hiperamonemii, nieodzowne jest postępowanie długoterminowe. Podstawę stanowi dieta niskobiałkowa, suplementacja preparatami białkowymi o obniżonej zawartości aminokwasów rozgałęzionych i podawanie benzoesanusodu.

Nie odnaleziono żadnego oficjalnego dokumentu, który stanowiłby polskie wytyczne odnośnie leczenia hiperamonemii spowodowanej kwasicami: izowalerianową, metylomalonową i propionową.

W związku z tym, zapytano ekspertów klinicznych o wynikające z ich praktyki oraz doświadczenia zalecenia postępowania dla tych pacjentów.

U oparciu o dane pochodzące od ekspertów klinicznych ustalono, że aktualne postępowanie kliniczne obejmuje:

- w fazie ostrej (*acute episode*): hiperalimentację w oparciu o glukozę i lipidy, L-karnitynę, hydroksykobalaminę, biotynę, wymiatacz amoniaku: benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu, L-argininę, hemofiltrację, hemodializę oraz ograniczenie podaży białka;
- w postępowaniu długoterminowym (*chronic management*): dietę ograniczającą podaż białka naturalnego z podażą środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, L-karnitynę, argininę, antybiotyki (metronidazol), benzoesan sodu, hydroksykobalamina.

Tabela 12. Dawkowanie preparatów stosowanych w ramach leczenia stanów ostrych i w postępowaniu długoterminowym

Lek	Dawkowanie
Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego	W zależności od potrzeb dziecka
Glukoza iv	Zależnie od wieku [0-12 msc.: 8-10 mg/kg/min, 1-3 lata: 7-8 mg/kg/min, 4-6 lat: 6-7 mg/kg/min, 7-12 lat: 5-6 mg/kg/min, młodzież: 4-5 mg/kg/min, dorośli: 3-4
Lipidy	do 4g/kg
L-karnityna iv	100 mg/kg jako bolus, następnie utrzymywanie 100 mg/kg/dzień
Hydroksykobalamina iv/im	Do 1 mg/dzień
Biotyna iv/po	10-40 mg/dzień
Benzoesan sodu (do podawania iv w glukozie 10%)	250 mg/kg jako bolus w 90-120 min, następnie utrzymywanie dawki 250 mg/kg/dzień
Fenylomaślan sodu (do podawania iv w glukozie 10%)	250 mg/kg jako bolus w 90-120 min, następnie utrzymywanie dawki 250 mg/kg/dzień
Glicyna (tylko IVA)	200 mg/kg m.c.
L-arginina-HCl (do podawania iv w glukozie 10%) – tylko w stanach	250 mg/kg jako bolus w 90-120 min, następnie utrzymywanie dawki 250 mg/kg/dzień

3.3. Wybór komparatora i informacje o interwencji opcjonalnej

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. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [2].

Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest z trudnością w wykazaniu aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu. Problem stanowi również brak badań porównawczych oraz niewielka ilość doniesień naukowych, wynikające z trudności w przeprowadzeniu miarodajnych badań naukowych w małych populacjach.

Na dzień dzisiejszy nie ma w Polsce (poza preparatem Carbaglu) innego leku zarejestrowanego we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową i kwasicą

propionową. Po konsultacjach z ekspertami klinicznymi ustalono, iż postępowaniem stosowanym u pacjentów z kwasicami organicznymi w Polsce jest stosowanie tzw. najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*), czyli postępowania, których celem jest zredukowanie poziomu amoniaku do bezpiecznego poziomu i zabezpieczenie prawidłowego rozwoju psychoruchowego pacjentów.

Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania klinicznego ustalone z ekspertami klinicznymi oraz brak w warunkach polskich innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu hiperamonemii w przebiegu kwasicy propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej, uznano, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji w tym przypadku jest najlepsza terapia podtrzymująca (BSC).

3.4. Wybór komparatora – podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono informacje zbiorcze dotyczące uzasadnienia wyboru interwencji alternatywnej.

Tabela 13. Podsumowanie wyboru komparatora

Wytypowany komparator	Wytyczne kliniczne polskie	Wytyczne kliniczne zagraniczne	Rejestracja URPL lub EMA	Aktualna praktyka	Refundacja w Polsce	Czy uwzględnić, jako komparator?
Najlepsza terapia podtrzymująca (BSC)	-	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak

3.5. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. *unmet need*)

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 kwasicy organicznych opanowanie stanu ostrego nie stanowi końca leczenia. W związku ze specyfiką wrodzonej choroby metabolicznej, pacjenci ci 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. „jatrogenne głodzenie”. Chorzy z założeniem nie otrzymują takiej ilości białka, która zabezpiecza normalny rozwój fizyczny i psychiczny. Dodatkowo usuwanie amoniaku poprzez zastosowanie tzw. *ammonia scavengers* (benzoesan sodu, fenylomaślan 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 na listę leków refundowanych 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 szczególnej i niewielkiej populacji.

