

Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2021

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Immedica Pharma. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Dariusz Łucka MD, MSc
Country Manager Poland

Immedica Pharma Polska Sp. z o.o.
Towarowa 28,
00-839 Warszawa
tel: +48 512 99 88 30
www.immedica.com

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.1.1 Etiologia i patogenezę	11
2.1.2 Rozpoznanie.....	12
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	16
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	18
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	19
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
2.1.7 Podsumowanie	26
2.2 Wybór populacji docelowej.....	28
3 Interwencja - fenylomaślan glicerolu (Ravicti®)	29
3.1 Charakterystyka interwencji	29
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	30
3.1.2 Mechanizm działania	30
3.1.3 Zarejestrowane wskazania	30
3.1.4 Dawkowanie i sposób podania	31
3.1.5 Przeciwwskazania	35
3.1.6 Przedawkowanie.....	36
3.1.7 Działania niepożądane	36
3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii	39
3.1.9 Kompetencje personelu	39
3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	39
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach.....	40
3.2.1 Warunki refundacji fenylomaślanu glicerolu.....	40
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla fenylomaślanu glicerolu	41
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	42
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	44
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	49
4 Komparator	50
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora.....	50
4.2 Charakterystyka komparatora	52
4.2.1 Mechanizm działania.....	52
4.2.2 Dawkowanie.....	53

4.2.3	Przeciwwskazania	53
4.2.4	Przedawkowania.....	53
4.2.5	Działania niepożądane	54
5	Efekty zdrowotne.....	56
6	Rodzaj i jakość dowodów	58
7	Podsumowanie	59
8	Aneks.....	60
8.1	Program lekowy.....	60
	Spis rycin	62
	Spis tabel	63
	Piśmiennictwo	64

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARG	arginaza
ASL	liaza argininobursztynianowa (ang. <i>argininosuccinate lyase</i>)
ASS	syntetaza argininobursztynianowa (ang. <i>arginosuccinic acid synthetase</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. <i>area under curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
b.d.	brak danych
BIMDG	<i>British Inherited Metabolic Diseases Group</i>
BUN	azot mocznika (ang. <i>blood urea nitrogen</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEN	procedura scentralizowana (ang. <i>centralized procedure</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CITR	cytrulinemia typu II (ang. <i>citrullinemia type II</i>)
CPS I	syntetaza karbamoilofosforanowa I (ang. <i>carbamoyl phosphate synthetase</i>)
EAA	grupa aminokwasów, które zostały uznane za niezbędne do życia (ang. <i>Essential Amino Acids</i>)
EIMD	European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GPB	fenylomaślan glicerolu (ang. <i>glycerol phenylbutyrate</i>)
HACs	przełomy hiperamonemiczne (ang. <i>hyperammonemic crises</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HHH	translokaza ornitynowa (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemiahomocytrulinemia)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
IV	dożylnie (łac. <i>in venam</i>)
n.d.	nie dotyczy
n/a	nie adekwatne
NAGS	syntaza N-acetyloglutaminianowa (ang. <i>N-acetylglutamate synthase</i>)
NaPBA	fenylomaślan sodu (ang. <i>sodium phenylbutyrate</i>)
NCIMD	<i>National Centre for Inherited Metabolic Disorders</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NECMP	Konsorcjum ds. Programów Metabolicznych w Nowej Anglii (ang. <i>New England Consortium of Metabolic Programs</i>)
NHS	Narodowa Służba Zdrowia (ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NORD	Krajowa Organizacja Chorób Rzadkich (ang. <i>National Organization for Rare Disorders</i>)
ORNT1	translokaza ornitynowa

OTC	karbamoilotransferaza ornitynowa (ang. <i>ornithine transcarbamylase</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAA	kwas fenyllooctowy (ang. <i>phenylacetic acid</i>)
PAGN	fenyloacetyloglutamina (ang. <i>phenylacetylglutamine</i>)
PBA	kwas fenylomaślowy (ang. <i>phenylbutyric acid</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>The Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TNAUC	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu znormalizowane czasem (ang. <i>time-normalized Area Under the Curve</i>)
UCD	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorder</i>)
UCDC	Konsorcjum ds. Zaburzeń Cyklu Mocznikowego (ang. <i>Urea Cycle Disorders Consortium</i>)
UCDs	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorders</i>)
UHL	Szpital Uniwersytecki w Leicester (ang. <i>University Hospitals of Leicester</i>)
U-PAGN	fenyloacetyloglutamina wydalana z moczem (ang. <i>urinary-phenylacetylglutamine</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZIN	<i>Zorginstituut Nederland</i>

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®) w leczeniu wspomagającym zaburzeń cyklu mocznikowego.

Zaburzenia cyklu mocznikowego (UCDs, ang. *urea cycle disorders*) należą do wrodzonych schorzeń metabolicznych związanych z deficytami enzymów lub transporterów niezbędnych do syntezy mocznika z amoniaku. Przy tego rodzaju zaburzeniach organizm nie jest w stanie wytwarzać wystarczającej ilości enzymów wątrobowych, które potrzebne są do usuwania nadmiaru azotu. Zaburzenia cyklu mocznikowego obejmują niedobory jednego z następujących sześciu enzymów lub dwóch transporterów: liazy argininobursztynianowej (ASL), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), syntetazy karbamoilofosforanu (CPD1), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), arginazy 1 (ARG1), syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS), translokazy ornitynowej (ORNT1) lub transportera cytryn. Brak tych enzymów lub transporterów powoduje nagromadzenie się amoniaku w toksycznym stężeniu we krwi i mózgu pacjentów. Stan ten prowadzi do hiperamonemii, która stanowi poważne zagrożenie zdrowia i życia pacjenta - może wywołać szereg nieswoistych objawów tj. zaburzenia świadomości, niepełnosprawność intelektualną czy obrzęk mózgu, a także doprowadzić do śpiączki i zgonu.

Objawy UCDs mogą ujawniać się w różnym wieku - od okresu noworodkowego (25% przypadków) do dorosłości w zależności od ilości prawidłowo funkcjonującego enzymu (tzw. aktywności resztkowej). Przebieg choroby jest tym łagodniejszy im później dojdzie do pojawienia się objawów choroby. Pomimo włączonej terapii pacjenci ze znaczną dysfunkcją cyklu mocznikowego umierają w pierwszych tygodniach życia (50% przypadków). Dzieci, które przeżyły okres noworodkowy w większości rozwijają się z opóźnieniem. Na rokowanie wpływ ma przede wszystkim czas wdrożenia właściwego leczenia od momentu wystąpienia hiperamonemii. Źle rokują: śpiączka hiperamonemiczna trwająca ≥ 3 dob, stężenie amoniaku ≥ 1000 $\mu\text{mol/l}$ i obrzęk mózgu.

Zaburzenia cyklu mocznikowego to jedna z najczęściej występujących wrodzonych wad metabolizmu, których rozpowszechnienie wynosi około 1 na 35 tys. żywych urodzeń. Rzeczywista zapadalność jest trudna do oszacowania ze względu na dużą liczbę niezdiagnozowanych pacjentów, szczególnie tych z częściowym niedoborem enzymów oraz dotyczących dzieci, które zmarły bez ostatecznie postawionej diagnozy. W Stanach Zjednoczonych co roku rozpoznaje się około 113 nowych przypadków. Przy założeniu tej samej zapadalności, szacuje się iż co roku pojawia się średnio 149 nowych przypadków w krajach europejskich. Spośród wszystkich przypadków niedoboru enzymów powodujących zaburzenia cyklu mocznikowego najczęściej występuje deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), stanowiąc dwie trzecie populacji chorych. Odpowiednio jedną piątą i jedną dziesiątą chorych stanowią pacjenci z deficytem syntetazy argininobursztynianowej (ASS) oraz liazy argininobursztynianowej (ASL).

Głównym celem leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego jest: utrzymanie poziomu amoniaku we krwi na bezpiecznym poziomie, normalizacja stężenia aminokwasów w osoczu oraz zapobieganie uszkodzeniom mózgu podczas epizodu hiperamonemii. Celem długotrwałej terapii UCD jest utrzymanie stabilnej kontroli metabolicznej, eliminacja przewlekłych powikłań oraz osiągnięcie normalnego rozwoju. Podstawowe postępowanie medyczne obejmuje ograniczenie spożycia białek (zmniejszenie przyjmowanego azotu) oraz farmakoterapię.

Rozpoznanie hiperamonemii obliguje do natychmiastowego wdrożenia leczenia, nawet bez ostatecznie postawionej diagnozy. W fazie ostrej hiperamonemii (stan nagły) podstawę leczenia stanowią: przerwanie podaży białka, włączenie 10-procentowego roztworu glukozy podawanego dożylnie, wprowadzenie pierwszoliniowej interwencji farmakologicznej (w przypadku pacjentów niezdiagnozowanych: L-argininy, tzw. wymiataczy azotu, kwasu kargluminowego, karnityny, biotyny i witaminy B12 oraz L-argininy, L-cytruliny, beznoesanu sodu lub/i fenylomaślanu sodu/fenyllooctanu sodu w przypadku pacjentów z postawioną diagnozą), a także wprowadzenie eliminacji pozaustrojowej amoniaku (hemodiafiltracja). Leczenie przewlekłe zaburzeń cyklu mocznikowego opiera się głównie na zastosowaniu odpowiedniej diety ograniczającej spożycie białek, przyjmowaniu tzw. wymiataczy amoniaku - benzoesanu sodu, fenylomaślanu sodu, fenylomaślanu glicerolu lub

fenylooctanu sodu, suplementacji aminokwasami, witaminami i minerałami, przyjmowaniu kwasu kargluminowego w przypadku deficytu NAGS oraz u niektórych pacjentów przeszczepu wątroby.

Wszystkie zidentyfikowane wytyczne kliniczne zgodnie zalecają stosowanie tzw. wymiataczy azotu, w większości zarówno w przewlekłej jak i ostrej hiperamonemii. Według najnowszych wytycznych europejskich z 2019 roku jako jedna z opcji terapeutycznych w przewlekłym leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego zalecane jest stosowanie wnioskowanego fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®).

Pozytywną rekomendację refundacyjną preparatu Ravicti® ze strony agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia uzyskano w Szkocji, Walii, Niderlandach oraz Kanadzie u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem: syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL), arginazy I (ARG) oraz niedoborem translokazy ornitynowej (zespół hiperamonemia-hiperornitynemii homocytrulinemia (HHH)), których nie można leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. obecnie nie ma żadnych substancji finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego.

Wnioskuje się o dostępność terapii fenylomaślanem glicerolu (Ravicti®) w leczeniu wspomagającym pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL), arginazy (ARG) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia [HHH]), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów, w ramach programu lekowego.

Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) jest produktem leczniczym wiążącym azot. Hydrolizowany przez lipazy trzustkowe, a następnie przekształcany poprzez beta-utlenianie do kwasu fenylooctowego sprzęgany jest z glutaminą (poprzez acetylację w wątrobie i nerkach), tworząc fenyloacetyloglutaminę, która wydalana jest przez nerki. Fenyloacetyloglutamina stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu.

Jako technologię opcjonalną dla fenylomaślanu glicerolu przyjęto fenylomaślan sodu - jedyny zarejestrowany w Polsce preparat, którego wskazanie częściowo pokrywa się ze wskazaniem omawianej interwencji (dotyczy to niedoboru 3 z 6 enzymów dla fenylomaślanu glicerolu).

Porównanie preparatu Ravicti® z fenylomaślanem sodu przeprowadzono na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Ravicti® przedstawiono w oparciu o randomizowane badanie kliniczne, otwarte badania kliniczne bez randomizacji oraz badania jednoramienne.

Terapia fenylomaślanem glicerolu wraz z odpowiednio zastosowaną dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka) zwiększyłaby szanse pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego na utrzymanie stabilnej kontroli metabolicznej, eliminację przewlekłych powikłań oraz osiągnięcie normalnego rozwoju.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania fenylomaślanu glicerolu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zaburzenia cyklu mocznikowego (UCDs, ang. *urea cycle disorders*) należą do wrodzonych schorzeń metabolicznych związanych z deficytami enzymów lub transporterów niezbędnych do syntezy mocznika z amoniaku. Przy tego rodzaju zaburzeniach organizm nie jest w stanie wytwarzać wystarczającej ilości enzymów wątrobowych, które potrzebne są do usuwania nadmiaru azotu (Dobrzańska 2020, Summar 2018).

Schemat cyklu mocznikowego, podczas którego amoniak ulega przemianie w mocznik i dalej wydalany jest z organizmu, przedstawiono na Ryc. 1. Proces ten stale zachodzi w wątrobie.

Zaburzenia cyklu mocznikowego obejmują niedobory jednego z następujących sześciu enzymów lub dwóch transporterów:

- liazy argininobursztynianowej (ASL),
- syntetazy argininobursztynianowej (ASS),
- syntetazy karbamoilofosforanu (CPD1),
- karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC),
- arginazy 1 (ARG1),
- syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS),
- translokazy ornitynowej (ORNT1),
- transportera cytryn (Stone 2019).

Brak tych enzymów lub transporterów powoduje nagromadzenie się amoniaku w toksycznym stężeniu we krwi i mózgu pacjentów. Stan ten prowadzi do hiperamonemii, która stanowi poważne zagrożenie zdrowia i życia pacjenta - może wywołać szereg nieswoistych objawów tj. zaburzenia świadomości, niepełnosprawność intelektualną czy obrzęk mózgu, a także doprowadzić do śpiączki i zgonu (Dobrzańska 2020). Hiperamonemia definiowana jest jako stężenie amoniaku w osoczu $\geq 50 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 150 \mu\text{mol/l}$ i $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ odpowiednio u noworodków i niemowląt) (Dobrzańska 2020, NECMP 2013, Stone 2019).

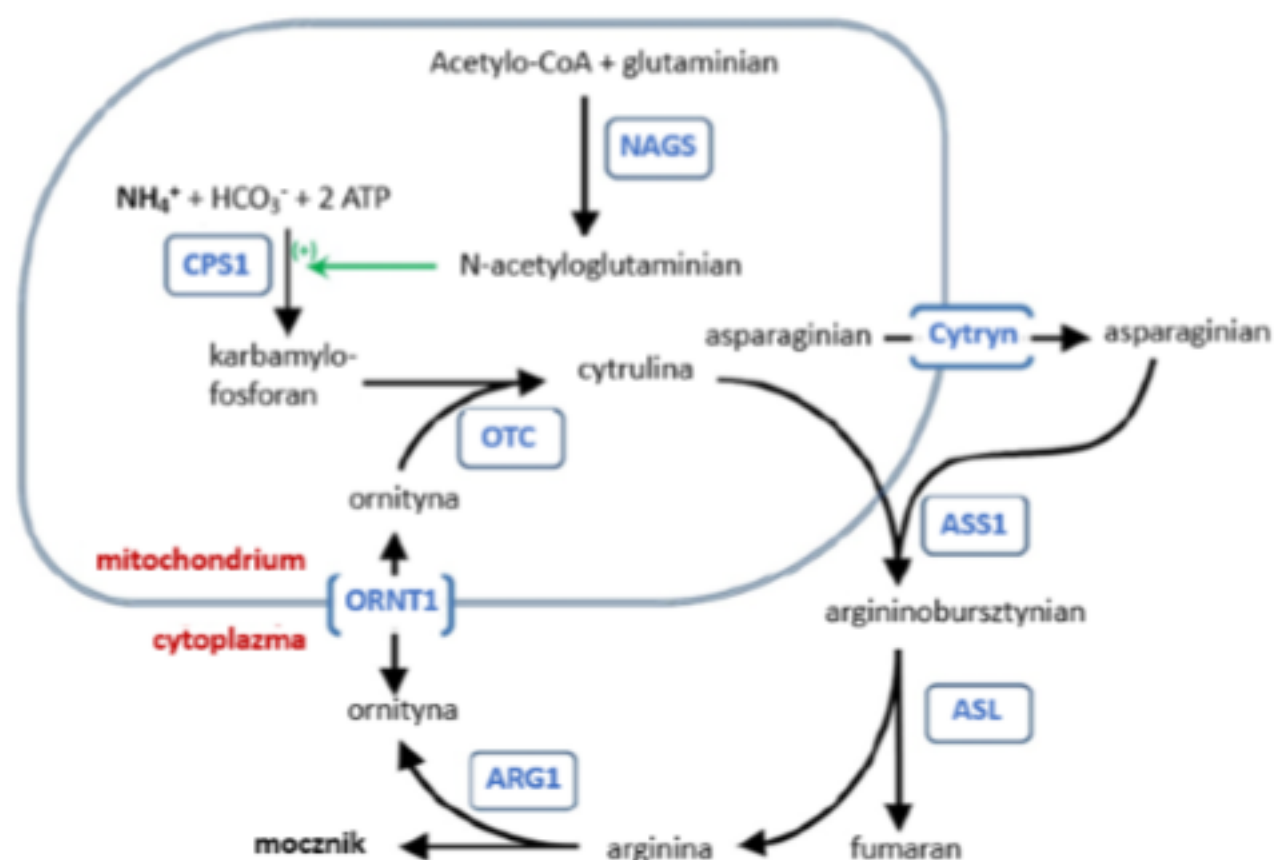
Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 wśród zaburzeń przemian cyklu mocznikowego (E72.2) wyróżnia się następujące jednostki chorobowe:

- argininemia,
- acyduria argininobursztynianowa,
- cytrulinemia,
- hiperamonemia (MSKCiPZ 2008).

Według najnowszych danych z deficytem wyżej wspomnianych sześciu enzymów i dwóch transporterów cyklu mocznikowego związanych jest osiem jednostek chorobowych (Dobrzańska 2020, Summar 2018). Zestawienie jednostek chorobowych wraz z odpowiadającym im niedoborem enzymu lub transportera cyklu mocznikowego przedstawiono w Tab. 1.

Spośród wszystkich przypadków niedoboru enzymów i transporterów powodujących zaburzenia cyklu mocznikowego najczęściej występuje deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), stanowiąc dwie trzecie populacji chorych. Odpowiednio jedną piątą i jedną dziesiątą chorych stanowią pacjenci z deficytem syntetazy argininobursztynianowej (ASS) oraz liazy argininobursztynianowej (ASL) (MNGHA 2014).

Ryc. 1. Cykl mocznikowy (Summar 2018, zmodyfikowane).



NAGS – syntaza N-acetyloglutaminianowa
 CPS1 - syntetaza karbamoilofosforanowa
 OTC - karbamoilotransferaza ornitynowa
 ASS1 – syntetaza argininobursztynianowa
 ASL – liaza argininobursztynianowa
 ARG1 – arginaza
 ORNT1 - translokaza ornitynowa (antyporter cytrulina/ornityna)

Tab. 1. Jednostki chorobowe związane z deficytem enzymów i transporterów w cyklu mocznikowym (Dobrzańska 2020, Summar 2018).

