

Carbaglu® (kwas kargluminowy) w leczeniu niedoboru syntazy N- acetyloglutaminy

Analiza kliniczna



Warszawa

Styczeń 2015

Autorzy raportu:

- [REDACTED] - HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] - HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] - HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDACTED]: główny autor, wyszukiwanie i krytyczna ocena danych, edycja dokumentu, kontrola poprawności danych.
- [REDACTED]: kierownictwo prac, edycja dokumentu, kontrola ostatecznej wersji raportu.
- [REDACTED]: konsultacje merytoryczne.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

ORPHAN EUROPE

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]

Recordati Polska sp. z o.o.
16 Królewska Street, 00-103 Warsaw, POLAND
TEL. (00) 48 22 206 84 50 - FAX (00) 48 22 206 84 51

[REDACTED]
[REDACTED]

Streszczenie

Analiza problemu decyzyjnego

Hiperamonemia to zaburzenie metaboliczne charakteryzujące się zwiększonym ponad dopuszczalny poziom stężeniem amoniaku w surowicy krwi. Jedną z przyczyn wzrostu poziomu amoniaku jest niedobór syntazy N-acetyloglutaminy – autosomalne recesywne zaburzenie cyklu mocznikowego. Niedobór syntazy N-acetyloglutaminy stanowi chorobę ultraradką. Rozpowszechnienie w krajach Unii Europejskiej wynosi 0,00125 na 10 000. Według informacji podmiotu odpowiedzialnego, w chwili obecnej w Polsce nie ma chorego z rozpoznaniem niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy. W Europie liczba rozpoznanych przypadków nie przekracza kilkunastu – kilkudziesięciu. Celem leczenia pacjentów z jest normalizacja poziomu amoniaku oraz stężenia aminokwasów w osoczu krwi. Podstawowe postępowanie medyczne obejmuje interwencje dietetyczne oraz farmakoterapię.

Cel analizy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego (Carbaglu®) w hiperamonemii w przebiegu niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencjach odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano publikacji spełniających predefiniowane kryteria.

Wyniki

Do dnia 21.01.2015 roku w toku przeszukiwań baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kwasu kargluminowego:

- 20 prac dotyczących zastosowania kwasu kargluminowego w pierwotnym niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGSD) stanowiących opisy 21 przypadków;
- 1 pracę dotyczącą zastosowania kwasu kargluminowego w pierwotnym niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGSD) stanowiącą retrospektywną serię przypadków, obejmującą opisy 23 pacjentów (Guffon 2011).

Nie zidentyfikowano żadnego kontrolowanego badania klinicznego – wszystkie odnalezione prace stanowią opisy przypadków. Większość prac dotyczy niemowląt, jednak zidentyfikowano również opisy przypadków zachorowań wśród starszych pacjentów.

We wszystkich zidentyfikowanych opisach przypadków leczenie Carbaglu było skuteczne i stosunkowo szybko prowadziło do obniżenia i docelowo normalizacji poziomu amoniaku. Dwa przypadki zakończyły się zgonem, a u trzech pacjentów stwierdzono opóźniony rozwój. Należy mieć na uwadze, że opóźniony rozwój wynikał z późnej diagnozy i, co za tym idzie, późnego wdrożenia skutecznej terapii Carbaglu. Zgony dwojga pacjentów również były niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

W zidentyfikowanym badaniu retrospektywnym, przed zastosowaniem kwasu kargluminowego 70% pacjentów stosowało dietę ograniczającą spożycie protein. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej 84% pacjentów było na diecie dopuszczającej wolne spożycie protein, co z czasem prowadziło do poprawy wzrostu. W momencie rozpoczęcia leczenia 7 na 10 pacjentów miało zmieniony rozwój neurologiczny, jednak podczas okresu obserwacji 5 spośród tych 7 pacjentów miało wyniki badań kognitywnych i neurologicznych mieszczące się w normie. Wyjściowo, 4/7 pacjentów było opóźnionych psychomotorycznie. Poprawa funkcji psychomotorycznych nastąpiła u 2 pacjentów. W przypadku żadnego z pacjentów o normalnym statusie neurologicznym/psychomotorycznym nie wystąpiło

pogorszenie od czasu wprowadzenia terapii kwasem kargluminowym. W przypadku dwojga pacjentów leczonych nadzwyczaj niskimi dawkami kwasu kargluminowego wystąpił zgon (niewydolność wieloorganowa z encefalopatią i ciężkim epizodem hiperamonemii), w obu przypadkach nie był on związany z kwasem kargluminowym.