4. WYNIKI ZDROWOTNE

4.1. Punkty końcowe

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W oparciu o przegląd dostępnej literatury dokonano wyboru następujących punktów końcowych, posiadających znaczenie kliniczne:

Punkty końcowe z zakresu efektywności klinicznej:

- 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).

Punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:

- 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;
- Parametry życiowe oraz wyniki badań laboratoryjnych;
- Stosowanie leków towarzyszących.

5. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Carbaglu®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

6. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Carbaglu®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja	Hiperamonemia spowodowana kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową.
Interwencja	Produkt leczniczy Carbaglu® (kwas kargluminowy) w postaci tabletek 200 mg, podawany doustnie, poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub rurkę gastrostomijną.
Komparatory	Najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. <i>best supportive care</i>)
Punkty końcowe	<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 niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; • Parametry życiowe oraz wyniki badań laboratoryjnych; • Stosowanie leków towarzyszących.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwotne badania z randomizacją (RCT); • Badania porównawcze bez randomizacji; • Badania obserwacyjne (retrospektywne/prospektywne); • Przeglądy serii przypadków o ile nie są dostępne badania z wyższego poziomu wiarygodności.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych. • Badania opublikowane i nieopublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników)

7. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Biorąc po uwagę informacje przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Carbaglu®, tj. wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania terapeutycznego, opinię ekspertów klinicznych, dostępne dowody naukowe, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, w ramach analizy efektywności klinicznej dla leku Carbaglu® zostanie przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii kwasem kargluminowym w porównaniu z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC, ang. *best supportive care*) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie będzie zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (Rozdział 8).

Leczenie kwasem kargluminowym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej ma być realizowane w ramach programu lekowego [39]. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale ekspertów klinicznych, podczas *Advisory Board*.

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r., jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Carbaglu® (kwas kargluminowy) w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności terapii kwasem kargluminowym względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów wybranych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.

Wybór techniki analitycznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną, a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy

użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii produktem leczniczym Carbaglu® (kwas kargluminowy) w populacji zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Carbaglu® (kwas kargluminowy) w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w minimum 2-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Carbaglu® „Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)“.

W scenariuszu nowym analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem Carbaglu® zostanie objęte refundacją zgodnie z wnioskowanymi warunkami tj. będzie finansowane ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego.

8. PROJEKT PROGRAMU LEKOWEGO

W poniższej tabeli przedstawiono opis projektu programu lekowego umożliwiającego leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej.

Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: proprionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji pacjentów do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Hiperamonemia w przebiegu acydurii propionowej, metylomalonowej oraz izowalerianowej, zdiagnozowana na podstawie analizy profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS i profilu acylokarnityny w suchej kropli krwi metodą tandem MS/MS.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia:</p> <p>1) wystąpienie nadwrażliwości (alergii) na kwas kargluminowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku Carbaglu;</p> <p>2) stwierdzenie braku skuteczności leczenia - weryfikacji skuteczności leczenia dokonuje, co 6 miesięcy Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich,</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1 Leczenie należy rozpocząć w momencie stwierdzenia hiperamonemii u pacjentów z kwasicą organiczną. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg, w razie potrzeby do 250 mg/kg.</p> <p>Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby utrzymać prawidłowe stężenie amoniaku w osoczu.</p> <p>Leczenie kwasem kargluminowym należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu chorób metabolicznych.</p> <p>Zaleca się dzielenie całkowitej dobowej dawki leku na dwie do czterech dawek, podawanych przed posiłkami lub karmieniem dziecka. Dzielenie tabletek na pół umożliwia w większości przypadków uzyskanie wymaganego dawkowania. Niekiedy użycie ćwiartki tabletki może pomóc w uzyskaniu dawkowania zalecanego przez lekarza.</p> <p>Do tabletek należy dodać co najmniej 5-10 ml wody, do powstania zawiesiny i połączyć natychmiast lub podać szybko</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> Oznaczenie parametrów biochemicznych: poziom amoniaku; Ilościowe oznaczenie poziomu aminokwasów (glutamina, izoleucyna, leucyna, walina, glicyna, metionina, treonina) w osoczu/surowicy; Oznaczenie poziomu ketonów w moczu; Morfologia z rozmazem; Gazometria krwi; Profil kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS; Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi; Wzrost (masa, długość/wysokość, BMI); Aktywność enzymów wątrobowych: ALAT; Ciepłota ciała; Ciepłota ciała; Badanie przedmiotowe; EKG; Konsultacja neurologiczna; Konsultacja dietetyczna; Konsultacja psychologiczna. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 Co najmniej raz na 180 dni:</p> <ol style="list-style-type: none"> Poziom amoniaku w osoczu; Gazometria krwi; Ilościowe oznaczenie poziomu aminokwasów (glutamina, izoleucyna, leucyna, walina, glicyna, metionina, treonina) w osoczu/surowicy;