Niedobór enzymu/transportera cyklu mocznikowego		Jednostka chorobowa
Pełna nazwa	Akronim	
Liaza argininobursztynianowa	ASL	Kwasica argininobursztynianowa
Syntetaza argininobursztynianowa	ASS1	Cytrulinemia typu I
Syntetaza karbamoilofosforanu	CPS1	Niedobór syntetazy karbamoilofosforanu
Karbamoilotransferaza ornitynowa	OTC	Hiperamonemia typu II, hiperornitynemia, homocytrulinuria
Arginaza	ARG1	Hiperargininemia
Translokaza ornitynowa (antyporter cytrulina/ornityna)	ORNT1	Zespół HHH - zespół hiperornitynemia-hiperamonemia-homocytrulinuria
Syntaza N-acetyloglutaminianowa	NAGS	Deficyt aktywatora CPS1
Transporter cytryn	Cytryn	Cytrulinemia typu II

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Zaburzenia cyklu mocznikowego to choroby genetyczne, dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Wyjątek stanowi deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), dziedziczony jako choroba sprzężona z płcią. Zaburzenie przekazywane jest wraz z chromosomem X (płeć żeńska posiada dwa (XX), męska jeden (XY)). U mężczyzn przebieg choroby jest cięższy ze względu na brak kompensacji wadliwego chromosomu X przez prawidłowy chromosom X (EIMD).

Z deficytem sześciu enzymów (liazy argininobursztynianowej, syntetazy argininobursztynianowej, syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, arginazy I, syntazy N-acetyloglutaminianowej) i dwóch transporterów (antyportera cytruliny/ornityny, transportera cytryn) cyklu mocznikowego związanych jest osiem jednostek chorobowych, odpowiednio:

- kwasica argininobursztynianowa,
- cytrulinemia typu I,
- niedobór syntetazy karbamoilofosforanu,
- hiperamonemia typu II, hiperornitynemia, homocytrulinuria,
- hiperargininemia,
- deficyt aktywatora CPS1,
- zespół HHH - zespół hiperornitynemia-hiperamonemia-homocytrulinuria,
- cytrulinemia typu II (Dobrzańska 2020, Summar 2018).

Najpoważniejszą konsekwencją wyżej wymienionych jednostek chorobowych jest hiperamonemia, która prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a także do śpiączki i zgonu (Dobrzańska 2020). Toksyczność amoniaku w większym stopniu wpływa na mózg rozwijający się niż mózg osoby dorosłej. Jednakże to mózg osoby dorosłej jest bardziej podatny na obrzęk mózgu (Summar 2018). Działanie amoniaku na ośrodkowy układ nerwowy charakteryzuje wielokierunkowość:

- hamuje fosforylacje oksydacyjne w mitochondriach;
- prowadzi do zaburzeń neurotransmiterów;
- prowadzi do zaburzeń równowagi jonowej;
- zakłóca transport metabolitów;
- wpływa na nieprawidłowy przepływ krwi przez naczynia OUN;
- prowadzi do niedoboru argininy;
- prowadzi do nadmiernej syntezy glutaminy (substancji osmotycznie czynnej), powodującej obrzęk astrocytów, a w konsekwencji obrzęk mózgu (Braissant 2010, Dobrzańska 2020).

W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, iż przewlekła hiperamonemia wpływa na hamowanie wzrostu aksonów i dendrytów oraz zaburza szlaki przekazywania sy-

gnatów. Taki mechanizm działania amoniaku pozwala tłumaczyć upośledzenie funkcji poznawczych, trudności behawioralne oraz padaczkę, obserwowane u starszych pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, nawet przy braku ostrej hiperamonemii (Summar 2018).

Ze względu na etiologię wyróżnia się 2 typy hiperamonemii:

- pierwotną, która odnosi się do wrodzonych wad deficytów enzymów uczestniczących w cyklu kwasu mocznikowego (obejmuje niedobór: ASL, ASS, CPS1, OTC i ARG1),
- wtórną, która może być spowodowana zaburzeniami wątroby i dróg żółciowych (zakażenie wirusem opryszki pospolitej, naczyniowe obejście (*bypass*) wątroby, artrezyja dróg żółciowych, ostra niewydolność wątroby), stosowaniem niektórych leków (np. kwas walproinowy, cyklofosfamid, kwas 5-pentanowy) oraz szeregiem zaburzeń genetycznych (kwasice organiczne, lizunuryczna nietolerancja białka, zespół hiperinsulinemia-hiperamonemia, zespół HHH (hiperornitynemia, hiperamonemia, homocytrulinemia), galaktozemia, zaburzenia mitochondrialne, tyrozynergia typu I czy niedobór anhidrazy węglanowej) (Mew 2017, Camacho 2012).

2.1.2 Rozpoznanie

Pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego wykazują często niespecyficzne objawy. Kluczowym jest aby w przypadku potwierdzonej hiperamonemii niezwłocznie rozpocząć leczenie, a dopiero później szczegółowo diagnozować jej przyczynę (Summar 2018). Wskazaniem do oznaczenia amoniaku we krwi są:

- encefalopatia o nieznannej etiologii,
- zaburzenia świadomości,
- ostra lub przewlekła dysfunkcja wątroby,
- podejrzenie intoksykacji,
- awersja do pokarmów bogatobiałkowych,
- epizod udaropodobny,
- upośledzenie umysłowe,
- zaburzenia chodu,
- płasawica,
- padaczka,
- zaburzenia widzenia,
- zaburzenia HHH,
- nieprawidłowa struktura włosów powodująca ich nadmierną łamliwość (występująca w deficycie ASL),
- alkaloza oddechowa,
- hipertransaminazemia (Dobrzańska 2020),

oraz zazwyczaj u niemowląt dotkniętych tym schorzeniem:

- odwodnienie,

- letarg,
- szybki oddech,
- hipotonia,
- wybrzuszenie ciemiączka (Crisan 2018).

U pacjentów z podejrzeniem hiperamonemii należy przeprowadzić:

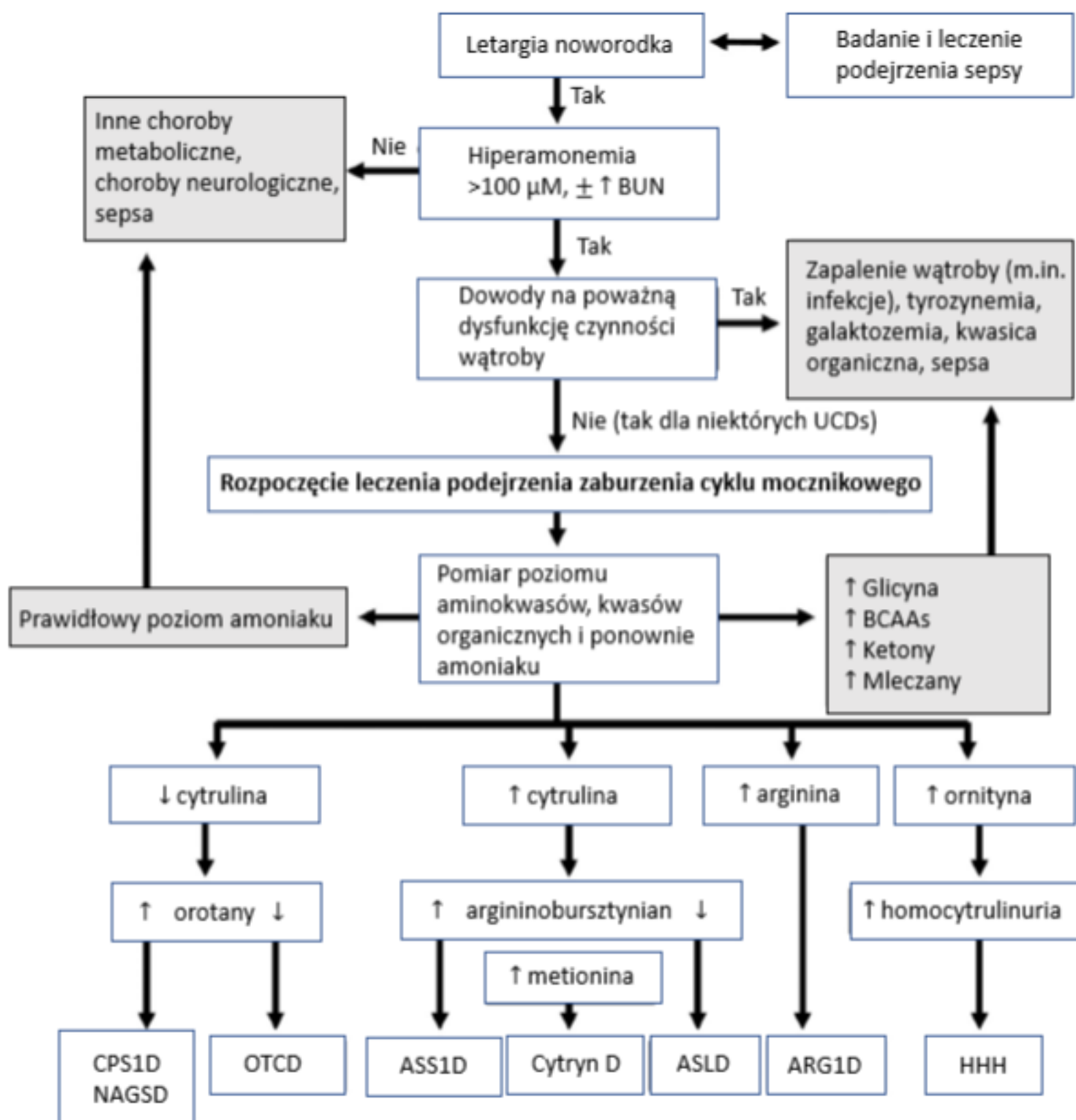
- wywiad rodzinny - historia chorób rodziny do trzech pokoleń wstecz,
- badania fizykalne (np. guzkowe zapalenie węzłów chłonnych może sugerować deficyt ASL, postępująca spastyczność kończyn dolnych może sugerować deficyt arginazy),
- diagnostykę biochemiczną:
 - oznaczenie poziomu amoniaku w surowicy krwi (stężenie $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ przy prawidłowym poziomie anionów i glukozy we krwi w znacznym stopniu sugeruje zaburzenie cyklu mocznikowego),
 - wykonanie aminoacydogramu (można wykorzystać do wstępnej diagnozy z racji tego, że wątroba noworodków nie będąc w pełni dojrzałą może wskazywać na inne stężenia aminokwasów w osoczu w porównaniu do starszych dzieci i dorosłych),
 - pomiar stężenia cytruliny w osoczu (pozwała odróżnić proksymalne i dystalne wady cyklu mocznikowego, ponieważ cytrulina jest produktem enzymów proksymalnych (CPS1, OTC i NAGS) i substratem dla enzymów dystalnych (ASS1, ASL, ARG1), brak lub niskie stężenie u noworodków wskazuje na niedobór CPS1, NAGS i OTC a nieco wyższe do normalnego w późniejszym stadium, niższe przy niedoborze ORNT1, znacznie wyższe stężenie przy deficycie ASS1, umiarkowany wzrost stężenia (2-5-krotny) przy niedoborze ASL, co może być również związane z wysokim poziomem kwasu argininobursztynowego, zwykle prawidłowe stężenie przy ARG1),
 - pomiar stężenia argininy w osoczu (znacznie podwyższony poziom przy niedoborze ARG1, może być mniejszy w przypadku innych deficytów),
 - poziom stężenia ornityny w osoczu (podwyższone w przypadku deficytu ORNT1, któremu towarzyszy również podwyższony poziom homocytruliny w moczu),
 - oznaczenie profilu acylokarnityn metodą tandem MS w surowicy/suchej kropli krwi,
 - oznaczenie profilu kwasów organicznych metodą GC/MS w moczu,
 - oznaczenie kwasu orotowego w moczu w celu odróżnienia deficytów CPS1 lub NAGS od deficytu OTC (stężenie normalne lub niskie przy niedoborze CPS1 i NAGS, a znacznie podwyższone w przypadku deficytu OTC; zwiększone stężenie również w przypadku argininemii (niedobór ARG1) oraz cytrulinemia typu I (niedobór ASS1),
 - oznaczenie poziomu aminokwasów w moczu (obecność homocytruliny może wskazać na deficyt ORN1),

- diagnostykę molekularną (testy genetyczne stanowią podstawową metodę diagnozy wszystkich 8 podtypów UCD):
 - seria testów jednogenowych - do rozważenia jeśli wyniki badań biochemicznych wskazują na najbardziej prawdopodobną mutację danego genu (w pierwszej kolejności przeprowadzana jest analiza sekwencji genu będącego przedmiotem zainteresowania, a następnie analiza ukierunkowana na delecję/duplikację genu w przypadku hemizygotycznego wariantu patogenicznego przy niedoborze OTC lub tylko jeden albo żaden wariant patogeniczny w przypadku niedoborów: NAGS, CPS1, ASS1, ASL, ARG1, ORNT1 lub cytryn)
 - testy wielogenowe (obejmujące wiele genów)
 - bardziej kompleksowe badanie genomowe, w tym sekwencjonowanie egzomu i genomu (test ten może pomóc postawić diagnozę, której wcześniej nie rozważano np. mutację innego genu lub genów, która skutkuje podobnymi objawami klinicznymi),
- badanie aktywności enzymów poprzez wykonanie testów enzymatycznych (w przypadku niejednoznacznych wyników badań genetycznych):
 - deficyt CPS1, NAGS lub OTC: hepatocyty,
 - deficyt ASL, ASS1 lub ORNT1: fibroblasty,
 - deficyt ARG1: erytrocyty (Dobrzańska 2020, Mew 2017).

Przeprowadzenie wyżej opisanych badań biochemicznych pozwoli zdiagnozować przyczynę hiperamonemii, która może wynikać z innych niż zaburzenia cyklu mocznikowego wrodzonych wad metabolizmu lub ciężkiej dysfunkcji wątroby. Z kolei przeprowadzenie badań genetycznych pozwoli określić ryzyko wystąpienia choroby w rodzinie. Warto nadmienić, iż w badaniach podstawowych i specjalistycznych biochemicznych w okresach między dekomensacjami metabolicznymi pacjent nie wykazuje odchyień od norm (Dobrzańska 2020).

Algorytm postępowania w rozpoznaniu zaburzeń cyklu mocznikowego (również u noworodków) przedstawiono na Ryc. 2. Schemat umożliwi łatwą interpretację wyników badań biochemicznych, które pozwalają zdiagnozować deficyt danego enzymu lub transportera cyklu mocznikowego (Summar 2018).

Ryc. 2. Algorytm postępowania w rozpoznaniu zaburzeń cyklu mocznikowego (Summar 2018, zmodyfikowane).



↑ podwyższony poziom
 ↓ obniżony poziom
 UCDs – zaburzenia cyklu mocznikowego
 BUN – azot mocznika
 NAGSD – deficyt syntazy N-acetyloglutaminianowej
 CPS1D – deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej
 OTCD – deficyt karbamoiltransferazy ornitynowej
 ASS1D – deficyt syntetazy argininobursztynianowej
 ASLD – deficyt liazy argininobursztynianowej
 ARG1D – deficyt arginazy
 HHH - zespół hiperornitynemia-hiperamonemia-homocytrulinuria

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Główną przyczyną pojawienia się objawów związanych z zaburzeniami cyklu mocznikowego jest hiperamonemia (Monch 2014). Objawy mogą ujawniać się w różnym wieku - od okresu noworodkowego (25% przypadków) do dorosłości w zależności od ilości prawidłowo funkcjonującego enzymu (tzw. aktywności resztkowej) (Dobrzańska 2020)

U pacjentów z minimalną ilością bądź całkowitym brakiem prawidłowo funkcjonującego enzymu choroba ujawnia się po kilku dniach od urodzenia tzw. zespołem intoksykacji. U noworodków urodzonych o czasie, z prawidłową masą ciała, nieujawniających żadnych nieprawidłowości po kilku dniach zaczyna pojawiać się niechęć do jedzenia, nadmierna senność, letarg, wymioty, drgawki, hiper- lub hipowentylacje (hiperwentylacja prowadzi do zasadowicy oddechowej). Stan dziecka szybko się pogarsza. Niewdrożenie właściwego leczenia prowadzi do obrzęku mózgu, a w konsekwencji do śpiączki i zgonu (Dobrzańska 2020, Monch 2014).

U pacjentów z częściowo zachowaną aktywnością enzymatyczną objawy dekompensacji metabolicznej mogą pojawić się w późniejszym wieku. Epizody hiperamonemiczne cechuje najczęściej: utrata apetytu, wymioty, letarg, senność, zaburzenia zachowania, problemy ze snem, napadowe zaburzenia równowagi, dyzartia, drgawki, zaburzenia świadomości, niechęć do białka w diecie, uszkodzenie wątroby - hiperaminotransferazemia do niewydolności narządu, encefalopatia podczas epizodu hiperamonemii oraz niespecyficzna atrofia mózgu obserwowana na MRI (Dobrzańska 2020, Mew 2017, Monch 2014, Summar 2018).

Objawy dekompensacji metabolicznej często mają charakter napadowy. Czynnikiem wywołującym dekompensację metaboliczną (stresorami), prowadzącymi do wzrostu stężenia amoniaku w osoczu, mogą być: nadmierne spożycie białka, stres, głodzenie, zabieg operacyjny, infekcja, poród, gorączka, wymioty, krwawienie, katabolizm i involucja macicy w czasie porodu (szczególnie nosicielki deficytu OTC), wysiłek fizyczny oraz przyjmowanie leków tj. walproinian i L-asparaginaza oraz wysokie dawki glikokortykosteroidów, topiramatu, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, furosemidu, hydrochlorotiazydu i salicylanów (Dobrzańska, Matsumoto 2019, Mew 2017).

W Tab. 2. zestawiono objawy zaburzeń cyklu mocznikowego charakterystyczne dla wieku pacjenta, w którym dochodzi do ich pojawienia się (okres noworodkowy lub okres późniejszy).

Objawy zaburzeń cyklu mocznikowego związane są zasadniczo z ilością prawidłowo funkcjonującego enzymu oraz jego rodzajem. W Tab. 3 przedstawiono obraz kliniczny charakterystyczny dla danego niedoboru enzymu bądź transportera cyklu mocznikowego. Spośród niedoboru wszystkich enzymów czy transporterów najcięższym przebiegiem choroby charakteryzuje się deficyt syntetazy karbamoilofosforanowej (CPS1).

Przebieg choroby jest tym łagodniejszy im później dojdzie do pojawienia się objawów choroby. Pomimo włączonej terapii pacjenci ze znaczną dysfunkcją cyklu mocznikowego umierają w pierwszych tygodniach życia (50% przypadków). Dzieci, które przeżyły okres noworodkowy w większości rozwijają się z opóźnieniem. Z kolei wszyscy pacjenci są zagrożeni kolejnymi dekompensacjami (Dobrzańska 2020).

Ryzyko kolejnych epizodów hiperamonemicznych w dużej mierze zależy od jednostki chorobowej. Na rokowanie wpływ ma przede wszystkim czas wdrożenia właściwego leczenia od momentu wystąpienia hiperamonemii. Źle rokują: śpiączka hiperamonemiczna trwająca ≥ 3 dób, stężenie amoniaku $\geq 1000 \mu\text{mol/l}$ i obrzęk mózgu (Dobrzańska 2020).

Tab. 2. Objawy kliniczne pacjentów w zależności od wieku, w którym się pojawiają (Monch 2014, Summar 2018).