Podsumowanie

Podsumowując, wszystkie zidentyfikowane opisy przypadków wskazują na wysoką skuteczność kwasu kargluminowego w przypadku niedoboru NAGS. Podanie leku prowadzi do szybkiej normalizacji poziomu amoniaku, w wielu przypadkach umożliwia wprowadzenie normalnej lub bardziej liberalnej diety, a także zaprzestanie podawania innych leków. Tolerancja leku i profil bezpieczeństwa są korzystne – skutki uboczne obserwowano w jednym opisie przypadku (pierwsze zastosowanie Carbaglu) po podaniu dużej dawki leku i ustąpiły po jej zmniejszeniu.

Spis treści

Streszczenie	5
Spis treści	7
Skróty i akronimy	11
1 Analiza problemu decyzyjnego	13
1.1 Opis problemu zdrowotnego.....	13
1.1.1 Definicja jednostki chorobowej.....	13
1.1.2 Epidemiologia.....	14
1.1.3 Etiologia i patogenezą	14
1.1.4 Obraz kliniczny	16
1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka.....	16
1.1.6 Przebieg naturalny i rokowanie	17
1.1.7 Leczenie	18
1.1.7.1 Wytyczne kliniczne leczenia hiperamonemii.....	19
1.1.7.2 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych	23
1.1.7.2.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych	23
1.1.7.2.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.....	23
1.2 Interwencja	25
1.2.1 Carbaglu® (kwas kargluminowy)	25
1.3 Technologie opcjonalne.....	27
1.3.1 Uzasadnienie doboru komparatorów	27
1.3.2 Komparatory.....	28
1.3.2.1 Wymiatacze azotu/wolnych rodników	28
1.3.2.1.1 L-arginina	29
1.3.2.1.2 Benzoesan sodu.....	30
1.3.2.1.3 L-cytrulina	30
1.3.2.1.4 Biotyna.....	30
1.3.2.1.5 Fenylomaślan sodu	31
1.3.2.1.6 Fenylloctan sodu.....	34
1.3.2.2 Dieta eliminacyjna.....	34

1.4	Oceniane punkty końcowe	35
2	Cel pracy	36
3	Metodyka	37
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych	37
3.1.1	Strategia	37
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania	38
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania	38
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych	39
3.1.5	Ocena jakości prac	39
3.2	Strategia analizy badań	39
4	Wyniki przeglądu systematycznego	40
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych	40
4.2	Opracowania wtórne	42
4.2.1	Haberle 2011	42
5	Analiza wyników badań pierwotnych	44
5.1	Seria przypadków – Guffon 2011	44
5.2	Poszczególne opisy przypadków	48
6	Dyskusja i ograniczenia	57
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	57
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia	59
6.3	Wyniki innych analiz	59
6.4	Siła dowodów	59
7	Podsumowanie	60
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych		61
Aneks 2. Prace włączone do opracowania		62
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		64
Aneks 4. Wyniki przeszukiwania bazy clinicaltrials.gov		66
Aneks 5. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych		68
Aneks 6. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA		69

Spis tabel.....	73
Spis rycin	74
Piśmiennictwo	75

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASL	Liaza argininobursztynianowa (ang. <i>argininosuccinate lyase</i>)
ASS	Syntetaza argininobursztynianowa (ang. <i>argininosuccinate synthase</i>)
b/d	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CoA	Koenzym A
CPSI	Syntetaza karbamoilofosforanowa (ang. <i>carbamoyl phosphate synthetase I</i>)
CT	Tomografia komputerowa, TK (ang. <i>Computed Tomography</i>)
CVZ	College voor Zorgverzekeringen
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IV	Dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
IVA	Kwasica izowalerianowa (ang. <i>isovaleric acicemia/aciduria</i>)
MMA	Kwasica metylomalonowa (ang. <i>methylmalonyl acicemia/aciduria</i>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
N/A	Nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NAGS	Syntaza N-acetyloglutaminianowa (ang. <i>N-acetylglutamate synthase</i>)
NAGSD	Niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ang. <i>N-acetylglutamate synthase deficiency</i>)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NORD	The National Organization for Rare Disorders
OTC	Transkarbamyłaza ornitynowa (ang. <i>ornithine transcarbamylase</i>)
PPA	Kwasica propionowa (ang. <i>propionic acidemia/aciduria</i>)
PLA	Placebo
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SGA	Badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (ang. <i>Single Group Assignment</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
UCD	Zaburzenie cyklu mocznikowego (ang. <i>Urea Cycle Disorders</i>)
UE	Unia Europejska

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Opis problemu zdrowotnego

Poniżej przedstawiono charakterystykę populacji z pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, w której kwas kargluminowy jest stosowany.