<p>na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii;</p> <p>3) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>4) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu.</p>	<p>strzykawką przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.</p>	<p>4) Morfologia z rozmazem;</p> <p>5) Wzrost (masa, długość/wysokość, BMI);</p> <p>6) Badanie przedmiotowe</p> <p>7) Aktywność enzymów wątrobowych – ALAT;</p> <p>8) Oznaczenie wolnej karnityny w osoczu;</p> <p>9) EKG;</p> <p>10) Konsultacja psychologiczna;</p> <p>11) Konsultacja dietetyczna;</p> <p>12) Konsultacja neurologiczna;</p> <p>13) Badanie EEG, MRI OUN (w uzasadnionych przypadkach).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	--

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. AOTMT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>
3. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/> [data dostępu: 4.11.2021]
4. Baumgartner MR., Hörster F., Dionisi-Vici C. et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:130.
5. BIL (Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami): <http://www.bil.aptek.pl> [data dostępu: 2.11.2021]
6. British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG): https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-PA-v4_887167_09092016.pdf, https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-MMA-v4_141428_09092016.pdf, https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-IVA-v4_101727_09092016.pdf, https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_MMA-rev_2015_808601_09012016.pdf, https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_PA-rev_2015_672411_09012016.pdf [data dostępu: 4.11.2021]
7. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/> [data dostępu: 4.11.2021]
8. Caterino M., Chandler RJ., Sloan JL. et al. The proteome of methylmalonic acidemia (MMA): elucidation of altered pathways in patient livers. *Mol Biosyst.* 2016 Feb; 12(2): 566–574.
9. Chakrapani A., Sivakumar P., McKiernan PJ. Metabolic stroke in methylmalonic acidemia five years after liver transplantation. *J Pediatr* 140: 261–263.
10. Chapman KA., Gropman AL., MacLeod E. et al. Acute management of propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism* 105 (2012) 16–25.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Carbaglu®. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/carbaglu-epar-product-information_en.pdf
12. Couce ML., Aldamiz-Echevarria L., Bueno MA. et al. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. *Journal of Human Genetics* (2017) 62, 355–360.
13. Daly A., Evans S., Gerrard A. et al. The Nutritional Intake of Patients with Organic Acidaemias on Enteral Tube Feeding: Can We Do Better? *JIMD Rep.* 2016; 28: 29–39.
14. Deodato F., Boenzi S., Santorelli FM. et al. Methylmalonic and propionic aciduria. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 142C:104–112 (2006).
15. Dionisi-Vici C., Deodato F., Roschinger W. et al. Classical organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effect of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* (2006) 29:383–389.
16. European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD): <https://www.eimd-registry.org> [data dostępu: 2.11.2021]
17. Fraser J., Venditti CP. Methylmalonic and Propionic Acidemias: Clinical Management Update. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Dec; 28(6): 682–693.
18. Grünert SC., Wendel U., Lindner M. et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:9.
19. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr* 2011;170:21–34.
20. Häberle J., Chakrapani A., Ah Mew N. et al. Hyperammonaemia in classic organic acidurias: a review of the literature and two case histories. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:219.
21. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr> [data dostępu: 4.11.2021]
22. HAS: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/carbaglu_en_ct12638_val.pdf [data dostępu: 4.11.2021]
23. Heringer J., Valayannopoulos V., Lund AM. et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *Journal of inherited metabolic disease.* 2016;39(3):341–53.
24. <https://www.orpha.net> [data dostępu: 2.11.2021]
25. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/> [data dostępu: 4.11.2021]
26. Leonard JV., Walter JH., McKiernan PJ. (2001). The management of organic acidurias: the role of transplantation. *J Inher Metab Dis* 24: 309–311.