Objawy kliniczne	
Noworodki	Dzieci, młodzież, dorośli
<ul style="list-style-type: none"> • apatia, • nadmierna senność (prowadząca do letargii, a następnie śpiączki), • hipotermia (brak termoregulacji), • niechęć do jedzenia, • wymioty, • drgawki, • hiperwentylacja lub hipowentylacja, • niewydolność wielonarządowa, • czasem niewydolność krążenia, objawy niedrożności jelit, zaburzenia krzepnięcia. 	<ul style="list-style-type: none"> • dramatyczny i szybki wzrost poziomu amoniaku w wyniku urazu (traumy), szybkiej utraty masy ciała, autokatabolizmu lub przyjmowania wysokich dawek białka w postaci dożylnych sterydów, • niechęć do białka w diecie, • historia chorób behawioralnych lub psychicznych, • opóźnienia w rozwoju fizycznym i intelektualnym, • hepatomegalia, • ataksja, • bóle głowy, • napadowe zaburzenia równowagi, • wymioty, • senność, • szybkie pogorszenie stanu neurologicznego, • ciężka encefalopatia, • obrzęk mózgu stwierdzony na podstawie badania klinicznego lub radiogramu, • rzadziej hemiplegia lub ślepotą korową.

Tab. 3. Obraz kliniczny pacjentów w zależności od rodzaju niedoboru enzymu lub transportera w cyklu mocznikowym (Mew 2017).

Deficytowy enzym/transporter	Jednostka chorobowa	Obraz kliniczny
ASL	kwasica argininobursztynianowa	<ul style="list-style-type: none"> • hiperamonemia, która pojawia się w okresie noworodkowym, • powiększenie wątroby, • zwłóknienie wątroby, • zwiększona aktywność aminotransferaz, • rzęsiśka guzkowata, • znaczące niepełnosprawności rozwojowe
ASS	cytrulinemia typu I	<ul style="list-style-type: none"> • hiperamonemia może przebiegać w dość ciężki sposób (podobnie przy niedoborze CPS1)
CPS1	niedobór syntetazy karbamoilofosforanu	<ul style="list-style-type: none"> • najcięższe zaburzenie UCD, • całkowity niedobór prowadzi do rozwoju hiperamonemii w okresie noworodkowym, • chroniczne zagrożenie kolejnymi atakami hiperamonemii
OTC	hiperamonemia typu II	<ul style="list-style-type: none"> • poważne objawy u mężczyzn (zaburzenie równie ciężkie jak deficyt CPS1), • kobiety będące nosicielkami wykazują niedobór funkcji poznawczych
ARG1	hiperargininemia	<ul style="list-style-type: none"> • zazwyczaj bez hiperamonemii o szybkim początku, jednak u niektórych osób występuje wcześniej z ciężkimi objawami, • postępująca spastyczność, • drżenie, • ataksja,

		<ul style="list-style-type: none"> • choreoatetozą, • opóźnienie wzrostu
NAGS	deficyt aktywatora CPS1	<ul style="list-style-type: none"> • analogiczne objawy związane z niedoborem CPS1
ORNT1	zespół HHH - zespół hiperornitynemii-hiperamoniemii-hipocytrulinurii	<ul style="list-style-type: none"> • mogą się pojawić w różnym wieku, • przewlekłe deficyty neurokognitywne, • przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, • przełomy hiperamonemiczne
Cytryn	cytrulinemia typu II	<ul style="list-style-type: none"> • u noworodków jako cholestaza wewnątrzwątrobową, • u starszych dzieci jako niezdolność do rozwoju oraz dyslipidemia, • u dorosłych jako nawracająca hiperamonemia z objawami neuropsychiatrycznymi
<small>NAGS - syntaza N-acetyloglutaminianowa, CPS1 - syntetaza argininobursztynianowa, OTC- karbamoilotransferaza ornitynowa, ASS1 - syntetaza argininobursztynianowa, ASL - liaza argininobursztynianowa,, ARG1 - arginaza, ORNT1 - translokaza ornitynowa (antyporter cytrulina/ornityna)</small>		

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zaburzenia cyklu mocznikowego (UCDs, ang. *urea cycle disorders*) to jedna z najczęściej występujących wrodzonych wad metabolizmu, których rozpowszechnienie wynosi około 1 na 35 tys. żywych urodzeń (Summar 2013, Batshaw 2014, MNGHA 2014). Według opinii Konsultanta Krajowego w dz. pediatrii metabolicznej, dr. hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, defekty cyklu mocznikowego występują z częstością ok. 1:30 000 - 1:50 000 (OT.422.30.2019). Z kolei według danych z 2012 roku zapadalność mieści się w zakresie od 1:8 000 do 1:44 000 żywych urodzeń. Rzeczywista zapadalność jest trudna do oszacowania ze względu na dużą liczbę niezdiagnozowanych pacjentów, szczególnie tych z częściowym niedoborem enzymów oraz dotyczących dzieci, które zmarły bez ostatecznie postawionej diagnozy (Haberle 2012). W Stanach Zjednoczonych co roku rozpoznaje się około 113 nowych przypadków. Przy założeniu tej samej zapadalności, szacuje się iż co roku pojawia się średnio 149 nowych przypadków w krajach europejskich (Summar 2013).

Spośród wszystkich przypadków niedoboru enzymów powodujących zaburzenia cyklu mocznikowego najczęściej występuje deficyt karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), stanowiąc dwie trzecie populacji chorych. Odpowiednio jedną piątą i jedną dziesiątą chorych stanowią pacjenci z deficytem syntetazy argininobursztynianowej (ASS) oraz liazy argininobursztynianowej (ASL) (MNGHA 2014). Częstość występowania niedoboru OTC (hiperamoniemia typu II) szacuje się na od 1:56 500 do 1:63 000 żywych urodzeń (Summar 2013, Batshaw 2014). Z kolei według innych danych deficyt OTC występuje z częstością 1-9:100 000. (Kawalec 2013) Do najrzadszych typów zaburzeń cyklu mocznikowego należą deficyty translokazy ornitynowej, tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemii (HHH) i syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS) oraz cytrulinemia typu II (CITR). Szczegółowe dane dotyczące zapadalności na UCDs z podziałem na niedobór enzymu, który go wywołuje w populacji ogólnej oraz wśród chorych przedstawiono w Tab. 4.

Według danych pochodzących z europejskiego rejestru E-MID (ang. *European registry and network Intoxication type Metabolic Disease*), finansowanego przez Unię Europejską w ramach Programu Zdrowotnego 2008-2013, zarejestrowanych jest obecnie 1 516 pacjentów, w tym 1 368 „aktywnych” w łącznie 64 ośrodkach (E-MID).

W rejestrze E-MID bierze udział również jeden polski ośrodek. Liczba zarejestrowanych przypadków w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” wynosi 43 pacjentów w tym 41

o statusie aktywnym (E-MID). Dane z polskiego ośrodka najprawdopodobniej nie uwzględniają wszystkich pacjentów z Polski.

Tab. 4. Zapadalność ogólna oraz wśród chorych z UCDs z podziałem na typ zaburzenia. (Summar 2013, Batshaw 2014, MNGHA 2014).

Podtyp UCD, deficyt:	Zapadalność ogólna wg:		Zapadalność wśród chorych na UCD: MNGHA 2014
	Summar 2013	Batshaw 2014	
CPS	1:1 300 000	1:975 000*	1:56 000
OTC	1:56 500	1:63 000	1:15 000
ASS	1:250 000	b.d.	1:60 000
ASL	1:218 750	b.d.	1:70 000
ARG	1:950 000	1:1 000 000	b.d.
HHH	<1:2 000 000	b.d.	-
NAGS	<1:2 000 000	1:975 000*	bardzo rzadko
CITR	<1:2 000 000	b.d.	-

CPS-syntetaza karbamoilofosforanowa, OTC-karbamoilotransferaza ornitynowa, ASS-syntetaza argininobursztynianowa, ASL-liaza argininobursztynianowa, ARG-arginaza I, HHH-niedobór translokazy ornitynowej, tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia, NAGS-syntaza N-acetyloglutaminianowa, CITR-cytrulinemia typu II

*zapadalność podano dla NAGS/CPS

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Głównym celem leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego jest: utrzymanie poziomu amoniaku we krwi na bezpiecznym poziomie, normalizacja stężenia aminokwasów w osoczu oraz zapobieganie uszkodzeniom mózgu podczas epizodu hiperamonemii (AOTM-OT-431-20/2014, EIMD, Matsumoto 2019). Podstawowe postępowanie medyczne obejmuje ograniczenie spożycia białek (zmniejszenie przyjmowanego azotu) oraz farmakoterapię (AOTM-OT-431-20/2014). Leczenie UCD powinno odbywać się pod kontrolą genetyka, patologa, pediatry, nefrologa, internisty, biochemika i pielęgniarki dializacyjnej (Stone 2019).

Postępowanie w stanach nagłych

Rozpoznanie hiperamonemii obliguje do natychmiastowego wdrożenia leczenia, nawet bez ostatecznie postawionej diagnozy, w celu zatrzymania toksycznego działania podwyższonego stężenia amoniaku (Mew 2017).

W fazie ostrej podstawę leczenia stanowią:

- przerwanie podaży białka na 24-48 godz.;
- włączenie 10% roztworu glukozy podawanego dożylnie;
- wprowadzenie pierwszoliniowej interwencji farmakologicznej:
 - pacjent niezdiagnozowany (w zależności od poziomu amoniaku w surowicy):
 - l-argininy i wymiataczy amoniaku;
 - kwasu kargluminowego, karnityny, biotyny, witaminy B12;
 - pacjent ze znanym UCD (w zależności od poziomu amoniaku w surowicy):

- kontynuacja leczenia l-argininą (oraz l-cytruliną w przypadku: NAGS, CPS1, OTC), benzoesanem sodu lub/i fenylomaślanem sodu/fenylooctanem sodu;
- wprowadzenie eliminacji pozaustrojowej amoniaku - hemodiafiltracja:
 - 250-500 $\mu\text{mol/l}$: jeżeli nie doszło do szybkiego spadku amoniaku w ciągu 3-6 godz.;
 - 500-1000 $\mu\text{mol/l}$: natychmiastowe wdrożenie;
- przy poziomie amoniaku ≥ 1000 $\mu\text{mol/l}$ należy rozważyć kontynuację aktywnej terapii lub rozpocząć leczenie paliatywne
- zabezpieczenie surowicy, suchej kropli krwi i moczu w celu oznaczenia aminokardiogramu w osoczu, profilu acylokarnityny;
- przekazanie pacjenta do specjalistycznego ośrodka (Dobrzańska 2020, Haberle 2019).

Leczenie przewlekłe

Celem długotrwałej terapii UCD jest utrzymanie stabilnej kontroli metabolicznej, eliminacja przewlekłych powikłań oraz osiągnięcie normalnego rozwoju. Leczenie obarczone jest poważnymi barierami: dieta - częstotliwość i wielkość posiłków, zły smak (w szczególności suplementów EAA) oraz ciągłe przyjmowanie leków (Haberle 2019). Terapia przewlekła UCD opiera się na następujących aspektach:

- dieta - głównie ograniczenie spożycia białek, dieta dostosowana jest indywidualnie do każdego pacjenta, ze względu na ryzyko dekompensacji metabolicznej, przy nadmiernej lub za małej podaży białek;
- **włączenie tzw. wymiataczy amoniaku - benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, fenylomaślan glicerolu, fenylooctan sodu;**
- suplementacja aminokwasami: L-argininą, L-cytruliną;
- leczenie UCD z deficytem NAGS za pomocą kwasu kargluminowego;
- suplementacja witaminami i minerałami;
- suplementacja EAA (ang. *Essential Amino Acids*);
- przeszczep wątroby u pacjentów z niewłaściwą kontrolą choroby (Dobrzańska 2020, Haberle 2019).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W toku przeszukiwania bazy MEDLINE oraz stron towarzystw i organizacji zajmujących się przygotowaniem wytycznych klinicznych w dniu 14.09.2021 roku odnaleziono 11 rekomendacji dotyczących postępowania w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego, z czego 7 stanowią rekomendacje europejskie (Haberle 2019, EIMD 2014, UHL NHS 2019, BIMDG 2018, BIMDG 2017a, BIMDG 2017b), a 3 amerykańskie (NECMP 2013, NORD 2013, UCDC). Ponadto, zidentyfikowano polską publikację książkową Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, pochodzącą z 2020 roku, która w pewnym stopniu może być traktowana jak wytyczne leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego (Dobrzańska 2020).

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji/towarzystw naukowych:

- polskie wytyczne w publikacji książkowej Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” z 2020 roku;
- europejskie wytyczne Haberle 2019;
- wytyczne Europejskiego Rejestru oraz Sieci dot. Zaburzeń Metabolicznych z 2014 roku (ang. *European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases*);
- brytyjskie rekomendacje ze szpitala uniwersyteckiego w Leicester z 2019 roku;
- wytyczne Brytyjskiego Zespołu ds. Dziedzicznych Chorób Metabolicznych z 2018 i 2017 roku (ang. *British Inherited Metabolic Diseases Group*);
- wytyczne irlandzkiego Narodowego Centrum ds. Dziedzicznych Chorób Metabolicznych z 2017 roku (ang. *National Centre for Inherited Metabolic Disorders*);
- amerykańskie wytyczne Konsorcjum ds. Programów Metabolicznych w Nowej Anglii z 2013 roku (ang. *New England Consortium of Metabolic Programs*);
- amerykańskie wytyczne Krajowej Organizacji Chorób Rzadkich z 2013 roku (ang. *National Organization for Rare Disorders*);
- amerykańskie wytyczne Konsorcjum ds. Zaburzeń Cyklu Mocznikowego (ang. *Urea Cycle Disorders Consortium*).

W Tab. 5 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w 11 odnalezionych wytycznych klinicznych postępowania w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. W podrozdziale 2.1.7 w Tab. 6 podsumowano rekomendacje zawarte w odnalezionych wytycznych postępowania wraz z podziałem na typ leczenia (ostre/przewlekłe).

Wszystkie wytyczne zgodnie zalecają stosowanie tzw. wymiataczy azotu, w większości zarówno w przewlekłej jak i ostrej hiperamonemii. Według najnowszych wytycznych europejskich (Haberle 2019) jako jedna z opcji terapeutycznych w przewlekłym leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego zalecane jest stosowanie fenylomaślanu glicerolu.