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego), kwas kargluminowy jest wskazany w leczeniu hiperamonemii w przebiegu pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminianowej, a także kwasie organicznych.

1.1.1 Definicja jednostki chorobowej

Hiperamonemia – zaburzenie metaboliczne charakteryzujące się zwiększonym ponad dopuszczalny poziom stężeniem amoniaku w surowicy krwi. W zależności od jej przyczyny, hiperamonemia może być pierwotna lub wtórna.¹

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu $>50 \mu\text{mol/l}$ ($>100 \mu\text{mol/l}$ u noworodków). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowana jako stan nagły.²

Hiperamonemia może występować w przebiegu takich schorzeń, jak:

- zaburzenia cyklu mocznikowego (w tym: pierwotny niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej);
- kwasice organiczne (w tym: kwasica izowalerianowa, propionowa i metylomalonowa).

Zaburzenia cyklu mocznikowego należą do wrodzonych schorzeń metabolicznych związanych z różnymi defektami enzymatycznymi. Wynikają z mutacji genetycznych wywołujących wady metabolizmu dodatkowego azotu wytwarzanego przez rozkład białek i innych cząsteczek zawierających azot. Ciężki niedobór lub całkowity brak aktywności enzymów cyklu mocznikowego lub kofaktora powoduje nagromadzenie amoniaku i innych metabolitów prekursorowych w ciągu pierwszych kilku dni życia. Zaburzenia cyklu mocznikowego cechuje triada objawów: hiperamonemia, encefalopatia oraz zasadowica oddechowa. Pierwsze objawy kliniczne choroby pojawiają się najczęściej w okresie noworodkowym, jednak występują również późne postacie.³ W przypadku zaburzeń cyklu mocznikowego leczenie należy prowadzić dożywotnio.

Niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej jest autosomalnym recesywnym zaburzeniem cyklu mocznikowego. Syntaza karbamoilo-fosforanu I jest enzymem występującym w macierzy mitochondrialnej i katalizuje pierwszą reakcję cyklu mocznikowego, w której karbamoilo-fosforan jest produkowany. Syntaza karbamoilo-fosforanu I, w skrócie CPS1 jest aktywowana przez jej naturalny aktywator – N-acetylo glutaminian, który z kolei jest syntetyzowany z acetylo-CoA i kwasu glutaminowego w reakcji katalizowanej przez N-acetylo-syntazę glutaminianową, powszechnie zwaną NAGS. N-acetylo-glutaminian jest wymagany, aby mógł nastąpić cykl mocznikowy. Niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej lub mutacja genetyczna w genie kodującym enzym prowadzi do niewydolności cyklu mocznikowego, w której amoniak nie jest przekształcany w mocznik, lecz gromadzony we krwi prowadząc do stanu zwanego hiperamonemią typu I.^{4,5}

1.1.2 Epidemiologia

Rozpowszechnienie niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy w krajach Unii Europejskiej wynosi 0,00125⁶ na 10 000 (dane EMA). Rozpowszechnienie w Polsce (na podst. rozpowszechnienia dla UE) wynosi ok. 5 osób (należy podkreślić, że wg informacji podmiotu odpowiedzialnego, w chwili obecnej w Polsce nie ma chorego z rozpoznaniem niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy, a w Europie liczba rozpoznanych przypadków nie przekracza kilkudziesięciu).

Wg Agencji Oceny Technologii Medycznych, częstość występowania hiperamonemii pierwotnej (zapadalność) szacuje się na 1:8000 – 1:44 000 żywych urodzeń.² Jednocześnie brakuje danych epidemiologicznych szacujących zapadalność na pierwotny niedobór syntazy N-acetyloglutaminy.⁷

1.1.3 Etiologia i patogeneza

Ze względu na etiologię, hiperamonemia dzieli się na pierwotną i wtórną.

Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów uczestniczących w cyklu kwasu mocznikowego (ang. *urea cycle disorders*, UCD), skutkujących gromadzeniem się amoniaku w ciele pacjenta i obejmuje niedobór: liazy argininobursztynianowej (ASL), syntazy argininobursztynianowej (ASS), syntazy I karbamoilofosforanowej (CPS1), transkarbamylazy ornitynowej (OTC), arginazy I (ARG1).²

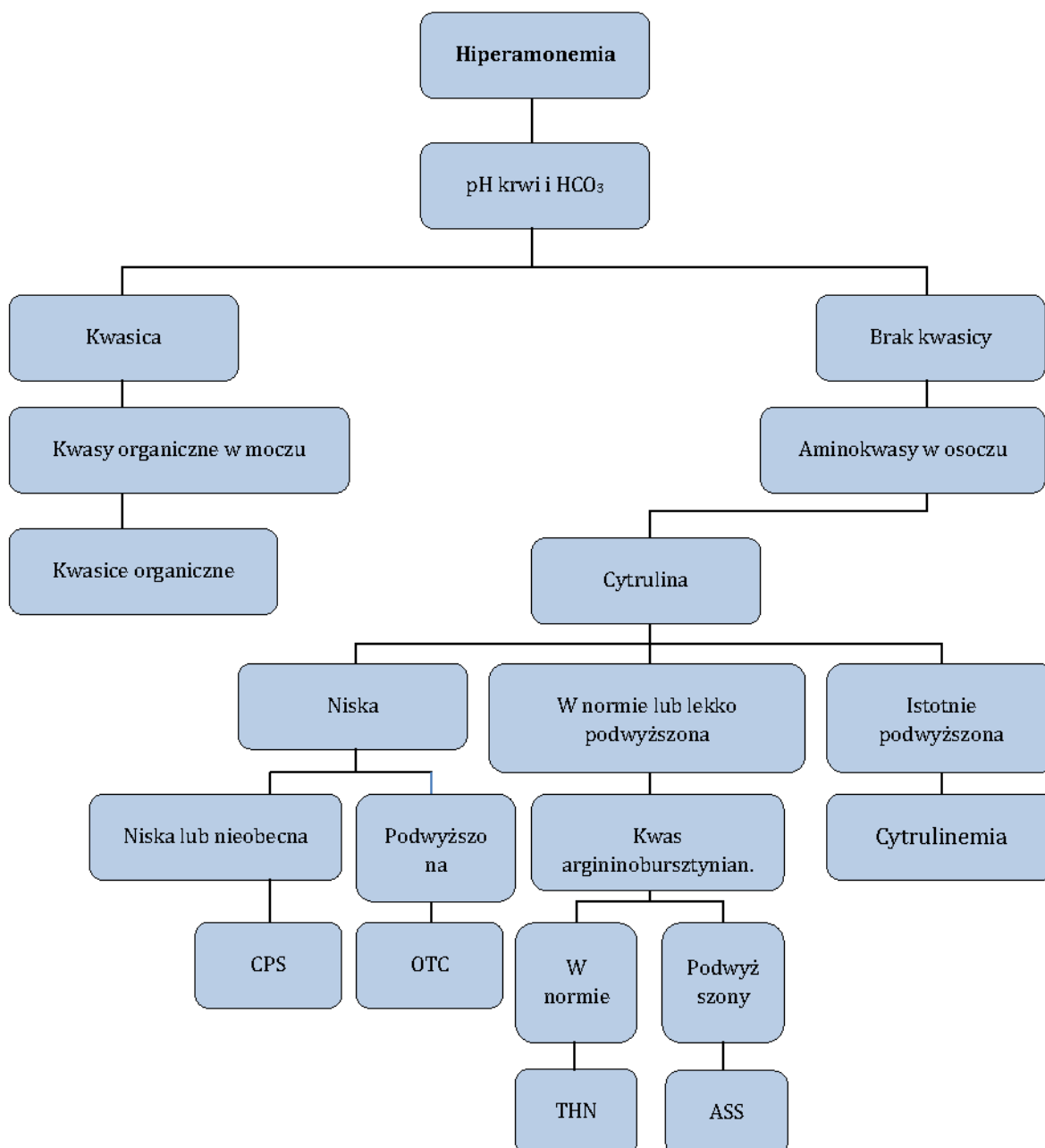
Hiperamonemia wtórna może być spowodowana:⁸

- nadmiernym wytwarzaniem amoniaku ze względu na wzmożoną pracę mięśni (drgawki, niewydolność oddechowa),
- stosowaniem niektórych leków, np. kwasu walproinowego,⁹

- infekcjami wywoływanymi przez bakterie posiadające ureazę,
- kwasicami organicznymi,
- zespołem hiperinsulinemia-hiperamonemia,¹⁰
- zespołem HHH (hiperornitynemia, hiperamonemia, homocytrulinemia),¹¹
- lizynuryczną nietolerancją białka.¹²

Poniższy diagram prezentuje możliwe etiologie hiperamonemii wraz z metodami ich określania.