27. Manoli I., Sloan JL., Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. Gene Reviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>.
28. Martinez Alvarez L, Jameson E, Parry NR. Et al. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia and propionic acidemia. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:98–104.
29. Martin-Hernandez E, Lee PJ., Micciche A. et al. Long-term needs of adult patients with organic acidemias: outcome and prognostic factors. *J Inherit Metab Dis* (2009) 32:523–533.
30. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/> [data dostępu: 4.11.2021]
31. Nyhan WL., Gargus JJ., Boyle K. et al. Progressive neurologic disability in methylmalonic acidemia despite transplantation of the liver. *Eur J Pediatr.* 2002;161:377–9.
32. [REDACTED]
33. Ogier de Baulny H., Benoist JF., Rigal O. et al. Methylmalonic and propionic acidemias: Management and outcome. *J. Inherit. Metab. Dis.* 28 (2005) 415–423.
34. Pascarella A., Rosa M., Della Casa R. et al. Isovaleric Acidemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(5-6):399.
35. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au> [data dostępu: 4.11.2021]
36. Pena L., Burton BK. Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:1641–6.
37. Pena L., Franks J., Chapman KA. Natural history of propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism* 105 (2012) 5–9.
38. Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015–2018. Program Polityki Zdrowotnej Ministra Zdrowia.
39. Projekt program lekowego Leczenie acydurii organicznych: izowalerianowa, metylomalonowa i proprionowa (ICD-10 E71.1) – dostarczony przez Wnioskodawcę
40. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> [data dostępu: 4.11.2021]
41. PTAC: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-2021-04-12-metabolic-disorders/> [data dostępu: 4.11.2021]
42. Raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych Nr: OT.4311.18.2018. L– Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.
43. Rekomendacja Prezesa AOTMET w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Carbaglu we wskazaniu acyduria metylomalonowa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (grudzień 2018 r.): https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/206/REK/Rdtl_50_2018_TN.pdf [data dostępu: 4.11.2021]
44. Rekomendacja Prezesa AOTMET w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Carbaglu we wskazaniu acyduria propionowa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (grudzień 2018 r.): https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/207/REK/Rdtl_49_2018_TN.pdf [data dostępu: 4.11.2021]
45. Romano S., Valayannopoulos V., Touzi G. et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr.* 2010;156:128–34.
46. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.
47. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/> [data dostępu: 4.11.2021]
48. Schreiber J., Chapman KA., Summar ML. et al. Neurologic considerations in propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism* 105 (2012) 10–15.
49. Shchelochkov OA., Carrillo N., Venditti C. Propionic Acidemia. Gene Reviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>
50. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [data dostępu: 4.11.2021]

51. SMC, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1432/carglumic_acid_carbaglu_final_september_2013_website_e.pdf [data dostępu: 4.11.2021]
52. Splinter K., Niemi AK., Cox R. et al. Impaired Health-Related Quality of Life in Children and Families Affected by Methylmalonic Acidemia. *J Genet Counsel.* Published Online: 14 December 2015.
53. Sutton VR., Chapman KA., Gropman AL. et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic academia. *Molecular Genetics and Metabolism* 105 (2012) 26–33.
54. Touati G., Valayannopoulos V., Mention K. et al. Methylmalonic and propionic acidurias: management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:288–98.
55. 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.).
56. Vockley J., Ensenauer R. Isovaleric Acidemia: New Aspects of Genetic and Phenotypic Heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006 May 15; 142C(2): 95–103.
57. Wang J., Li E., Wang L. et al. Genetic analysis of four cases of methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(8): 9337–9341.
58. Yannicelli S. Nutrition therapy of organic acidemias with amino acid-based formulas: Emphasis on methylmalonic and propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis* (2006) 29:281–287.
59. Zwickler T., Lindner M., Aydin Hl. et al. Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inherit Metab Dis* (2008) 31:361–367. fobwiesz

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Prawidłowe stężenia amoniaku w osoczu [19].....	7
Tabela 2. . Podsumowanie wytycznych dot. diagnostyki kwasic organicznych [38].....	11
Tabela 3. Podsumowanie różnic w parametrach diagnostycznych kwasic organicznych (PA i MMA) i zaburzeń cyklu mocznikowego [20].....	11
Tabela 4. Prezentacja objawów klinicznych w postaci ostrej i przewlekłej kwasicy propionowej i metylomalonowej [4]	13
Tabela 5. Częstość występowania objawów obserwowanych w MMA/PA [4]	15
Tabela 6. Liczebność polskiej populacji w opinii eksperta klinicznego prof. J. Książyka [54]	18
Tabela 7. Liczba noworodków, u których w latach 2015-2017 w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015-2018” stwierdzono wystąpienie rzadkich wad metabolicznych i wezwano do dalszej diagnostyki lub leczenia zapobiegawczego [54].....	18
Tabela 8. Bezpieczne poziomy spożycia białka i energii dla różnych grup wiekowych FAO/WHO/UNU 2007	20
Tabela 9. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia hiperamonemii spowodowanej kwasicami: izowalerianową, metylomalonową, propionową.....	21
Tabela 10. Podstawowe informacje w zakresie ocenianej interwencji.....	36
Tabela 11. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 4.11.2021 roku].....	39
Tabela 12. Dawkowanie preparatów stosowanych w ramach leczenia stanów ostrych i w postępowaniu długoterminowym	42
Tabela 13. Podsumowanie wyboru komparatora.....	43
Tabela 14. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	47

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Metaboliczna współzależność MMA i PA	9
Rysunek 2. Wtórna hiperamonemia w kwasicach organicznych	10