Tab. 5. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Dobrzańska 2020 (Polska)	<p>Leczenie dekompensacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wstrzymanie podaży białka na 24-48 godz. - czas należy liczyć od ostatniego posiłku białkowego, a nie od czasu ujawnienia się objawów czy przyjęcia do szpitala; • po tym okresie należy wprowadzić połowę minimalnego zapotrzebowania dobowego na białko, w zależności od wieku; • niezwłoczne włączenie dożylniej 10% glukozy wraz z adekwatną podażą elektrolitów (Na⁺, K⁺); • benzoesan sodu +/- fenylomaślan sodu +/- kwas kargluminowy; • zabezpieczenie surowicy, suchej kropli krwi i moczu w celu oznaczenia aminoacydogramu w osoczu, profilu acylokarniryn metodą tandem MS w surowicy/suchej krwi, profilu kwasów organicznych metodą GC/MS w moczu; • pozaustrojowa eliminacja amoniaku - hemodiafiltracja żylna-żylna; • przekazania do ośrodka specjalistycznego. <p>Leczenie przewlekłe opiera się:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej kolejności na przestrzeganiu diety z ograniczeniem białka; zawartość białka w diecie musi być dostosowana indywidualnie do każdego pacjenta, ponieważ zarówno niedobór, jak i nadmiar tego składnika pokarmowego mogą prowadzić do dekompensacji; • jeśli pomimo diety u pacjenta stwierdza się podwyższone stężenie amoniaku, do leczenia należy włączyć tzw. wymiatacze amoniaku: benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu, a także suplementację aminokwasami: cytrulina i arginina), które usprawniają funkcjonowanie cyklu mocznikowego; • wyjątkiem jest leczenie bardzo rzadkiego deficytu NAGS (niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu) kwasem kargluminowy, który skutecznie hamuje postęp choroby i pozwala na powrót do zwykłej diety; • w przypadku pacjentów z niezadawalającą kontrolą choroby rozważa się przeszczepienie wątroby; ponadto duże nadzieje wiąże się z trwającymi pracami nad terapią genową.
Haberle 2019 (Europa)	<p>Leczenie ostrej hiperamonemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie podaży białka (do 24 godz.); • włączenie 10% roztworu glukozy IV; • wprowadzenie pierwszoliniowej interwencji farmakologicznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjent niezdiagnozowany (w zależności od poziomu amoniaku w surowicy): <ul style="list-style-type: none"> ▪ L-argininy i wymiataczy amoniaku; ▪ kwasu kargluminowego, karnityny, biotyny, witaminy B₁₂; ○ pacjent ze znanym UCD (w zależności od poziomu amoniaku w surowicy): <ul style="list-style-type: none"> ▪ kontynuacja leczenia L-argininą (i L-cytruliną w przypadku: NAGS, CPS1, OTC), benzoesanem sodu lub/i fenylomaślanem sodu/fenylooctanem sodu; • wprowadzenie eliminacji pozaustrojowej amoniaku - hemodiafiltracja: <ul style="list-style-type: none"> ○ 250-500 µmol/l: jeżeli nie doszło do szybkiego spadku amoniaku w ciągu 3-6 godz.; ○ 500-1000 µmol/l: natychmiastowe wdrożenie; • przy poziomie amoniaku ≥1000 µmol/l należy rozważyć kontynuację aktywnej terapii lub rozpocząć leczenie paliatywne; • zabezpieczenie surowicy i moczu w celu diagnozy; • przekazanie pacjenta do specjalistycznego ośrodka. <p>Leki stosowane w ostrej hiperamonemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wymiatacze amoniaku (benzoesan sodu, fenylooctan sodu, fenylomaślan sodu) i lek pomocniczy: ondansetron; • L-arginina lub/i L-cytrulina; • kwas kargluminowy. <p>Leczenie przewlekłe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • włączenie do terapii tzw. wymiataczy amoniaku - benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, fenylomaślan glicerolu, fenylooctan sodu; • leczenie UCD związanego z deficytem NAGS za pomocą kwasu kargluminowego; • dieta niskobiałkowa (zapobiegaj endogennemu katabolizmowi); • suplementacja L-argininą lub/i L-cytruliną; • suplementacja witaminami i minerałami; • suplementacja EAA (niektórzy pacjenci).
Europejski Rejestr oraz Sieć dot. Zaburzeń Metabolicznych, EIMD 2014 (Europa)	<p>Leczenie ostrej hiperamonemii:</p> <p>Wczesna diagnoza jest kluczowa do uzyskania korzystnych wyników leczenia. Rozpoczęcie detoksykacji amoniaku nie może być opóźnione (decyzja o leczeniu paliatywnym stanowi odrębne podejście).</p> <p>Właściwymi czynnikami prognostycznymi dla dekompensacji hiperamonemicznej są: czas trwania śpiączki i maksymalne stężenie amoniaku w surowicy.</p> <p>Brak odpowiedzi na leczenie u noworodków i dzieci z objawami hiperamonemii obli-guje do dializy w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia nieskutecznego leczenia.</p> <p>Kluczowe jest inicjowanie i utrzymanie anabolizmu. Należy podawać pacjentowi wysokie dawki glukozy i lipidów. Dieta bezbiałkowa nie powinna trwać dłużej niż 24-48 godz. Przy poziomie amoniaku ≤ 100 µmol/l należy rozpocząć dostarczenie białka.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Leki stosowanie w ostrej hiperamonemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wymiatacze amoniaku (benzoesan sodu, fenyllooctan sodu, fenylomaślan sodu) i lek pomocniczy: ondasetron; • L-arginina lub/i L-cytrulina; • kwas kargluminowy. <p>Leczenie przewlekłe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dieta niskobiałkowa; • suplementacja EAA; • dieta indywidualnie dostosowana - nadzór specjalisty z dietetyki metabolicznej; • włączenie do terapii tzw. wymiataczy amoniaku - kontrolowanie profilu bezpieczeństwa podczas stosowania benzoesanu sodu i fenylomaślanu sodu; • monitorowanie stężenia argininy w osoczu; • kwas kargluminowy stanowi lek pierwszego rzutu w terapii niedoboru NAGS. Można stosować jako lek ratunkowy u noworodków z ostrą hiperamonemią o nieznannej etiologii; • przeszczep wątroby - jedyna interwencja, która umożliwia stosowanie normalnej diety i chroni przed terapią alternatywną. Może stanowić pierwszą linię leczenia u noworodków z ciężkim UCD. Należy przeprowadzić przeszczep między 3. a 12. miesiącem życia. <p>Leki stosowanie w przewlekłej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wymiatacze amoniaku: <ul style="list-style-type: none"> ○ I linia leczenia: benzoesan sodu; ○ II linia leczenia: fenylomaślan sodu; • L-arginina i/lub L-cytrulina; • kwas kargluminowy.
Szpital Uniwersytecki w Leicester Narodowej Służby Zdrowia, UHL NHS 2019 (Wlk. Bryt.)	<p>Leczenie hiperamonemii u dzieci:</p> <p>Natychmiastowe rozpoczęcie leczenia hiperamonemii jest kluczowe w celu zatrzymania toksycznego wpływu amoniaku na układ nerwowy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie podaży białka (do 48 godz.); • włączenie 10% roztworu glukozy IV; • włączenie 0,9% roztworu NaCl; • wprowadzenie leków: benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, arginina (można stosować równocześnie w 10% roztworze glukozy); • rozważyć włączenie: karnityny, kwasu kargluminowego; • rozważyć intubacje w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ śpiączki; ○ trudnych napadów padaczkowych; ○ bezdechu; ○ niewydolności krążeniowej.
Brytyjski Zespół ds. Dziedzicznych Chorób Metabolicznych, BIMDG 2018 (UK)	<p>Leczenie nagłego epizodu UCD u dorosłego pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podanie 0,9% roztworu NaCl (skorygowanie odwodnienia); • przerwanie podaży białka; • włączenie 10% roztworu glukozy; • podejrzenie hiperamonemii lub znacząco podwyższone stężenie amoniaku w surowicy obliguje do natychmiastowego rozpoczęcia terapii dożylniej. Każdy rodzaj UCD wymaga odrębnego podejścia; • infekcje lub inne choroby współistniejące należy leczyć; • jeżeli wymagane, podać leki: przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, przeciwwymiotne; • należy rozważyć włączenie karmienia, gdy będzie to możliwe. <p>Leki stosowane w ostrej hiperamonemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wymiatacze amoniaku (benzoesan sodu, fenylomaślan sodu) • L-arginina.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Brytyjski Zespół ds. Dziedzicznych Chorób Metabolicznych, BIMDG 2017a (UK)	<p><u>Leczenie hiperamonemii u dzieci z niedoborem OTC i CPS:</u> Decyzja terapeutyczna powinna zależeć od statusu klinicznego, w szczególności od stopnia encefalopatii. Nie należy opóźniać rozpoczęcia terapii. Należy rozważyć podawanie doustne lub dożylnie.</p> <p><u>Podaż doustna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent niewymotujący, w dobrym stanie; • roztwór glukozy; • elektrolity; • leki: benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, arginina; • infekcje lub inne choroby współistniejące należy leczyć; • lek pomocniczy: ondansetron (przeciwwymiotny). <p><u>Podaż dożylna:</u> Należy rozpocząć leczenie natychmiastowo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • włączenie 10% roztworu glukozy; • podanie 0,9% roztworu NaCl; • wprowadzenie leków: benzoesanu sodu i fenylomaślanu sodu w 10% roztworze glukozy; • włączenie L-argininy.
Brytyjski Zespół ds. Dziedzicznych Chorób Metabolicznych, BIMDG 2017b (UK)	<p><u>Leczenie hiperamonemii u dzieci z niedoborem ASS i ASL:</u> Decyzja terapeutyczna powinna zależeć od statusu klinicznego, w szczególności od stopnia encefalopatii. Nie należy opóźniać rozpoczęcia terapii. Należy rozważyć podawanie doustne lub dożylnie.</p> <p><u>Podaż doustna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent niewymotujący w dobrym stanie; • roztwór glukozy; • elektrolity; • leki: benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, arginina; • infekcje lub inne choroby współistniejące należy leczyć; • lek pomocniczy: ondansetron (przeciwwymiotny). <p><u>Podaż dożylna:</u> Należy rozpocząć leczenie natychmiastowo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • włączenie 10% roztworu glukozy; • podanie 0,9% roztworu NaCl; • wprowadzenie leków: benzoesanu sodu i fenylomaślanu sodu w 10% roztworze glukozy; • włączenie L-argininy.
Narodowe Centrum ds. Dziedzicznych Chorób Metabolicznych, NCIMD 2017 (Irlandia)	<p><u>Leczenie dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego:</u></p> <p><u>Leczenie nagłego epizodu UCD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie podaży białka; • zapewnienie odpowiedniego spożycie kalorii, aby zapobiec katabolizmowi i zainicjować anabolizm; • włączenie IV roztworu glukozy i lipidów, w celu zminimalizowania produkcji amoniaku z rozpadu endogennych białek; • włączenie do leczenia: argininy, cytruliny, benzoesanu sodu i fenylomaślanu sodu; • leczenie UCD związanego z deficytem NAGS za pomocą kwasu kargluminowego; • w celu szybkiego obniżenia poziomu amoniaku należy rozważyć hemodializę lub hemofiltrację. <p><u>Leczenie przewlekłe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • monitorowanie poziomu amoniaku, glutaminy i argininy; • kontrola objawów i unikanie ostrych epizodów hiperamonemii.
Konsorcjum ds. Programów Metabolicznych w Nowej	<p><u>Leczenie noworodków/niemowlaków/dzieci z hiperamonemią:</u> Natychmiastowe rozpoczęcie terapii jest konieczne w celu zatrzymania toksycznego działania amoniaku na układ nerwowy i związanym z tym zgonem.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Anglii, NECMP 2013 (USA)	<p>Kluczowe etapy natychmiastowego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie podaży białka (nie dłużej niż 36-48 godz.); • podaż IV 10-20% roztworu glukozy i roztworu lipidów; • włączenia tzw. wymiataczy amoniaku (Ammonul® - benzoosan sodu i fenyllooctan sodu) • włączenie argininy, cytruliny; • leczenie UCD związanego z deficytem NAGS za pomocą kwasu kargluminowego; • przygotowanie do prawdopodobnej hemodializy; • infekcje lub inne choroby współistniejące należy leczyć. <p>Nie należy stosować steroidów u pacjentów z hiperamonemią.</p>
Krajowa Organizacja Chorób Rzadkich, NORD 2013 (USA)	<p>Opóźnienia w leczeniu i brak maksymalizacji odpowiedniego leczenia będzie miało trwały i szkodliwy wpływ na pacjenta.</p> <p><u>Leczenie nagłego epizodu UCD z śpiączką hiperamonemiczną:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fizyczne usunięcie amoniaku za pomocą dializy lub hemofiltracji; • odwrócenie stanu katabolicznego poprzez kaloryczną suplementację, w ciężkich przypadkach regulacja hormonalna (glukoza/insulina); • wprowadzenie wymiataczy amoniaku. <p><u>Leczenie nagłego epizodu UCD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • włączenie roztworu glukozy i Interlipid® (złagodzenie katabolizmu i odwodnienia); • jak najszybsze wdrożenie wymiataczy amoniaku (kombinacja benzoesanu sodu i fenyllooctanu sodu) i argininy; • suplementacja cytruliną pacjentów z niedoborem: NAGS, CPS1, OTC; • leczenie UCD związanego z deficytem NAGS za pomocą kwasu kargluminowego; • wprowadzenie antybiotyków w celu leczenia potencjalnego zdarzenia wywołującego lub pierwotnej sepsy; • przerwanie podaży białka; • utworzenie dostępu do żył centralnych; • zapewnienie wsparcia fizjologicznego (np. środki buforujące); • stabilizacja dróg oddechowych - obrzęk mózgu może doprowadzić do zatrzymania oddechu; • w przypadku braku odpowiedzi na leczenie i stężenia amoniaku $\geq 700\mu\text{mol/l}$, należy natychmiast rozpocząć dializę lub hemofiltrację; • przekazanie pacjenta do specjalistycznego ośrodka; • rozpocząć karmienie pacjenta jak najszybciej będzie to możliwe. <p><u>Leki stosowane w ostrej hiperamonemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wymiatacze amoniaku: <ul style="list-style-type: none"> ◦ w fazie inicjacji: połączenie fenyllooctanu sodu i benzoesanu sodu; ◦ w fazie podtrzymującej: fenylomaślan sodu; • arginina; • cytrulina; • kwas kargluminowy. <p><u>Leczenie przewlekłe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • unikanie sytuacji wywołujących hiperamonemię; • przerywanie stanów katabolicznych podczas: infekcji, chorób, operacji, krwawień; • pacjenci są zobligowani do noszenia kart ratunkowych lub bransoletek z informacjami o chorobie i danymi kontaktowymi; • stosowanie diety o obniżonej zawartości białka; • stosowanie wymiataczy amoniaku; • przeciwwskazanie do stosowania steroidów i kwasu walproinowego.
Konsorcjum ds. Zaburzeń Cyklu Mocznikowego, UCDC (USA), brak daty	<p>Pacjentów z UCD należy zapewnić odpowiedni zespół terapeutyczny i organizację leczenia. Nie należy opóźniać rozpoczęcia terapii.</p> <p><u>Leczenie nagłego epizodu UCD z śpiączką hiperamonemiczną:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fizyczne usunięcie amoniaku za pomocą dializy lub hemofiltracji;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
publikacji wytycznych	<ul style="list-style-type: none"> • odwrócenie stanu katabolicznego poprzez kaloryczną suplementację, w ciężkich przypadkach regulacja hormonalna (glukoza/insulina); • wprowadzenie wymiataczy amoniaku. <p>Leczenie nagłego epizodu UCD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • włączenie roztworu glukozy i lipidów (złagodzenie katabolizmu i odwodnienia); • jak najszybsze wdrożenie wymiataczy amoniaku (kombinacja: benzoesu sodu i fenyllooctanu sodu) i L-argininy; • suplementacja L-cytruliną pacjentów z niedoborem: NAGS, CPS1, OTC; • leczenie UCD związanego z deficytem NAGS za pomocą kwasu kargluminowego; • wprowadzenie antybiotyków w celu leczenia potencjalnego zdarzenia wywołającego lub pierwotnej sepsy; • przerwanie podaży białka; • utworzenie dostępu do żył centralnych; • zapewnienie wsparcia fizjologicznego (np. środki buforujące); • stabilizacja dróg oddechowych - obrzęk mózgu może doprowadzić do zatrzymania oddechu; • w przypadku objawów zaburzenia OUN, braku spadku poziomu amoniaku (2-3 godz.) i braku odpowiedzi na leczenie, należy natychmiast rozpocząć dializę lub hemofiltrację; • przekazanie pacjenta do specjalistycznego ośrodka; • rozpocząć karmienie pacjenta jak najszybciej będzie to możliwe. <p>Leki stosowane w ostrej hiperamonemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wymiatacze amoniaku: <ul style="list-style-type: none"> ◦ w fazie inicjacji: połączenie fenyllooctanu sodu i benzoesu sodu; ◦ w fazie podtrzymującej: fenylomaślan sodu; • arginina; • cytrulina; • kwas kargluminowy. <p>Leczenie przewlekłe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unikanie sytuacji wywołujących hiperamonemię; • przerywanie stanów katabolicznych podczas: infekcji, chorób, operacji, krwawień; • pacjenci są zobligowani do noszenia kart ratunkowych lub bransoletek z informacjami o chorobie i danymi kontaktowymi; • stosowanie restrykcyjnej diety; • unikanie odwodnienia; • stosowanie wymiataczy amoniaku.

2.1.7 Podsumowanie

W Tab. 6 podsumowano rekomendacje zawarte w odnalezionych wytycznych postępowania wraz z podziałem na typ leczenia (ostre/przewlekłe).

Tab. 6. Podsumowanie wytycznych klinicznych postępowania w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

Leczenie ostrej hiperamonemii	Leczenie przewlekłe
<ul style="list-style-type: none"> • podejrzenie hiperamonemii lub znacząco podwyższone stężenie amoniaku w surowicy obliguje do natychmiastowego rozpoczęcia terapii; • przerwanie podaży białka; • włączenie 10% roztworu glukozy IV; • włączenie 0,9% roztworu NaCl; • włączenia tzw. wymiataczy amoniaku; • włączenie L-argininy, L-cytruliny; 	<ul style="list-style-type: none"> • włączenie do terapii tzw. wymiataczy amoniaku - benzoesu sodu, fenylomaślan sodu, fenylomaślan glicerolu, fenyllooctan sodu; • leczenie UCD związanego z deficytem NAGS za pomocą kwasu kargluminowego; • dieta niskobiałkowa (zapobiegająca endogennemu katabolizmowi); • suplementacja L-argininą lub/i L-cytruliną;

<ul style="list-style-type: none">• leczenie UCD związanego z deficytem NAGS za pomocą kwasu kargluminowego;• rozważyć wprowadzenie eliminacji pozaustrojowej amoniaku - dializa lub hemodializa;• infekcje lub inne choroby współistniejące należy leczyć;• rozpocząć karmienie pacjenta jak najszybciej będzie to możliwe;• przekazanie pacjenta do specjalistycznego ośrodka.	<ul style="list-style-type: none">• suplementacja witaminami i minerałami;• suplementacja EAA (niektórzy pacjenci);• unikanie sytuacji wywołujących hiperamonemię;• przerywanie stanów katabolicznych podczas: infekcji, chorób, operacji, krwawień.
--	---

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL), arginazy (ARG) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia [HHH]), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów. Jest to wskazanie zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w Europie (ChPL Ravicti®).

Kryteria włączenia do programu lekowego:

- 1) zaburzenie cyklu mocznikowego potwierdzone badaniem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, obejmujące niedobór:
 - a) syntetazy karbamoilofosforanowej I; lub
 - b) karbamoilotransferazy ornitynowej; lub
 - c) syntetazy argininobursztynianowej; lub
 - d) liazy argininobursztynianowej; lub
 - e) arginazy; lub
 - f) translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia);
- 2) brak skutecznego leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.

Treść programu lekowego umieszczono w aneksie 8.1.

Dokładna analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - fenylomaślan glicerolu (Ravicti®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego została wydana 27 listopada 2015 r.

Fenylomaślan glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* 1 lutego 2013 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące fenylomaślanu glicerolu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 7 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Ravicti®, płyn doustny 1,1 g/ml
Kod ATC i nazwa grupy	A16AX09 - inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm
Substancja czynna	Fenylomaślan glicerolu
Wnioskowane wskazanie	Terapia wspomagająca w przewlekłym leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I (ang. <i>carbamoyl phosphate synthetase</i> , CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (ang. <i>ornithine carbamoyltransferase</i> , OTC), syntetazy arginino-bursztynianowej (ang. <i>argininosuccinate synthetase</i> , ASS), liazy arginino-bursztynianowej (ang. <i>argininosuccinate lyase</i> , ASL), arginazy (ARG) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemiahomocytulinemia [HHH]), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów. Produkt leczniczy Ravicti® należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).
Dawkowanie	Dawkę dobową należy dostosować indywidualnie w zależności od stopnia, w jakim pacjent toleruje białko oraz od wymaganego dobowego spożycia białka w diecie.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania	Fenylomaślan glicerolu jest produktem leczniczym wiążącym azot. Jest to trigliceryd zawierający 3 cząsteczki kwasu 4-fenylomasłowego związane ze szkieletem glicerolu. Zaburzenia cyklu mocznikowego to dziedziczne niedobory enzymów lub transporterów niezbędnych do syntezy mocznika z amoniaku (NH ₃ , NH ₄ ⁺). Brak tych enzymów lub transporterów powoduje nagromadzenie się we krwi i mózgu pacjentów amoniaku w toksycznym stężeniu. Fenylomaślan glicerolu jest hydrolizowany przez lipazy trzustkowe, co skutkuje wytworzeniem kwasu 4-fenylomasłowego, który jest przekształcany poprzez beta-utlenianie do kwasu fenyllooctowego, aktywnego fragmentu cząsteczki fenylomaślanu glicerolu. Kwas fenyllooctowy jest sprzęgany z glutaminą (która zawiera 2 atomy azotu) poprzez acetylację w wątrobie i nerkach, tworząc fenylloacetyloglutaminę, która jest wydalana przez nerki. Z molarnego punktu widzenia, fenylloacetyloglutamina, podobnie jak mocznik, zawiera 2 mole azotu i stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 8 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 27.11.2015 FDA: 01.02.2013
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Terapia wspomagająca w przewlekłym leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I (ang. <i>carbamoyl phosphate synthetase</i> , CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (ang. <i>ornithine carbamoyltransferase</i> , OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ang. <i>argininosuccinate synthetase</i> , ASS), liazy argininobursztynianowej (ang. <i>argininosuccinate lyase</i> , ASL), arginazy I (ARG) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemiahomocytrulinemia [HHH]), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów. Produkt leczniczy Ravicti® należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).
Status leku sierocego	EMA: 10.06.2010 w leczeniu deficytu karbamoilotransferazy ornitynowej; EMA: 18.12.2015 w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego, w tym niedoboru syntetazy karbamoilofosforanowej, niedoboru karbamoilotransferazy ornitynowej, cytrulinemii typu I, kwasicy argininobursztynianowej, hiperarginemii oraz niedoboru translokazy ornitynowej (zespół hiperamonemia-hiperornitynemiahomocytrulinemia)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

3.1.2 Mechanizm działania

Fenylomaślan glicerolu jest produktem leczniczym wiążącym azot. Jest to trigliceryd zawierający 3 cząsteczki kwasu 4-fenylomasłowego związane ze szkieletem glicerolu.

Zaburzenia cyklu mocznikowego to dziedziczne niedobory enzymów lub transporterów niezbędnych do syntezy mocznika z amoniaku (NH_3 , NH_4^+). Brak tych enzymów lub transporterów powoduje nagromadzenie się we krwi i mózgu pacjentów amoniaku w toksycznym stężeniu. Fenylomaślan glicerolu jest hydrolizowany przez lipazy trzustkowe, co skutkuje wytworzeniem kwasu 4-fenylomasłowego, który jest przekształcany poprzez beta-utlenianie do kwasu fenyllooctowego, aktywnego fragmentu cząsteczki fenylomaślanu glicerolu. Kwas fenyllooctowy jest sprzęgany z glutaminą (która zawiera 2 atomy azotu) poprzez acetylację w wątrobie i nerkach, tworząc fenylloacetyloglutaminę, która jest wydalana przez nerki. Z molarnego punktu widzenia, fenylloacetyloglutamina, podobnie jak mocznik, zawiera 2 mole azotu i stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu.

3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy RAVICTI jest wskazany do stosowania przewlekłego jako terapia wspomagająca u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I (ang. *carbamoyl phosphate synthetase*, CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (ang. *ornithine carbamoyltransferase*, OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ang. *argininosuccinate synthetase*, ASS), liazy argininobursztynianowej (ang. *argininosuccinate lyase*, ASL), arginazy I (ARG) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemiahomocytrulinemia [HHH]), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.