Rysunek 1. Etiologia hiperamonemii.



Na podstawie: Auron 2012.¹³

Legenda: CPS – syntetaza karbamoilofosforanowa; OTC – transkarbamylaza ornityny; THN – przemijająca hiperamonemia noworodka; ASS – syntetaza argininobursztynianowa.

Niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej jest autosomalnym recesywnym zaburzeniem cyklu mocznikowego. Niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej lub mutacja genetyczna w genie kodującym enzym prowadzi do niewydolności cyklu mocznikowego, w której amoniak nie jest przekształcany w mocznik, lecz gromadzony we krwi prowadząc do stanu zwanego hiperamonemią typu I.^{4,5}

1.1.4 Obraz kliniczny

Podstawowymi objawami pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminianowej są objawy związane z hiperamonemią. Hiperamonemia objawia się hipotonią, napadami padaczkowymi, wymiotami i zmianami neurologicznymi (włączając w to stupor). Może, poprzez inhibicję sekrecji insuliny, mieć również efekt diabetogeniczny. Hiperamonemia może powodować nieodwracalne zmiany dla rozwijającego się mózgu obejmujące: zaburzenia postawy, zaburzenia funkcji poznawczych, napady padaczkowe i porażenie mózgowie. Całkowity czas trwania śpiączki hiperamonemicznej oraz maksymalne stężenie amoniaku (lecz nie szybkość jego usuwania) jest ujemnie skorelowany z prognozą neurologiczną pacjenta. Dotyczy to stężenia amoniaku przekraczającego 300 mmol/l. Pozostawienie pacjenta bez odpowiedniego leczenia może skutkować zgonem.²

1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

W przypadku rozpoznania u pacjentów hiperamonemii (na podstawie badań biochemicznych, określając poziom amoniaku w osoczu) należy niezwłocznie wprowadzić leczenie, a dopiero potem diagnozować szczegółowo przyczynę hiperamonemii.

Hiperamonemia

Z hiperamonemią nie są związane zazwyczaj żadne specyficzne objawy fizyczne. Dotknięte tym schorzeniem niemowlęta zazwyczaj wykazują:

- odwodnienie;
- letarg;
- szybki oddech;
- hipotonię;

- wybrzuszenia ciemiączka.¹⁴

Badanie ujawnia swoiste objawy, takie jak zapach przypominający zapach spoconych stóp w przypadku kwasicy izowalerianowej lub nadzwyczajnie kruche włosy w przebiegu kwasicy argininobursztynianowej. U niemowląt z niedoborem liazy argininobursztynianowej może wystąpić powiększenie wątroby.

Należy przeprowadzić następujące badania u pacjentów z podejrzeniem hiperamonemii:

- analizę gazów krwi tętniczej,
- oznaczenie poziomu aminokwasu w surowicy,
- oznaczenie poziomu kwasu orotowego w moczu,
- badania ketonowe moczu,
- oznaczenie stężenia kwasów organicznych w moczu i w osoczu,
- testy enzymatyczne,
- analizę mutacji DNA: jest to metoda z wyboru w celu potwierdzenia diagnozy zaburzeń cyklu mocznikowego,
- badania obrazowe:
 - neuroobrazowanie: CT lub MRI mózgu,
 - spektroskopię MR.¹⁴

Pierwotny niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej

Wstępna diagnoza niedoboru syntazy N-acetyloglutaminianowej na podstawie objawów i parametrów biochemicznych powinna być wsparta przez biopsję wątroby i badania DNA.^{15,16,17}

1.1.6 Przebieg naturalny i rokowanie

Dzieci dotknięte chorobą rodzą się w stanie ogólnym dobrym, który jednak stopniowo pogarsza się, zwykle w miarę upływu godzin i po rozpoczęciu karmienia (piersią bądź mieszanką mleczną). Noworodek nie przyjmuje jedzenia, staje się senny, postępuje stopniowa utrata świadomości do śpiączki włącznie. Dołączają się zaburzenia termoregulacji, drgawki i hiperwentylacja, która jest przyczyną zasadowicy oddechowej. W trakcie narastania obrzęku mózgu w miejsce hiperwentylacji rozwija się hipowentylacja, aż do zatrzymania oddechu.¹⁸