Produkt leczniczy RAVICTI należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).

3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Ravicti® należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementami diety (np. niezbędnymi aminokwasami, arginina, cytrulina, suplementami kalorycznymi niezawierającymi białka), zależnie od dziennego spożycia białka w diecie, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju.

Dawkę dobową należy dostosować indywidualnie w zależności od stopnia, w jakim pacjent toleruje białko oraz od wymaganego dobowego spożycia białka w diecie.

Pacjenci mogą wymagać leczenia produktem Ravicti® przez całe życie, chyba że zostanie podjęta decyzja o przeprowadzeniu ortotopowego przeszczepu wątroby.

Dorośli i dzieci

Zalecane dawkowanie u pacjentów, u których nie stosowano kwasu fenylomastowego i pacjentów przestawianych z fenylomaślanu sodu lub iniekcji fenyllooctanu sodu/benzoesanu sodu na Ravicti® jest inne.

Zalecana całkowita dawka dobową produktu Ravicti® obliczana jest na podstawie powierzchni ciała i znajduje się w zakresie od 4,5 ml/m²/dobę do 11,2 ml/m²/dobę (5,3 g/m²/dobę do 12,4 g/m²/dobę), z uwzględnieniem tego, co następuje:

Całkowitą dawkę dobową należy podzielić na równe części i podawać podczas każdego posiłku lub karmienia (np. trzy do sześciu razy na dobę). Każdą dawkę należy zaokrąglić w górę do najbliższego 0,1 ml w przypadku pacjentów w wieku poniżej 2 lat oraz 0,5 ml w przypadku pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Zalecana dawka początkowa u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej fenylomaślanu:

- 8,5 ml/m²/dobę (9,4 g/m²/dobę) u pacjentów o powierzchni ciała poniżej 1,3 m²
- 7 ml/m²/dobę (8 g/m²/dobę) u pacjentów o powierzchni ciała większej lub równej 1,3 m²

Początkowa dawka produktu Ravicti® u pacjentów, u których stosowano wcześniej fenylomaślan sodu:

Pacjenci, którzy stosowali wcześniej fenylomaślan sodu powinni otrzymywać dawkę leku Ravicti®, która zawiera taką samą ilość kwasu fenylomastowego. Sposób przeliczania:

- Całkowita dawka dobową leku Ravicti® (ml) = całkowita dawka dobową sodu fenylomaślanu w tabletkach (g) × 0,86
- Całkowita dawka dobową leku Ravicti® (ml) = całkowita dawka dobową sodu fenylomaślanu w proszku (g) × 0,81

Początkowa dawka produktu Ravicti® u pacjentów, u których stosowano wcześniej iniekcje fenyllooctanu sodu/benzoesanu sodu:

Po osiągnięciu stabilności, wraz z doprowadzeniem do normy stężenia amoniaku pacjenci, u których stosowano wcześniej sodu fenyllooctan/sodu benzoesan, powinni otrzymywać

dawkę produktu leczniczego Ravicti® z górnego zakresu dawek leczniczych (11,2 ml/m²/dobę), przy czym należy wykonywać oznaczenia stężenia amoniaku w osoczu w celu ustalania dalszego dawkowania.

Zalecany schemat dobowy 8,5 ml/m²/dobę - 11,2 ml/m²/dobę przez okres do 24 godzin dla pacjentów ustabilizowanych, bez dalszego występowania hiperamonemii wygląda następująco:

- Krok 1: 100% dawki fenylooctanu sodu/benzoesu sodu oraz 50% dawki produktu leczniczego Ravicti® przez 4-8 godzin;
- Krok 2: 50% dawki fenylooctanu sodu/benzoesu sodu oraz 100% dawki produktu leczniczego Ravicti® przez 4-8 godzin;
- Krok 3: odstawienie fenylooctanu sodu/ benzoesu sodu oraz kontynuowanie stosowania pełnej dawki produktu leczniczego Ravicti® zgodnie ze schematem karmienia przez 4-8 godzin.

Dostosowanie dawki i monitorowanie leczenia u dorosłych i dzieci:

Dawkę dobową należy dostosować indywidualnie, zgodnie z szacowaną zdolnością pacjenta do syntezy mocznika, jeżeli pacjent w ogóle jest do niej zdolny oraz z uwzględnieniem tolerancji białka i dziennego spożycia białka, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju. Około 16% masy białka spożywanego w diecie stanowi azot. Uwzględniając, że około 47% azotu zawartego w diecie jest usuwane z organizmu w postaci produktów odpadowych, a około 70% podawanego kwasu fenylomaślowego zostaje przekształcone do fenyloacetyloglutaminy i jest usuwane wraz z moczem, wyjściowa szacowana dawka fenylomaślanu glicerolu na dobę to 0,6 ml fenylomaślanu glicerolu na każdy gram białka spożytego w diecie w ciągu 24 godzin, przy założeniu, że cały usuwany azot zostanie związany przez fenylomaślan glicerolu i wydzielony jako fenyloacetyloglutamina (phenylacetylglutamine, PAGN).

Dostosowanie dawki w oparciu o stężenie amoniaku w osoczu

Dawkę fenylomaślanu glicerolu należy dostosować w taki sposób, aby stężenie amoniaku w osoczu na czczo było niższe niż połowa górnej granicy normy (GGN) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych. U niemowląt i małych dzieci (na ogół w wieku poniżej 6 lat), gdzie zmierzenie stężenia amoniaku na czczo jest niepewne ze względu na częste karmienia, wynik pierwszego pomiaru stężenia amoniaku przeprowadzanego rano powinien być poniżej GGN.

Dostosowywanie dawki w oparciu o stężenie fenyloacetyloglutaminy w moczu

Przy dostosowywaniu dawki fenylomaślanu glicerolu i ocenie przestrzegania zaleceń przez pacjenta można wykorzystać pomiar stężenia fenyloacetyloglutaminy w moczu. Każdy gram fenyloacetyloglutaminy wydalanej z moczem w ciągu 24 godzin odpowiada ilości usuwanego azotu pochodzącego z 1,4 grama białka zawartego w diecie. Jeśli ilość wydalanej z moczem fenyloacetyloglutaminy jest niewystarczająca do pokrycia dziennej dawki białka przyjmowanego w diecie i stężenie amoniaku na czczo jest wyższe niż połowa zalecanej GGN, dawkę fenylomaślanu glicerolu należy zwiększyć. Czynnikiem warunkującym zakres zwiększenia dawki powinna być ilość białka przyjmowanego w diecie, która nie została pokryta, oszacowana według oznaczonego stężenia fenyloacetyloglutaminy w moczu w ciągu 24 godzin i szacunkowej dawki fenylomaślanu glicerolu potrzebnej na gram białka zawartego w diecie.

Spadek stężenia fenyloacetyloglutaminy w moczu poniżej następujących wartości może wskazywać na niewłaściwe przyjmowanie produktu leczniczego lub brak stosowania się do zaleceń:

- 9000 mikrogramów (mikrogramów/ml) w przypadku pacjentów w wieku poniżej 2 lat
- 7000 mikrogramów (mikrogramów/ml) w przypadku pacjentów w wieku 2 lat i powyżej i o powierzchni ciała mniejszej lub równej 1,3
- 5000 mikrogramów (mikrogramów/ml) w przypadku pacjentów w wieku 2 lat i powyżej i o powierzchni ciała większej niż 1,3

Jeśli stężenie fenyloacetyloglutaminy w moczu spadnie poniżej tych wartości, należy dokonać oceny stosowania się pacjenta do zaleceń i (lub) skuteczności wybranej drogi podawania produktu leczniczego (np. poprzez sondę) i rozważyć zwiększenie dawki fenylomaślanu glicerolu u pacjentów stosujących się do zaleceń, w celu osiągnięcia optymalnej kontroli stężenia amoniaku (w granicach normy u pacjentów w wieku poniżej 2 lat i mniej niż połowa GGN na czczo u pacjentów starszych).

Dostosowanie dawki w zależności od stężenia fenylomaślanu i fenyloacetyloglutaminy w osoczu

Objawami toksyczności kwasu fenylomaślanu mogą być nudności, ból głowy, ospałość, splątanie lub senność przy braku wysokiego stężenia amoniaku lub współistniejącej choroby. W związku z tym pomiar stężenia kwasu fenylomaślanu i fenyloacetyloglutaminy w osoczu może być pomocny przy ustalaniu dawki. Obserwowano, że stosunek stężenia kwasu fenylomaślanu do fenyloacetyloglutaminy w osoczu (oba mierzone w mikrogramach/ml) jest na ogół mniejszy niż 1 u pacjentów, u których nie dochodzi do kumulacji kwasu fenylomaślanu. U pacjentów, u których stosunek stężenia kwasu fenylomaślanu do fenyloacetyloglutaminy jest większy niż 2,5, dalsze zwiększanie dawki fenylomaślanu glicerolu może nie powodować zwiększenia wytwarzania fenyloacetyloglutaminy, nawet jeśli stężenie kwasu fenylomaślanu w osoczu wzrasta, ze względu na wysycenie reakcji sprzęgania. W takich przypadkach zwiększenie częstości dawkowania może prowadzić do niższego stężenia kwasu fenylomaślanu w osoczu i zmniejszenia stosunku stężenia kwasu fenylomaślanu do fenyloacetyloglutaminy. Stężenie amoniaku należy ściśle monitorować przy zmianie dawki fenylomaślanu glicerolu.

Niedobór syntetazy N-acetyloglutaminianowej (N-acetylglutamate synthase, NAGS) i CYTRYNY (cytrulinemia typu 2)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ravicti® w leczeniu pacjentów z niedoborem syntetazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS) i CYTRYNY (cytrulinemia typu 2).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest takie samo jak u dorosłych.

Populacje szczególne

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze)

Badania kliniczne produktu leczniczego Ravicti® nie obejmowały wystarczającej liczby uczestników w wieku 65 lat i starszych, aby można było określić, czy odpowiadają oni na leczenie w inny sposób niż młodsi uczestnicy. Ogólnie rzecz biorąc, przy określeniu dawki

dla pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność, zwykle zaczynając od dolnej granicy zakresu dawkowania, co odzwierciedla większą częstość pogorszenia się czynności wątroby, nerek lub czynności serca, oraz choroby współistniejące lub leczenie innym produktem leczniczym.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ reakcja przemiany kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy zachodzi w wątrobie, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może występować mniejsza zdolność przemiany i wyższe stężenie kwasu fenyllooctowego w osoczu oraz zwiększony stosunek kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy. W związku z tym dawkowanie u dorosłych i dzieci z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozpocząć od najniższego zalecanego zakresu dawkowania (4,5 ml / m² / dobę) i utrzymać najniższą dawkę niezbędną do zachowania kontroli stężenia amoniaku u pacjenta. Stosunek kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy w osoczu powyżej 2,5 może wskazywać na nasycenie wydajności reakcji przemiany kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy i konieczność zmniejszenia dawki lub zwiększenia częstości podawania kolejnych dawek. Stosunek stężenia kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy w osoczu może być pomocny przy monitorowaniu dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego oraz z zaburzeniami czynności nerek; bezpieczeństwo stosowania fenylomaślanu glicerolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest nieznane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Ravicti® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Leczenie u takich pacjentów najlepiej rozpocząć i prowadzić, stosując najniższą dawkę niezbędną do kontrolowania stężenia amoniaku we krwi.

Sposób podania

Podanie doustne lub do przewodu pokarmowego.

Produkt leczniczy Ravicti® powinien być przyjmowany wraz z posiłkami i podawany bezpośrednio do ust z użyciem strzykawki doustnej. Nie dodawać i nie mieszać produktu leczniczego z dużą ilością innych płynów, ponieważ fenylomaślan glicerolu jest cięższy niż woda, co może prowadzić do podania niepełnej dawki. Przeprowadzono badania zgodności. Produkt leczniczy Ravicti® można dodawać do małej ilości przecieru jabłkowego, ketchupu lub puree z dynii i należy wykorzystać w ciągu 2 godzin, jeżeli jest przechowywany w temperaturze pokojowej (25 °C). Ten produkt leczniczy można dodawać do odżywek leczniczych (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree i Citrulline) i wykorzystać w ciągu 2 godzin, jeżeli jest przechowywany w temperaturze 25 °C, lub w ciągu 24 godzin, jeżeli jest przechowywany w lodówce.

Na początek leczenia apteka zapewni zestaw startowy zawierający produkt leczniczy, nasadkę adaptującą do butelki wielokrotnie zamykanej oraz 7 strzykawek doustnych z oznaczeniem CE, o wielkości odpowiedniej do podania prawidłowej dawki. Po rozpoczęciu leczenia apteka będzie zapewniać standardowe opakowanie zawierające produkt leczniczy i nasadkę adaptującą do butelki wielokrotnie zamykanej. Dodatkowe strzykawki doustne z oznaczeniem CE kompatybilne z nasadką adaptującą do butelki wielokrotnie zamykanej można uzyskać w aptece.

Butelkę leku Ravicti® należy otworzyć, naciskając zakrętkę i obracając ją w lewo. Następnie należy nakręcić na butelkę nasadkę adaptującą do butelki wielokrotnie zamykanej. Końcówkę strzykawki doustnej umieścić w nasadce adaptującej do butelki wielokrotnie zamykanej. Odwrócić butelkę dnem do góry, nie wyjmując strzykawki. Napęlnić strzykawkę doustną, odciągając tłok do tyłu, aż strzykawka zostanie napęlniona dawką produktu leczniczego. Postukać w strzykawkę doustną, aby usunąć pęcherzyki powietrza, upewniając się, że w strzykawce znajduje się właściwa ilość płynu. Płyn ze strzykawki doustnej należy połknąć, albo podłączyć strzykawkę doustną do sondy gastrostomijnej lub nosowo-żołądkowej. Do przyjęcia wszystkich dawek danego dnia należy używać tej samej strzykawki doustnej. Ważne jest, aby się upewnić, że w przerwach pomiędzy kolejnymi dawkami strzykawka doustna jest czysta i sucha. Nie należy płukać nasadki adaptującej do butelki wielokrotnie zamykanej ani strzykawki doustnej między kolejnymi dawkami podawanymi danego dnia, ponieważ obecność wody powoduje rozkład fenylomaślanu glicerolu. Po użyciu należy szczelnie zamknąć kapsel umocowany na nasadce adaptującej do butelki wielokrotnie zamykanej. Po przyjęciu ostatniej dawki danego dnia należy wyrzucić strzykawkę doustną. Nasadkę adaptującą do butelki wielokrotnie zamykanej wyrzucić po opróżnieniu butelki lub po 14 dniach od otwarcia, nawet jeżeli butelka nie została opróżniona. Do każdej nowo otwartej butelki należy stosować nową nasadkę adaptującą do butelki wielokrotnie zamykanej.

Produkt leczniczy Ravicti® może być również podawany przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną wykonaną z silikonu medycznego z oznakowaniem CE u pacjentów, którzy nie są w stanie przyjąć produktu leczniczego doustnie.

Przygotowanie do podania przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną:

Badania *in vitro* oceniające procent odzysku całkowitej dawki podanej poprzez sondę nosowo-żołądkową, nosowo-jelitową lub gastrostomijną wykazały, że odsetek odzyskanej dawki wynosi powyżej 99% dla dawki powyżej 1 ml i 70% dla dawki 0,5 ml. Pacjenci, którzy mogą połykać płyny, powinni przyjmować produkt leczniczy Ravicti® doustnie, nawet jeśli założono im sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną. Jednakże u pacjentów, którzy nie mogą połykać płynów, sonda nosowo-żołądkowa lub gastrostomijną może być wykorzystywana do podawania leku Ravicti® w następujący sposób:

- Należy wykorzystać strzykawkę doustną, aby odmierzyć przepisaną dawkę leku Ravicti® z butelki.
- Umieścić końcówkę strzykawki doustnej w końcówce sondy gastrostomijnej/ nosowo-żołądkowej.
- Używając tłoka strzykawki doustnej podać produkt leczniczy Ravicti® do sondy.
- Przepłukać raz 10 ml wody lub odżywki medycznej i pozwolić, aby płyn ściekł po podaniu.

Nie zaleca się podawania dawki 0,5 ml lub mniejszej za pomocą sondy nosowo-żołądkowej, gastrostomijnej lub nosowo-jelitowej, ze względu na niski odsetek odzyskanej dawki podczas podawania.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną. Leczenie ostrej hiperamonemii.

3.1.6 Przedawkowanie

Kwas fenyllooctowy, aktywny metabolit fenylomaślanu glicerolu, może być odpowiedzialny za pojawienie się objawów przedmiotowych i podmiotowych neurotoksyczności i może kumulować się u pacjentów, którzy przedawkują produkt. W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie produktu leczniczego i rozpocząć monitorowanie pacjenta w poszukiwaniu ewentualnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocenę działań niepożądanych oparto na podstawie ekspozycji na lek u 114 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (65 dorosłych i 49 dzieci w wieku od 2 miesięcy do 17 lat) z niedoborem syntazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i zespołem HHH w trakcie 4 krótko- i 3 długoterminowych badań klinicznych, w których 90 pacjentów ukończyło 12-miesięczny okres leczenia (mediana czasu ekspozycji na lek = 51 tygodni).

Na początku leczenia mogą wystąpić ból brzucha, nudności, biegunki lub ból głowy; reakcje te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 5%) podczas leczenia fenylomaślanem glicerolu były: biegunka, wzdęcia i bóle głowy (8,8% każdy), zmniejszenie apetytu (7,0%), wymioty (6,1%), zmęczenie, nudności i zaburzenia zapachu skóry (5,3% każdy).

Dodatkowe działania niepożądane oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 16 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku poniżej 2 miesięcy. Mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła 10 miesięcy (zakres od 2 do 20 miesięcy).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane są uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. Częstość występowania określono jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane wymieniono według zmniejszającego się nasilenia.

Wszystkie reakcje niepożądane na lek zgłaszane przez jednego pacjenta spełniały kryteria reakcji niepożądanych występujących niezbyt często. Ze względu na rzadkość populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego oraz niewielką liczebność populacji (N = 114) uwzględnionej w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, częstość reakcji niepożądanych występujących rzadko i bardzo rzadko nie jest znana.

Tab. 9. Wykaz działań niepożądanych w badaniach klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Infekcja wirusowa przewodu pokarmowego
Zaburzenia endokrynologiczne	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	$\geq 1/100$ do $< 1/10$	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia

	≥1/1000 do <1/100	Hipoalbuminemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	≥1/100 do <1/10	Jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	≥1/100 do <1/10	Zawroty głowy, ból głowy, drżenia
	≥1/1000 do <1/100	Opaczne odczuwanie smaku, letarg, parestezja, nadpobudliwość psychoruchowa, senność, zaburzenia mowy
	≥1/1000 do <1/100	Dezorientacja, obniżenie nastroju
Zaburzenia serca	≥1/1000 do <1/100	Niemiarowość komorowa
Zaburzenia naczyniowe	≥1/1000 do <1/100	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	≥1/1000 do <1/100	Bezgłos, krwawienie z nosa, nieżyt nosa, ból jamy ustnej i gardła, podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	≥1/100 do <1/10	Wzdęcia, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, niestrawność, rozdęcie brzucha, zaparcia, dyskomfort w jamie ustnej, odruch wymiotny
	≥1/1000 do <1/100	Dyskomfort w jamie brzusznej, nieprawidłowe stolce, suchość w ustach, odbijanie, parcie na stolec, bóle w górnej i (lub) dolnej części brzucha, bolesna defekacja, stolce tłuszczowe, zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	≥1/1000 do <1/100	Ból pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	≥1/100 do <1/10	Nieprawidłowy zapach skóry, trądzik
	≥1/1000 do <1/100	Łysienie, nadmierne pocenie się, swędząca wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	≥1/1000 do <1/100	Bóle pleców, obrzęk stawów, skurcze mięśni, ból kończyn, zapalenie powięzi podszwowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	≥1/1000 do <1/100	Ból pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	≥1/100 do <1/10	Krwotok maciczny
	≥1/1000 do <1/100	Brak menstruacji, nieregularne miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	≥1/100 do <1/10	Zmęczenie, obrzęk obwodowy
	≥1/1000 do <1/100	Głód, gorączka
Badania diagnostyczne	≥1/100 do <1/10	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie luki anionowej, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie stężenia witaminy D
	≥1/1000 do <1/100	Wzrost stężenia potasu we krwi, wzrost stężenia triglicerydów we krwi, nieprawidłowy zapis elektrokardiogramu, wzrost stężenia lipoprotein o niskiej gęstości, wydłużony czas protrombinowy, wzrost liczby białych krwinek, wzrost masy ciała, zmniejszenie masy ciała

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane podczas długotrwałego leczenia fenylomaślanu glicerolu obserwowane częściej u dzieci niż u osób dorosłych to ból w nadbrzuszu (3 z 49 dzieci [6,1%] w porównaniu z 1 z 51 [2,0%] pacjentów dorosłych) i zwiększenie luki anionowej (2 z 49 dzieci [4,1%] w porównaniu z 0 na 51 pacjentów dorosłych [0%]).

W dodatkowym, długoterminowym (24 miesiące), niekontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym bezpieczeństwo produktu leczniczego RAVICTI oceniono

u 16 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku poniżej 2 miesięcy oraz u 10 dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat. Mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła 10 miesięcy (zakres od 2 do 20 miesięcy), a mediana czasu ekspozycji na lek u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat wynosiła 9 miesięcy (zakres od 0,2 do 20,3 miesiąca). Działania niepożądane produktu leczniczego podsumowano poniżej.

Tab. 10. Wykaz działań niepożądanych produktu leczniczego u pacjentów poniżej 2 miesięcy.

Klasyfikacja układów i narządów Preferowany termin	Łącznie (N=16)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2 (12,5%)
Niedokrwistość, nadpłytkowość	1 (6,3%) każde
Zaburzenia żołądka i jelit	3 (18,8%)
Biegunka,	2 (12,5%)
Zaparcia, wzdęcia, choroba refluksowa przetyku	1 (6,3%) każde
Badania diagnostyczne	4 (25%)
Zmniejszenie stężenia aminokwasów	1 (6,3%)
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	1 (6,3%)
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	1 (6,3%)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	1 (6,3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 (6,3%)
Zmniejszenie łaknienia	1 (6,3%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3 (18,8%)
Wysypka	3 (18,8%)

Tab. 11. Wykaz działań niepożądanych produktu leczniczego u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat.

Klasyfikacja układów i narządów Preferowany termin	Łącznie (N=10)
Zaburzenia żołądka i jelit	2 (20%)
Zaparcia	1 (10%)
Biegunka	1 (10%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 (20%)
Wysypka	1 (10%)
Podłużne bruzdy na paznokciach	1 (10%)
Wysypka	1 (10%)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku.

3.1.9 Kompetencje personelu

Leczenie produktem leczniczym Ravicti® powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Także w czasie leczenia fenylomaślanem glicerolu, u części pacjentów może wystąpić ostra hiperamonemia, w tym encefalopatia hiperamonemiczna.

Zmniejszenie wchłaniania fenylomaślanu występuje u pacjentów z niewydolnością trzustki lub z zaburzeniami wchłaniania jelitowego

Zewnątrzwydzielnicze enzymy trzustkowe powodują hydrolizę fenylomaślanu glicerolu w jelicie cienkim, oddzielając aktywny fragment cząsteczki, fenylomaślan, od glicerolu. Proces ten umożliwia wchłanianie fenylomaślanu do krwiobiegu. Mała ilość lub brak enzymów trzustkowych, albo choroba jelit skutkująca zaburzeniem wchłaniania tłuszczów może spowodować obniżenie lub brak trawienia fenylomaślanu glicerolu lub też obniżenie lub brak wchłaniania fenylomaślanu i gorszą kontrolę stężenia amoniaku w osoczu. Stężenie amoniaku należy ściśle monitorować u pacjentów z niewydolnością trzustki lub zaburzeniami wchłaniania jelitowego.

Neurotoksyczność

U pacjentów z nowotworem, którzy otrzymali kwas fenyllooctowy dożylnie, zgłaszano odwracalne objawy kliniczne wskazujące na neurotoksyczność (np. nudności, wymioty, senność) związaną ze stężeniem fenyllooctanu w zakresie 499-1285 mikrogramów/ml. Choć podobnych obserwacji nie odnotowano w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, należy podejrzewać wysokie stężenie kwasu fenyllooctowego u pacjentów (w szczególności u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy) z niewyjaśnioną sennością, splątaniem, nudnościami i letargiem, u których stwierdzono prawidłowe lub niskie stężenie amoniaku.

Jeśli objawy takie jak wymioty, nudności, bóle głowy, senność, splątanie lub ospałość występują przy braku wysokiego stężenia amoniaku lub innych chorób współistniejących, należy zmierzyć stężenie kwasu fenyllooctowego w osoczu oraz stosunek stężenia kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy w osoczu i jeżeli stężenie kwasu fenyllooctowego przekracza 500 mikrogramów/l oraz stosunek stężenia kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy w osoczu przekracza 2,5, należy rozważyć zmniejszenie dawki fenylomaślanu glicerolu lub zwiększenie częstości podawania dawek w ciągu doby.

Monitorowanie i badania laboratoryjne

Dawkę dobową należy indywidualnie dostosować z uwzględnieniem ewentualnej szacunkowej zdolności do syntezy mocznika, profilu aminokwasowego, tolerancji białka i dziennego

spożycia białka w diecie, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju. Podawanie preparatów uzupełniających dietę w aminokwasy może być niezbędne do utrzymania prawidłowego stężenia niezbędnych aminokwasów i aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach. Dalsze dostosowywanie dawki może być oparte na monitorowaniu stężenia amoniaku w osoczu, glutaminy, fenyloacetyloglutaminy w moczu i (lub) kwasu fenylooctowego i fenyloacetyloglutaminy w osoczu, oraz stosunku stężenia kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy w osoczu.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na stężenie amoniaku

Kortykosteroidy

Stosowanie kortykosteroidów może powodować rozkład białek strukturalnych i zwiększenie stężenia amoniaku w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania fenylomaślanu glicerolu i kortykosteroidów należy ściśle monitorować stężenie amoniaku.

Kwas walproinowy i haloperydol

Podczas stosowania haloperydolu i kwasu walproinowego może dojść do hiperamonemii. Podczas stosowania haloperydolu lub kwasu walproinowego u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego należy ściśle monitorować stężenie amoniaku.

Probenecyd

Probenecyd może hamować wydalanie metabolitów fenylomaślanu glicerolu przez nerki, w tym fenyloacetyloglutaminy.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Produktu Ravicti® nie należy stosować w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania fenylomaślanu glicerolu.

Glicerol

Fenylomaślan glicerolu podawany w maksymalnej zalecanej dawce zawiera mniej niż 0,5 g glicerolu na dawkę.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. preparat leczniczy Ravicti® nie jest refundowany w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ 2021).

3.2.1 Warunki refundacji fenylomaślanu glicerolu

Wnioskuje się o dostępność terapii fenylomaślanem glicerolu (Ravicti®) w leczeniu wspomagającym pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy arginino-bursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL), arginazy (ARG) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia [HHH]), których

nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów, w ramach programu lekowego.

Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania preparatu Ravicti® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Ravicti®, 1 butelka zawierająca 25 ml, ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument podziału ryzyka	██████████

Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Tak
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) zaburzenie cyklu mocznikowego potwierdzone badaniem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, obejmujące niedobór: <ol style="list-style-type: none"> a) syntetazy karbamoilofosforanowej I; lub b) karbamoilotransferazy ornitynowej; lub c) syntetazy argininobursztynianowej; lub d) liazy argininobursztynianowej; lub e) arginazy; lub f) translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia); 2) brak skutecznego leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla fenylomaślanu glicerolu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania fenylomaślanu glicerolu ze środków publicznych w leczeniu wspomagającym pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL), arginazy (ARG) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia [HHH]), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów, w ramach programu lekowego.

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania jak fenylomaślan glicerolu (brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 Ustawy refundacyjnej).

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny jak fenylomaślan glicerolu pomimo odmiennych mechanizmów działania leków (brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 Ustawy refundacyjnej).

Stąd też wnioskuje się o refundację leku Ravicti® w ramach nowej grupy limitowej.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce a także wcześniejsze uchwały/ stanowiska/ rekomendacje/ opinie Agencji dotyczące zaburzeń cyklu mocznikowego przedstawiono poniżej w Tab. 14.

Do chwili obecnej terapia fenylomaślanem glicerolu (Ravicti®) nie była przedmiotem oceny przez AOTMiT w żadnym wskazaniu.

Odnaleziono z kolei cztery oceny AOTMiT dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego:

- dwie związane z finansowaniem technologii we wskazaniu: niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2),
- jedną we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna oraz
- jedną we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia.

Preparat Carbaglu® (kwas kargluminowy) uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji w leczeniu niedoboru syntazy N-acetyloglutaminianowej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Pozytywne rekomendacje ze strony Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji uzyskał również preparat EAA (dieta eliminacyjna) w leczeniu hiperamonemii pierwotnej oraz produkt leczniczy Basic-p we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia.

Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2).

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia RP nr 92/2019 dnia 15 kwietnia 2019r. Opinia nr 34/2019 Prezesa AOTMiT z dnia 18 kwietnia 2019r.	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Carbaglu® (kwas kargluminowy we wskazaniu: niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2).</p> <p>Uzasadnienie: Wszystkie opisy przypadków klinicznych jednomyślnie sugerują pozytywny efekt kwasu kargluminowego w zmniejszaniu i normalizacji poziomu amoniaku w surowicy. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji ds. Leków uznał, że preparat Carbaglu jest skuteczny w obniżaniu poziomu amoniaku we krwi do normalnego stężenia, i stwierdził, że korzyści ze stosowania preparatu Carbaglu przewyższają ryzyko. Wniosek został złożony dla pierwszego w Polsce dziecka z potwierdzonym za pomocą badań genetycznych niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAG),</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne publikacje naukowe oraz niezaspokojone potrzeby medyczne populacji docelowej, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy) we wskazaniu: niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2).</p> <p>Uzasadnienie: Ze wszystkich odnalezionych publikacji dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa wynika, że kwas kargluminowy może być skuteczny w normalizacji poziomu amoniaku. Wytyczne kliniczne wskazują, że kwas kargluminowy jest lekiem pierwszej linii w terapii NAGSD. Eksperci kliniczni potwierdzają konieczność zastosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanym wskazaniu.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko RP nr 28/2019 z dnia 15 kwietnia 2019r.</p> <p>Rekomendacja nr 25/2019 Prezesa AOTMiT z dnia 15 kwietnia 2019r.</p>	<p>u którego występuje przełom hiperamonemiczny niedający się opanować za pomocą standardowego leczenia (w tym benzoesa-nem sodu). W rozmowie potwierdzono, że jest to przypadek pierwotnego niedoboru NAG, skutkujący wystąpieniem hiperamonemii (zatem jest to wskazanie zareje-strowane dla leku Carbaglu®).</p> <p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne wy-dawanie zgód na refundację żywności spe-cjalnego przeznaczenia medycznego: Basic-p we wskazaniach: acyduria metyloma-lonowa, acyduria izowalerianowa, acydu-ria propionowa, kwasica glutarowa, cytru-linemia, deficyt syntazy karbamylfosfo-ranu (CPS1), choroba syropu klonowego, hiperamonemia typu II, zespół hipoglike-mia-hiperamonemia.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refun-dację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Basic-p we wskazaniu: zespół Wolfa-Hirschhorna.</p> <p>Uzasadnienie: Korzyści płynące ze stosowania prepara-tów dietetycznych we wrodzonych wadach metabolicznych zdecydowanie przewyż-szają ryzyko, a ich skuteczność jest po-twierdzona dowodami naukowymi, jest zgodna z zaleceniami klinicznymi i popie-rana przez ekspertów klinicznych. Brak al-ternatywnych technologii medycznych. Z racji rzadkości występowania omawianych zespołów chorobowych refundacja prepa-ratu nie będzie stanowić nadmiernego ob-ciążenia dla płatnika publicznego.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego: Basic-p we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propio-nowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, hipe-ramonemia typu II, zespół hipoglikemia-hi-peramonemia.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawa-nie zgód na refundację środka spożyw-czego specjalnego przeznaczenia żywie-niowego: Basic-p we wskazaniu: zespół Wolfa-Hirschhorna.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wy-dawanie zgód na refundację żywności spe-cjalnego przeznaczenia medycznego: Ba-sic-p we wskazaniach zawartych w powż-szej rekomendacji. Mając na uwadze, że oceniany problem decyzyjny dotyczy nie-wielkiej liczby pacjentów, Prezes Agencji uznaje, że refundacja preparatu Basic-p w ramach importu docelowego może zwięk-szyć wachlarz dostępnych opcji żywienio-wych dla pacjentów, bez znaczącego ob-ciążenia budżetu płatnika publicznego.</p>
<p>Stanowisko RP nr 151/2015 z dnia 14 grudnia 2015r.</p> <p>Rekomendacja nr 95/2015 Prezesa AOTMiT z dnia 21 grudnia 2015r.</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskaza-niu: leczenie hiperamonemii spowodowa-nej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością ryczał-tową.</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za zasadne roz-ważenie finansowania przedmiotowej te-rapii w ramach programu lekowego, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na zobowią-zaniu wnioskodawcy do zwrotu kosztów refundacji powyżej ustalonego poziomu i/lub do zwrotu kosztów refundacji wni-oskowanych leków dla pacjentów z hiperamonemią o etiologii innej niż określona wnioskiem, którzy rozpoczęli leczenie NCGA przed postawieniem jednoznacznej diagnozy, a także uwzględnienia kosztów diagnostyki.</p> <p>Uzasadnienie:</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Carba-glu® (kwas kargluminowy) we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acety-loglutaminianowej, dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.</p> <p>Uzasadnienie: Analiza kliniczna opiera się na dowodach niskiej jakości, obejmujących opisy przy-padków. Analiza ekonomiczna wykazała, że lek jest kosztowo nieefektywny, dodatkowo posiada ona wiele ograniczeń. Za-proponowana kategoria dostępności refun-dacyjnej implikuje trudności w oszacowa-niu populacji korzystającej z wnioskowa-nego preparatu. wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na dużą rozbieżność w obciążeniu budżetu płatnika w zależności od przyjętego wariantu obliczeń, w zależ-ności od przyjętego zakresu zmienności wybranych parametrów.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Stosowanie kwasu kargluminowego w miejsce opieki standardowej jest skuteczniejsze ale droższe, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej. Technologię uznaje się za nieefektywną kosztowo. Brak jest danych na temat realnego czasu, jaki w praktyce potrzebny jest na przeprowadzenie odpowiednich testów diagnostycznych. Niepewne jest czy pacjent będzie w tym czasie leczony w ramach hospitalizacji, czy skorzysta z leku w ramach refundacji otwartej. Otwarta pozostaje kwestia w zakresie wymaganej dawki początkowej i podtrzymującej. Nie wiadomo również czy wraz z zastosowaniem kwasu kargluminowego konieczne będzie jednoczesne wdrożenie terapii wspomagającej lub przestrzeganie diety ograniczonej podaży białka, chociaż wydaje się, że kwas kargluminowy może być jedynym postępowaniem w przypadku NAGDS.</p>	
<p>Stanowisko RP nr 193/2013 z dnia 16 września 2013r.</p> <p>Rekomendacja nr 124/2013 Prezesa AOTMiT z dnia 16 września 2013r.</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydanie zgody na refundację sprowadzonego z zagranicy w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna.</p> <p>Uzasadnienie: Aktualne rekomendacje kliniczne, poświęcone postępowaniu we wrodzonych zaburzeniach cyklu mocznikowego/hiperamonemii pierwotnej, zalecają suplementację aminokwasami egzogennymi, w sytuacji obniżonej tolerancji białka, nie pozwalającej na osiągnięcie normalnego rozwoju i stabilizacji metabolicznej. Ponieważ hiperamonemia pierwotna należy do grupy chorób rzadkich, ograniczone dane, pochodzące z obserwacji klinicznych i przesłanki patofizjologiczne, należy uznać za wystarczające dla uznania za zasadne refundacji EAA u wybranych chorych.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgod na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że ograniczone dane dotyczące stosowania diety eliminacyjnej we wnioskowanym wskazaniu, pochodzące z obserwacji klinicznych oraz przesłanki patofizjologiczne, należy uznać za wystarczające z uwagi na fakt, że hiperamonemia pierwotna należy do grupy chorób rzadkich. Aktualne rekomendacje kliniczne, poświęcone postępowaniu we wrodzonych zaburzeniach cyklu mocznikowego/hiperamonemii pierwotnej, zalecają suplementację aminokwasami egzogennymi, w sytuacji obniżonej tolerancji białka, nie pozwalającej na osiągnięcie normalnego rozwoju i stabilizacji metabolicznej. Mając na uwadze powyższe, finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych należy uznać za zasadne.</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>

- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications>

Preparat Ravicti® uzyskał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w czterech agencjach HTA: szkockiej (SMC 2018), walijskiej (AWMSG 2019), niderlandzkiej (ZIN 2017) oraz kanadyjskiej (CADTH 2017).

Na stronie francuskiej agencji HTA zidentyfikowaną rekomendację kliniczną fenylomaślanu glicerolu jako terapię wspomagającą w przewlekłym leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (HAS 2018, HAS 2019). Rada Przejrzystości uznała wysoką korzyść kliniczną stosowania preparatu Ravicti®, jednak nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej w stosunku do produktu Ammonaps® (fenylomaślan sodu). Z kolei na stronach niemieckich agencji oceny technologii medycznych odnaleziono ocenę kliniczną i ekonomiczną produktu leczniczego Ravicti® (G-BA 2018, G-BA 2019, IQWIG 2018, IQWIG 2019).

Ponadto, na stronie internetowej NICE zidentyfikowano zarys projektu dotyczący oceny klinicznej i ekonomicznej fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego (NICE 2016). Zgodnie z informacją przekazaną przez zleceniodawcę NICE zdecydował o refundacji leku bez przeprowadzenia oceny.

W Tab. 15 zestawiono wszystkie oceny, rekomendacje, opinie czy zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Ravicti® odnalezione na wyżej wspomnianych stronach agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia.

Tab. 15. Rekomendacje, opinie i zalecenia dotyczące stosowania fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2019 (Walia)	Terapia wspomagająca w przewlekłym leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem: syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL), arginazy I (ARG) oraz niedoborem translokazy ornitynowej (zespół hiperamonemia-hiperornitynemia homocytrulinemii (HHH)), których nie można leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.	Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna stosowana w ramach NHS w leczeniu wspomagającym pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Preparat leczniczy Ravicti® należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycia białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka). To zalecenie ma zastosowanie tylko wtedy, gdy zatwierdzony zostanie Walijski Program Dostępu Pacjentów (WPAS, ang. <i>Wales Patient Access Scheme</i>) lub gdy cena katalogowa/umowna jest taka sama lub niższa niż cena PAS/WPAS.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Rekomendacja została ratyfikowana przez walijski rząd i będzie rozpatrywana co 3 lata.</p> <p>W ramach oceny opłacalności leku wykonano analizę minimalizacji kosztów (CMA) porównując Ravicti® z fenylomaślanem sodu (Ammonaps®) w postaci tabletek.</p> <p>Wyniki analizy podstawowej wykazały iż Ravicti® jest tańszy w porównaniu do Ammonaps®. Przeprowadzone analizy wrażliwości generują wyniki porównawcze od oszczędności do dodatkowych kosztów na jednego pacjenta rocznie.</p>
G-BA 2019 (Niemcy)	<p>Leczenie wspomagające pacjentów w wieku od 0 do <2 miesięcy z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem CPS, OTC, ASA, ASL, ARG i translokazy ornitynowej (zespół hiperamonemia-hiperornitynemia homocytrulinemia (HHH)), których nie można leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.</p> <p>Ravicti® powinien być stosowany z dietą ograniczającą spożycia białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).</p>	<p>Wspólny Komitet Federalny (G-BA) ustalił zakres dodatkowych korzyści terapeutycznych oraz liczbę pacjentów w wieku od 0 do 2 miesięcy, u których te korzyści wystąpią podczas leczenia fenylomaślanem glicerolu. G-BA przyjął, że liczba pacjentów rocznie wyniesie około 10-18, a koszty terapii fenylomaślanem glicerolu na pacjenta mogą wynieść od 1 247,96 € do 2 096,58 € w ciągu 2 pierwszych miesięcy życia.</p>
HAS 2019 (Francja)	<p>Terapia w leczeniu dzieci od 0 do 2 miesięcy z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem: syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL), arginazy I (ARG) oraz niedoborem translokazy ornitynowej (zespół hiperamonemia-hiperornitynemia homocytrulinemia (HHH)), których nie można leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.</p>	<p>Biorąc pod uwagę: wyniki badania przeprowadzonego u dzieci w wieku od 0 do 2 lat, badania kontrolowane w których wykazano iż Ravicti® nie jest gorszy od preparatu Ammonaps® pod względem kontroli poziomu amoniaku w osoczu, tolerancję leku u dzieci od 0 do 2 miesięcy oraz medyczną potrzebę dla tej rzadkiej i poważnej choroby wydano pozytywną opinię na rozszerzenie zarejestrowanego wskazania.</p>
IQWIG 2019 (Niemcy)	<p>Leczenie wspomagające pacjentów w wieku od 0 do <2 miesięcy z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem CPS, OTC, ASA, ASL, ARG i translokazy ornitynowej (zespół hiperamonemia-hiperornitynemia homocytrulinemia (HHH)), których nie można leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.</p> <p>Fenylomaślan glicerolu powinien być stosowany z dietą ograniczającą spożycia białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).</p>	<p>Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia fenylomaślanem glicerolu w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 10-18 osób. Roczny koszt terapii fenylomaślanem glicerolu jednego pacjenta oszacowano na zakres od 874,26€ do 2 598,85 €.</p>
HAS 2018 (Francja)	<p>Terapia w leczeniu dorosłych oraz dzieci w wieku ≥ 2 miesięcy z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem: syntetazy karbamoilofosforanowej I</p>	<p>Rzeczywista korzyść kliniczna preparatu Ravicti® jest wysoka. Niemniej jednak nie wykazano dodatkowych korzyści klinicznych Ravicti® w porównaniu do preparatu Ammonaps® w długotrwałym leczeniu</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	(CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL), arginazy I (ARG) oraz niedoborem translokazy ornitynowej (zespół hiperamonemia-hiperornitynemii homocytrulinemia (HHH)), których nie można leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.	wspomagającym dorosłych oraz dzieci w wieku ≥ 2 miesięcy.
G-BA 2018 (Niemcy)	Leczenie wspomagające dorosłych pacjentów oraz dzieci w wieku ≥ 2 miesięcy z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem: syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL), arginazy I (ARG) oraz niedoborem translokazy ornitynowej (zespół hiperamonemia-hiperornitynemii homocytrulinemia (HHH)), których nie można leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów. Ravicti® powinien być stosowany z dietą ograniczającą spożycia białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).	Wspólny Komitet Federalny (G-BA) ustalił zakres dodatkowych korzyści terapeutycznych oraz liczbę pacjentów, u których te korzyści wystąpią podczas leczenia fenylomaślanem glicerolu. G-BA przyjął, że liczba pacjentów rocznie wyniesie około 100-250, a koszty terapii fenylomaślanem glicerolu na pacjenta mogą wynieść od 52 214,42 € do 139 238,45 € rocznie.
IQWIG 2018 (Niemcy)	Leczenie wspomagające dorosłych i dzieci ≥ 2 miesięcy z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem CPS, OTC, ASA, ASL, ARG i translokazy ornitynowej (zespół hiperamonemia-hiperornitynemii homocytrulinemia (HHH)), których nie można leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów. Fenylomaślan glicerolu powinien być stosowany z dietą ograniczającą spożycia białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).	Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia fenylomaślanem glicerolu w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 94-234 osób. Roczny koszt terapii fenylomaślanem glicerolu jednego pacjenta oszacowano na zakres od 7 077,95 € do 131 255,44 €.
NCPE 2018 (Irlandia)	Terapia wspomagająca w przewlekłym leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci ≥ 2 miesiąca życia z zaburzeniami cyklu mocznikowego.	NCPE nie zaleca wykonania pełnej oceny farmakoeconomicznej Ravicti®. NCPE rekomenduje rozważenie zwrotu kosztów fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®) zgodnie z kryteriami określonymi w ustawie o zdrowiu (ceny oraz dostawy artykułów medycznych) z 2013 roku.
SMC 2018 (Szkocja)	Terapia wspomagająca w przewlekłym leczeniu dorosłych i dzieci ≥ 2 miesiąca życia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem: syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL), arginazy I (ARG) oraz niedoborem	Rekomendowane jest aby fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) został objęty finansowaniem w Szkocji w leczeniu wspomagającym pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Decyzja SMC o objęciu refundacją Ravicti® uwzględnia korzyści wynikające z Programu dostępu pacjentów do leczenia (<i>Patient Access Scheme</i>), który poprawia efektywność kosztową fenylomaślanu glicerolu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	translokazy ornitynowej (zespół hiperamonemia-hiperornitynemia homocytrulinemia (HHH)), których nie można leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.	<p>Fenylomaślan glicerolu należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycia białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).</p> <p>Eksperti kliniczni powołani przez SMC uważają że fenylomaślan glicerolu stanowiłby alternatywę dla fenylomaślanu sodu, przy czym niektórzy twierdzą że fenylomaślan glicerolu może zmniejszać liczbę przyjmowanych dawek leku, poprawić ich przyczepność, a także lepiej smakować.</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono minimalizacją kosztów, porównując fenylomaślan glicerolu z fenylomaślanem sodu. Wykazano iż terapia Ravicti® jest droższa od fenylomaślanu sodu przyjmowanego w tabletkach (w ramach różnych analiz uwzględniających powierzchnię ciała, masę oraz przyjmowana dawkę).</p>
CADTH 2017 (Kanada)	Przewlekłe leczenie dorosłych oraz dzieci ≥ 2 lat z zaburzeniami cyklu mocznikowego, których nie można leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.	<p>Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (CDEC) CADTH zaleca refundację fenylomaślanu glicerolu, jako leku wiążącego azot, w przewlekłym leczeniu dorosłych oraz dzieci ≥ 2 roku życia z zaburzeniami cyklu mocznikowego, których nie można leczyć wyłącznie poprzez zastosowanie diety ograniczającej spożywanie białka i/lub suplementację aminokwasów, jeśli spełnione zostaną następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - koszt planu lekowego nie może przekraczać kosztu fenylomaślanu sodu, - leczenie pacjenta powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego specjalistyczną wiedzę w zakresie leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego. <p>Argumenty za rekomendacją obejmowały wyniki RCT, które wskazały że fenylomaślan glicerolu nie jest gorszy od fenylomaślanu sodu pod względem wpływu na poziom amoniaku oraz cena GPB podana przez producenta jest o 46% wyższa niż cena NaPBA (Pheburane®).</p> <p>Dostarczony przez wnioskodawcę model ekonomiczny wykazał iż GPB nie wydaje się (50 000 \$/QALY) być opłacalnym w porównaniu z istniejącą opcją terapeutyczną (NaPBA, Pheburane®) lub poprzez kontrolę diety. W przypadku analiz porównujących GPB z NaPBA konieczne będzie obniżenie ceny o ponad 30%, aby GPB osiągnęło ICUR w wysokości 200 000 \$/QALY. Z kolei w przypadku analiz porównujących GPB z kontrolą diety należałoby obniżyć cenę leku o ponad 50%.</p> <p>Cena GPB podana przez producenta jest o 46% wyższa niż cena NaPBA (Pheburane®).</p>
ZIN 2017 (Niderlandy)	Leczenie wspomagające dorosłych pacjentów oraz dzieci (w wieku ≥ 2 miesięcy) z zaburzeniami cyklu mocznikowego, których nie można leczyć tylko poprzez stosowanie diety z niską zawartością białka i/lub suplementację aminokwasów.	<p>Instytut opieki zdrowotnej zaleca włączenie fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®) do załącznika 1A systemu refundacji leków (GVS). Załącznik 1A GVS zawiera listę grup leków, które mogą być stosowane wymiennie. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) może być stosowany zamiennie z fenylomaślanem sodu w oparciu o odpowiedniego kryteria wymienności.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Ocena kliniczna wykazała, iż fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) może być wymienny z lekami zawierającymi fenylomaślan sodu - Ammonaps® i Pheburane®.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie nie ma żadnych substancji finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego (Obwieszczenie MZ 2021).

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. (Rozporządzenie MZ 2021)

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016)

Dla opisywanej interwencji (fenylomaślan glicerolu - Ravicti®) wybrano 1 komparator - fenylomaślan sodu (Ammonaps®).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest rozszerzone względem wskazania rejestracyjnego fenylomaślanu glicerolu, ujętego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ravicti®, i obejmuje pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.

Obecnie nie ma żadnych substancji finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego.

Jedynym zarejestrowanym w Polsce preparatem, którego wskazanie w dużym stopniu pokrywa się ze wskazaniem omawianej interwencji jest fenylomaślan sodu. Wskazanie fenylomaślanu sodu pokrywa się ze wskazaniem fenylomaślanu glicerolu w zakresie niedoboru 3 z 6 enzymów: syntetazy karbamoilofosforanowej (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC) oraz syntetazy argininobursztynianowej (ARG). Innym preparatem, zarejestrowanym w procedurze centralnej, stosowanym w zaburzeniach cyklu mocznikowego jest kwas kargluminowy. Jednak wskazanie kwasu kargluminowego w żadnym stopniu nie pokrywa się z deficytami enzymów dla Ravicti®. Szczegóły przedstawiono w Tab. 16.

W toku przeszukiwań strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) zidentyfikowano produkt Prohippur zawierający substancję czynną - benzoesan sodu, który miał być stosowany w leczeniu następujących chorób dziedzicznych: hiperglicynemia nieketotyczna oraz zaburzenia cyklu mocznikowego. Dokument o wycofaniu wniosku o dopuszczenie do obrotu wydano 27 kwietnia 2018 roku (EMA/258015/2018). Wniosek o dopuszczenie do obrotu wycofano po przeprowadzeniu przez CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) oceny dokumentacji przedłożonej przez firmę i sformułowaniu listy pytań. CHMP miał zastrzeżenia związane z brakiem wystarczających dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania benzoesanu sodu w różnych schorzeniach oraz brakiem badań klinicznych, w których stosowano produkt Prohippur. Ponadto stwierdzono iż firma powinna przedstawić dane wskazu-

jące, że Prohippur granulat działa w taki sam sposób jak benzoesan sodu zastosowany w opublikowanych badaniach. Zdaniem CHMP korzyści ze stosowania produktu Prohippur nie przewyższały ryzyka.

W bazie drugs.com zidentyfikowano preparat Ammonul, zawierający fenyllooctan sodu i benzoesan sodu. Preparat ten jest wskazany w terapii pomocniczej ostrej hiperamonemii i związanej z nią encefalopatii u dzieci i dorosłych z niedoborami enzymów biorących udział w cyklu mocznikowym. Produkt ten nie jest jednak zarejestrowany w Europie (drugs.com).

Nie zidentyfikowano preparatu leczniczego zawierającego benzoesan sodu dostępnego na polskim rynku, jednak odnaleziono preparaty złożone, których jednym ze składników jest benzoesan sodu: Gargarin 30 g, Gargarin 5 g, Soligardin 2,5 g stosowane pomocniczo w stanach zapalnych jamy ustnej i gardła w przebiegu nieżytów górnych dróg oddechowych, anginy, infekcji wirusowych i zakażeń grzybiczych oraz preparat Carident 5g wskazany w leczeniu błony śluzowej jamy ustnej, chorób przyzębia oraz pomocniczo w zespole Stevensa-Johnsona (LekInfo24).

Reasumując, jedynymi preparatami poza wnioskowanym, zarejestrowanymi w Polsce w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego są: fenylomaślan sodu oraz kwas kargluminowy. Jednak wyłącznie wskazanie fenylomaślanu sodu pokrywa się ze wskazaniem omawianej interwencji (do pewnego stopnia), dlatego może stanowić jej komparator. Z kolei wskazanie kwasu kargluminowego, mimo iż dotyczy zaburzeń cyklu mocznikowego, nie pokrywa się w żadnym stopniu z deficytami enzymów dla Ravicti®.

We wszystkich kontrolowanych badaniach fenylomaślanu glicerolu aktywny komparator stanowi fenylomaślan sodu.

W związku z powyższym zasadnym wydaje się porównanie fenylomaślanu glicerolu do fenylomaślanu sodu.

Tab. 16. Porównanie dokładnych wskazań fenylomaślanu glicerolu, fenylomaślanu sodu oraz kwasu kargluminowego. (Ravicti® ChPL, Ammonaps® ChPL, Pheburane® ChPL, Carbaglu® ChPL, Ucedane® ChPL)

Wskazanie	Fenylomaślan glicerolu Ravicti®	Fenylomaślan sodu Ammonaps®, Pheburane®	Kwas kargluminowy	
			Carbaglu®	Ucedane®
niedobór CPS	x	x		
niedobór OTC	x	x		
niedobór ASS	x	x		
niedobór ASL	x			
niedobór ARG	x			
zespół HHH	x			
pierwotny niedobór NAGS			x	x
kwasicca izowalerianowa			x	
kwasicca metylomalonowa			x	
kwasicca propionowa			x	

CPS-syntetaza karbamoilofosforanowa, OTC-karbamoilotransferaza ornitynowa, ASS-syntetaza argininobursztynianowa, ASL-liaza argininobursztynianowa, ARG-arginaza I, HHH-niedobór translokazy ornitynowej, tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemiahomocytrulinemia, NAGS-syntaza N-acetyloglutaminianowa

4.2 Charakterystyka komparatora

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące komparatora opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Ammonaps®).

Tab. 17. Opis fenylomaślanu sodu na podstawie ChPL Ammonaps® (ChPL Ammonaps®).

Nazwa międzynarodowa	Fenylomaślan sodu
Nazwa handlowa	Ammonaps®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	A16A X03 (różne leki wpływające na przewod pokarmowy oraz metabolizm)
Postać	Tabletki
Dawka	Dawka dobową powinna być indywidualnie dostosowana z uwzględnieniem tolerancji białka przez pacjenta oraz dziennego spożycia białka, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju. Zazwyczaj całkowita dawka dobową fenylomaślanu sodu w doświadczeniu klinicznym wynosi: <ul style="list-style-type: none"> • 450 - 600 mg/kg mc./dobę u dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg • 9,9 - 13,0 g/m² pc./dobę u dzieci o masie ciała większej niż 20 kg, młodzieży i dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek większych niż 20 g/dobę (40 tabletek).
Droga podania	Doustnie
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	8 grudnia 1999
Podmiot odpowiedzialny	Immedica Pharma AB
Wskazania	Leczenie pomocnicze w przewlekłej terapii zaburzeń cyklu mocznikowego, w tym niedoboru syntetazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej. Produkt ten jest wskazany u wszystkich pacjentów z chorobą ujawniającą się w okresie noworodkowym (całkowite niedobory enzymów, pojawiające się w ciągu pierwszych 28 dni życia). Produkt jest także wskazany u pacjentów, u których choroba ujawniła się w okresie późniejszym (częściowe niedobory enzymów, pojawiające się po upływie pierwszego miesiąca życia), z encefalopatią hiperamonemiczną w wywiadzie.

4.2.1 Mechanizm działania

Fenylomaślan sodu jest pro-lekiem, który szybko ulega przemianie do fenyllooctanu. Fenyllooctan jest związkiem metabolicznie czynnym, który wiąże się z glutaminą poprzez acetylację i tworzy fenylloacetyloglutaminę, która jest następnie wydalana przez nerki. Z molarnego punktu widzenia fenylloacetyloglutamina jest porównywalna z mocznikiem (każdy związek zawiera 2 mole azotu) i dlatego stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu. Na podstawie badań wydalania fenylloacetyloglutaminy u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego możliwe jest oszacowanie, że na każdy gram podanego fenylomaślanu sodu powstaje od 0,12 do 0,15 g azotu z fenylloacetyloglutaminy. Fenylomaślan sodu zmniejsza zatem podwyższone stężenia amoniaku i glutaminy w osoczu krwi u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Ważne jest wczesne postawienie diagnozy i natychmiastowe rozpoczęcie leczenia w celu zwiększenia przeżywalności i poprawienia wyników klinicznych.

4.2.2 Dawkowanie

Dawka dobową powinna być indywidualnie dostosowana z uwzględnieniem tolerancji białka przez pacjenta oraz dziennego spożycia białka, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju.

Zazwyczaj całkowita dawka dobową fenylomaślanu sodu w doświadczeniu klinicznym wynosi:

- 450 - 600 mg/kg mc./dobę u dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg
- 9,9 - 13,0 g/m² pc./dobę u dzieci o masie ciała większej niż 20 kg, młodzieży i dorosłych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek większych niż 20 g/dobę (40 tabletek).

Monitorowanie leczenia: Stężenia amoniaku, argininy, niezbędnych aminokwasów (zwłaszcza aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach), karnityny oraz białek w osoczu krwi powinny być prawidłowe. Stężenie glutaminy w osoczu krwi powinno być mniejsze niż 1 000 μmol/l.

Zalecenia dietetyczne: Ammonaps® należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją niezbędnych aminokwasów i karnityny.

U pacjentów ze zdiagnozowanym w okresie noworodkowym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej lub karbamoilotransferazy ornitynowej wymagana jest suplementacja cytryliny albo argininy w ilości 0,17 g/kg mc./dobę lub 3,8 g/m² pc./dobę.

U pacjentów ze zdiagnozowanym niedoborem syntetazy argininobursztynianowej wymagana jest suplementacja argininy w ilości 0,4 - 0,7 g/kg mc./dobę lub 8,8 - 15,4 g/m² pc./dobę.

Jeśli wskazane jest dodatkowe spożycie kalorii, zaleca się podawanie produktu bezbiałkowego.

Całkowitą dawkę dobową produktu Ammonaps® należy podzielić na równe części i podawać podczas każdego posiłku (np. trzy razy na dobę). Tabletki należy zażywać z dużą ilością wody.

4.2.3 Przeciwwskazania

- Cięża,
- Karmienie piersią,
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (stearynian wapnia, krzemionka koloidalna bezwodna).

4.2.4 Przedawkowania

Jeden przypadek przedawkowania miał miejsce u 5-miesięcznego niemowlęcia po podaniu przypadkowo dawki 10 g (1370 mg/kg mc.). U pacjenta wystąpiła biegunka, drażliwość i kwasica metaboliczna z hipokaliemią. Objawy ustąpiły u pacjenta w ciągu 48 godzin po zastosowaniu leczenia objawowego.

Objawy te są wynikiem gromadzenia się fenyllooctanu, który wykazuje zależne od dawki działanie neurotoksyczne po podaniu dożylnym w dawce do 400 mg/kg mc./dobę. Objawy neurotoksyczności obejmowały przede wszystkim senność, zmęczenie oraz zawroty głowy. Rzadziej występowały objawy takie jak: zaburzenia świadomości, bóle głowy, zaburzenia

smaku, zaburzenia słuchu, dezorientacja, zaburzenia pamięci oraz nasilenie istniejącej neuropatii.

W przypadku przedawkowania, należy przerwać leczenie i zastosować leczenie podtrzymujące. Wskazane może być przeprowadzenie hemodializy lub dializy otrzewnowej.

4.2.5 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z zastosowaniem Ammonaps® u 56% pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, natomiast uważa się, że 78% tych przypadków nie miało związku z produktem AMMONAPS.

Działania niepożądane dotyczyły głównie układu rozrodczego i pokarmowego.

Działania niepożądane są wymienione poniżej według układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość określa się jako: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Często: Niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, leukocytoza, trombocytoza
- Niezbyt często: Niedokrwistość aplastyczna, wybroczyny

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- Często: Kwasica metaboliczna, zasadowica, zmniejszenie łaknienia

Zaburzenia psychiczne

- Często: Depresja, drażliwość

Zaburzenia układu nerwowego

- Często: Omdlenia, bóle głowy

Zaburzenia serca

- Często: Obrzęki
- Niezbyt często: Arytmia

Zaburzenia żołądka i jelit

- Często: Bóle brzucha, wymioty, nudności, zaparcia, zaburzenia smaku
- Niezbyt często: Zapalenie trzustki, wrzody trawienne, krwawienia z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Często: Wysypka, inny niż zazwyczaj zapach skóry

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Często: Nerkowa kwasica kanalikowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- Bardzo często: Brak miesiączki, nieregularne miesiączki

Badania diagnostyczne

- Często: Zmniejszenie stężenia potasu, albumin, białka całkowitego i fosforanów we krwi. Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny, kwasu moczowego, chlorków, fosforanów oraz sodu. Zwiększenie masy ciała.

Prawdopodobną toksyczną reakcją na podawanie produktu Ammonaps® (450 mg/kg/dobę) zaobserwowano u 18-letniej pacjentki cierpiącej na brak łaknienia, u której rozwinęła się encefalopatia metaboliczna w powiązaniu z kwasicą mleczanową, ciężką hiperkaliemią, niedokrwistością aplastyczną, neuropatią obwodową i zapaleniem trzustki. Po zmniejszeniu dawki leku nastąpiła poprawa stanu pacjentki z wyjątkiem epizodów nawrotowego zapalenia trzustki, które ostatecznie były przyczyną zaprzestania terapii produktem leczniczym.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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. (AOTMiT 2016)

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 klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Po przeprowadzeniu wstępnego wyszukiwania badań klinicznych dotyczących opisywanej interwencji (fenylomaślan glicerolu - Ravicti®) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego dokonano podziału na badania krótkoterminowe (czas obserwacji do 10 tygodni), długoterminowe ≤ 2 lat oraz długoterminowe > 5 lat.

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności w badaniach długoterminowych przeprowadzono w oparciu o punkty końcowe raportowane w badaniach krótkoterminowych, które stanowiły najwyższy poziom wiarygodności (1 randomizowane badanie kliniczne oraz 3 kontrolowane badania otwarte, bez randomizacji) oraz w większości stanowiły badania poprzedzające (wyjątek stanowiła ocena jakości życia oraz ocena neuropsychologiczna pacjentów przeprowadzona wyłącznie w dwóch z badań długoterminowych zakwalifikowanych do analizy).

W zakwalifikowanych badaniach krótko- i długoterminowych ocenione zostaną takie punkty końcowe dotyczące skuteczności jak:

- poziom amoniaku w osoczu (wartość AUC, TNAUC, maksymalne i minimalne stężenie zarejestrowane w ciągu 24 h ostatniego dnia leczenia daną interwencją, a także odsetek wartości amoniaku powyżej górnej granicy normy),
- liczbę przełomów hiperamonemicznych,
- poziom glutaminy w osoczu,
- preferencje pacjentów dot. leczenia (element PRO, ang. *patient-reported outcome*),
- jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SF-15 (ang. *Short form-15 general health survey*, jeden z modułów zwalidowanego kwestionariusza PedsQL),
- wyniki testów neuropsychologicznych obejmujących ocenę ilorazu inteligencji według skali WASI, zachowania dzieci przy użyciu Listy Zachowań Dziecięcych (CBCL), funkcji poznawczych według skali BRIEF, wyniku kalifornijskiego testu uczenia się językowego (CVLT).

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona zostanie na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 18) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne,
- 3 badania kliniczne bez randomizacji oraz
- 5 badań jednoramiennych fenylomaślanu glicerolu w leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (006, 003, 005, 012, 007, 005 SE, 012 SE, 011, 009).

Tab. 18. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®) w leczeniu wspomagającym zaburzeń cyklu mocznikowego w porównaniu do fenylomaślanu sodu.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest rozszerzone względem wskazania rejestracyjnego fenylomaślanu glicerolu, ujętego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ravicti® i obejmuje pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.

Preparat Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego, zwiększając szansę pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego na utrzymanie poziomu amoniaku we krwi na bezpiecznym poziomie, zapobiegając hiperamonemii, stanowiącej poważne zagrożenie zdrowia i życia pacjenta.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia [HHH]), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.
Interwencja (I)	Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) stosowany razem z dietą ograniczającą spożycie białka i/lub bez suplementacji (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).
Komparator (C)	Fenylomaślan sodu
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • poziom amoniaku w osoczu, • liczba przełomów hiperamonemicznych, • poziom glutaminy w osoczu, • preferencje pacjentów dot. leczenia, • jakość życia, • ocena neuropsychologiczna. Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, • badania kontrolowane bez randomizacji, • badania jednoramienne.

8 Aneks

8.1 Program lekowy

PROGRAM LEKOWY – LECZENIE WSPOMAGAJĄCE ZABURZEŃ CYKLU MOCZNIKOWEGO (ICD-10: E72.2)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) zaburzenie cyklu mocznikowego potwierdzone badaniem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, obejmujące niedobór:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) syntetazy karbamoilofosforanowej I; lub b) karbamoilotransferazy ornitynowej; lub c) syntetazy argininobursztynianowej; lub d) liazy argininobursztynianowej; lub e) arginazy; lub f) translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia); <p>2) brak skutecznego leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną; 2) leczenie ostrej hiperamonemii. <p>3. Kryteria wyłączenia z dalszego udziału w programie Spełnienie któregośkolwiek z poniższych warunków:</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Fenylomaślan glicerolu należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) stężenie amoniaku we krwi; 2) profil aminokwasowy w osoczu; 3) profil kwasów organicznych metodą GC/MS w moczu; 4) profil acylokarnityn metodą tandem MS w surowicy/suchej kropli krwi; 5) przy podejrzeniu deficytu OTC - wydalanie kwasu orotowego w moczu (ilościowo), 6) przy podejrzeniu zespołu HHH - profil aminokwasowy w moczu, 7) badania genetyczne, 8) konsultacja psychologa (ocena stopnia rozwoju), 9) konsultacja neurologa, 10) konsultacja dietetyczna (ocena ilości białka w diecie). <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Okresowe monitorowanie (w zależności od potrzeb klinicznych, wieku i stabilności pacjenta; nie rzadziej niż raz w roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) stężenie amoniaku we krwi,

<ol style="list-style-type: none"> 1) przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowo-komórkowy; 2) nadwrażliwość na fenyllooctany lub fenylomaślany; 3) ciąża lub karmienie piersią; 4) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację terapii. 		<ol style="list-style-type: none"> 2) stężenie glutaminy w osoczu (pożądana wartość < 800 umol/L; dopuszczalna wartość <1000 umol/L), 3) konsultacja psychologa (ocena stopnia rozwoju), 4) konsultacja neurologa, 5) konsultacja dietetyczna. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej świadczeniobiorcy danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu.
--	--	---

Spis rycin

Ryc. 1. Cykl mocznikowy (Summar 2018, zmodyfikowane).....	10
Ryc. 2. Algorytm postępowania w rozpoznaniu zaburzeń cyklu mocznikowego (Summar 2018, zmodyfikowane).	15

Spis tabel

Tab. 1. Jednostki chorobowe związane z deficytem enzymów i transporterów w cyklu mocznikowym (Dobrzańska 2020, Summar 2018).	10
Tab. 2. Objawy kliniczne pacjentów w zależności od wieku, w którym się pojawiają (Monch 2014, Summar 2018).	17
Tab. 3. Obraz kliniczny pacjentów w zależności od rodzaju niedoboru enzymu lub transportera w cyklu mocznikowym (Mew 2017).	17
Tab. 4. Zapadalność ogólna oraz wśród chorych z UCDs z podziałem na typ zaburzenia. (Summar 2013, Batshaw 2014, MNGHA 2014).	19
Tab. 5. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego wg wytycznych praktyki klinicznej.	21
Tab. 6. Podsumowanie wytycznych klinicznych postępowania w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.	26
Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego.	29
Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	30
Tab. 9. Wykaz działań niepożądanych w badaniach klinicznych.	36
Tab. 10. Wykaz działań niepożądanych produktu leczniczego u pacjentów poniżej 2 miesięcy.	38
Tab. 11. Wykaz działań niepożądanych produktu leczniczego u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat.	38
Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.	41
Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.	41
Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2).	42
Tab. 15. Rekomendacje, opinie i zalecenia dotyczące stosowania fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®).	45
Tab. 16. Porównanie dokładnych wskazań fenylomaślanu glicerolu, fenylomaślanu sodu oraz kwasu kargluminowego. (Ravicti® ChPL, Ammonaps® ChPL, Pheburane® ChPL, Carbaglu® ChPL, Ucedane® ChPL)	51
Tab. 17. Opis fenylomaślanu sodu na podstawie ChPL Ammonaps® (ChPL Ammonaps®).	52
Tab. 18. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	58
Tab. 19. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	59

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- AWMSG 2019** <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2127> [dostęp: 11.05.2020]
- Batshaw 2014** Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism* 2014;113:127-30.
- BIMDG 2017a** Rekomendacje kliniczne British Inherited Metabolic Diseases Group. Hyperammonaemia: urea cycle disorders otc and cps deficiencies, 2017. Dostęp online: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-UCD1-v4_852010_09092016.pdf [dostęp: 12.05.2020]
- BIMDG 2017b** Rekomendacje kliniczne British Inherited Metabolic Diseases Group. Hyperammonaemia: UREA CYCLE DISORDERS - Citrullinaemia and Argininosuccinic aciduria, 2017. Dostęp online: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-UCD2-v4_819161_09092016.pdf [dostęp: 12.05.2020]
- BIMDG 2018** Rekomendacje kliniczne British Inherited Metabolic Diseases Group. Adult emergency management Urea cycle defects, 2018. Dostęp online: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_UCD-rev_2015_422170_09012016.pdf [dostęp: 12.05.2020]
- Braissant 2010** Braissant O. Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2010;100 Suppl 1:S3-S12. doi:10.1016/j.ymgme.2010.02.010
- CADTH 2017** https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0497_complete_Ravicti_Mar-23-17.pdf [dostęp: 11.05.2020]
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0497_Ravicti_CL_Report.pdf [dostęp: 11.05.2020]
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0497_Ravicti_PE_Report.pdf [dostęp: 11.05.2020]
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/SR0497_Ravicti_PI_Submissions.pdf [dostęp: 11.05.2020]
- Camacho 2012** Camacho J, Rioseco-Camacho N. Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria Syndrome. 2012 May 31. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. [dostęp: 29.05.2020]
- ChPL Ravicti®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ravicti®- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ravicti-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.09.2020]
- ChPL Ammonaps®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ammonaps® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ammonaps-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.09.2020]
- ChPL Carbaglu®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbalu® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133243/anx_133243_pl.pdf [dostęp: 11.09.2020]
- ChPL Pheburane®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pheburane® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pheburane-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.09.2020]
- ChPL Ucedane®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ucedane® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ucedane-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.09.2020]
- Crisan 2018** Elena Crisan, MD; Chief Editor: Tarakad S Ramachandran, MBBS, FRCP(C), FACP, FRCP. Hyperammonemia. *Medscape*. [dostęp: 29.05.2020]
- Dobrzańska 2020** Dobrzańska A., Obrycki Ł., Socha P. Choroby rzadkie. Standardy medyczne. Warszawa; 2020.

- drugs.com** <https://www.drugs.com/ammonul.html> [dostęp: 11.09.2020]
- EMA/258015/2018** https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-prohippur-sodium-benzoate_pl.pdf [dostęp: 11.09.2020]
- EIMD** Gick J. Choroby cyklu mocznikowego. Przewodnik dla pacjentów, rodziców i rodzin. https://www.e-imd.org/files/medias/files/patient/parents-family/cycle_uree_POL.pdf [dostęp: 08.05.2020]
- EIMD 2014** Rekomendacje kliniczne European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases. Urea cycle disorders: Quick reference guide, 2014. https://www.e-imd.org/files/medias/files/recommendations/UCD%20guideline_Quick%20reference%20guide_201408.pdf [dostęp: 12.05.2020]
- E-MID** https://www.eimd-registry.org/index.php?id=center_list [dostęp: 12.05.2020]
- G-BA 2018** https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3449/2018-08-16_AM-RL-XII_Glycerolphenylbutyrat_D-303_BAnz.pdf [dostęp: 11.05.2020]
- G-BA 2019** https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3865/2019-07-04_AM-RL-XII_Glycerolphenylbutyrat_D-435_BAnz.pdf [dostęp: 11.05.2020]
- Haberle 2012** Haberle J, Boddaert N, Burlina A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012;7:32.
- Haberle 2019** Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(6):1192-1230. doi:10.1002/jimd.12100
- HAS 2018** https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/ravicti_summary_ct16547.pdf [dostęp: 11.05.2020]
- HAS 2019** https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17725_RAVICTI_PIS_EI_Avis2_CT17725.pdf [dostęp: 11.05.2020]
- IQWIG 2018** https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html?query_extended=ravicti&date_from=&date_to= [dostęp: 11.05.2020]
- IQWIG 2019** https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html?query_extended=ravicti&date_from=&date_to= [dostęp: 11.05.2020]
- LekInfo 24** <https://www.lekinfo24.pl/opis-leku/l,sodium-benzoate-benzoosan-sodu,dp,na%20b%C5%82on%C4%99%20%C5%9Bluzow%C4%85%20jamy%20ustnej,mnid,1625.html?opis=3001> [dostęp: 11.09.2020]
- Kawalec 2013** Sykut-Cegielska J. Rozdział 8: Wrodzone wady metabolizmu. W: Kawalec W. i in., red. *Pediatrics* tom 1, Warszawa: PZWL, 2015: 245-86.
- Matsumoto 2019** Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet.* 2019;64(9):833-847. doi:10.1038/s10038-019-0614-4
- Mew 2017** Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea Cycle Disorders Overview. *GeneReviews®*. Seattle; 1993. (aktualizowane 2017)
- MNGHA 2014** King Abdulaziz Medical City, Department of Paediatrics King Abdulaziz Medical City 1, Genetics Division. Guidelines: Diagnosis, Treatment and Monitoring Urea Cycle disorders. <https://ngha.med.sa/English/Pages/default.aspx> [dostęp: 13.05.2020]
- Monch 2014** Monch E. Deficiencies of the Urea Cycle - Clinical Significance and Therapy. *Uni-Med.*; 2014.
- MSKCiPZ 2008** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10to mi_56a8f5a554a18.pdf [dostęp: 28.05.2020]

- NCIMD 2017** Rekomendacje kliniczne National Centre for Inherited Metabolic Disorders. Nursing guidelines for the management of children with urea cycle defects, 2017. Dostęp online: <http://metabolic.ie/wp-content/uploads/2015/04/Nursing-Guidelines-management-of-children-with-Urea-Cycle-Disorders-2017.pdf> [dostęp: 12.05.2020]
- NCPE 2018** <http://www.ncpe.ie/drugs/glycerol-phenylbutyrate-ravicti/> [dostęp: 11.05.2020]
- NECMP 2013** Rekomendacje kliniczne New England Consortium of Metabolic Programs. Neonate/Infant/Child with Hyperammonemia, 2013. <https://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-materials/urea-cycle-disorders/neonate-infant-child-with-hyperammonemia/> [dostęp: 12.05.2020]
- NICE 2016** <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Proposed-appraisals-no-wave/glycerol-phenylbutyrate-draft-scope.pdf> [dostęp: 11.05.2020]
- NORD 2013** Rekomendacje kliniczne the National Organization for Rare Disorders. NORD Physician Guide to the Urea Cycle Disorders (UCD), 2013. <https://rarediseases.org/physician-guide/urea-cycle-disorders/> [dostęp: 12.05.2020]
- Obwieszczenie MZ 2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r> [dostęp: 15.05.2021]
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- SMC 2018** <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3649/glycerol-phenylbutyrate-ravict-final-july-2018-for-website.pdf> [dostęp: 11.05.2020]
- Stone 2019** Stone WL, Basit H, Jaishankar GB. Urea Cycle Disorders. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482363/> [dostęp: 18.09.2020]
- Summar 2013** Summar ML, Koelker S, Freedenberg D et al. The incidence of urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism* 2013;110:179-80.
- Summar 2018** Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):231-246. doi:10.1016/j.pcl.2017.11.004
- UCDC** Rekomendacje kliniczne Urea Cycle Disorders Consortium. Urea Cycle Treatment Guidelines. <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/ucdc/Healthcare-Professionals/Urea-Cycle-Treatment-Guidelines> [dostęp: 12.05.2020]
- UHL NHS 2019** Rekomendacje kliniczne University Hospitals of Leicester. Hyperammonaemia-PICU guidelines, 2019. <https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Hyperammonaemia%20UHL%20Childrens%20Intensive%20Care%20Guideline.pdf> [dostęp: 12.05.2020]
- Ustawa refundacyjna 2011** 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).
- ZIN 2017** <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/09/12/gvs-advies-glycerolfenylbutyraat-ravicti> [dostęp: 11.05.2020]