Dzieci, którym udało się przeżyć okres noworodkowy, cechuje zmienność fenotypowa, w zależności od liczby incydentów hiperamonemii. Obraz kliniczny może być bezobjawowy, natomiast postaci skrajne cechują znaczne ubytki neurologiczne, takie jak: opóźnienie umysłowe, niedowłady, drgawki, ataksja, opóźnienie wzrostu oraz postępująca encefalopatia. Im później pojawiają się objawy kliniczne, tym przebieg choroby jest łagodniejszy, jednak w każdym przypadku znacznego upośledzenia

przemian cyklu mocznikowego istnieje ryzyko wystąpienia śpiączki i zgonu. Kobiety będące nosicielkami mutacji o łagodniejszym przebiegu często skarżą się na niechęć do pokarmów bogatobiałkowych, migrenopodobne bóle głowy, incydenty drażliwości i wymiotów, drgawek występujących po spożyciu większej ilości białek. U mężczyzn często brak jest objawów prodromalnych, natomiast po wielu latach może dojść do gwałtownego upośledzenia cyklu mocznikowego, śpiączki i zgonu.¹⁸

1.1.7 Leczenie

Celem leczenia pacjentów z UCD jest normalizacja poziomu amoniaku oraz stężenia aminokwasów w osoczu krwi. Podstawowe postępowanie medyczne obejmuje interwencje dietetyczne oraz farmakoterapię.²

W przypadku rozpoznania ostrej hiperamonemii bardzo istotne jest niezwłoczne rozpoczęcie terapii – większość wytycznych klinicznych wskazuje w przypadku podejrzenia hiperamonemii na konieczność wdrożenia leczenia przed postawieniem szczegółowej diagnozy (zdiagnozowaniem przyczyny hiperamonemii), aby zapobiec postępowaniu nieodwracalnych zmian w mózgu.

Wytyczne kliniczne zgodnie wskazują na konieczność:

- przerwania podawania protein w diecie;
- rozpoczęcia podawania 10% glukozy IV;
- podania leków (w zależności od stanu pacjenta, ciężkości hiperamonemii wyrażonej poziomem amoniaku w osoczu oraz od tego, czy postawiono już diagnozę czy nie);
- przeprowadzenia dializy (gdy stan pacjenta jest ciężki, a stężenie amoniaku w osoczu wysokie) – preferowana jest hemodializa.

Jeśli chodzi o leczenie farmakologiczne, substancje stosowane w terapii hiperamonemii, które są wymieniane w wytycznych klinicznych to:

- l-arginina;
- karnityna;
- kwas kargluminowy;
- l-cytrulina;
- biotyna;
- witamina B12;
- fenylomaślan sodu;
- fenylooctan sodu;
- benzoesan sodu.

1.1.7.1 Wytyczne kliniczne leczenia hiperamonemii

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	Haberle 2012 ¹⁹	<p>W przypadku ostrej hiperamonemii należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestać podawania protein; • rozpocząć podawanie 10% glukozy IV; • rozpocząć podawanie pierwszoliniowych leków: <ul style="list-style-type: none"> ○ niezdiagnozowany pacjent (w zależności od poziomu amoniaku w surowicy): <ul style="list-style-type: none"> ▪ l-argininy IV i wymiataczy azotu; ▪ kwasu kargluminowego, karnityny, witaminy B12, biotyny; ○ pacjent z nieznanym UCD (w zależności od poziomu amoniaku w surowicy): <ul style="list-style-type: none"> ▪ kontynuować leczenie farmakologiczne z użyciem l-argininy (oraz kontynuować lub dodać l-cytrulinę dla NAGSD, CPS1D lub OTCD) i benzoesan sodu ± fenyloomaślan sodu/fenylooctan sodu; ▪ zwiększyć dawkę lub podać dożylnie. • przy poziomie amoniaku 500-1000 $\mu\text{mol/l}$: natychmiast rozpocząć hemo(dia)filtrację; • przy poziomie amoniaku > 1000 $\mu\text{mol/l}$: rozważyć dalszą terapię aktywną lub rozpocząć leczenie paliatywne.
	Haberle 2011 ²⁰	<p>Postępowanie w przypadku pierwotnej hiperamonemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zapewnić co najmniej 110% dziennego zapotrzebowania na energię, doustnie lub dożylnie. • Należy zastosować l-argininę w celu przywrócenia funkcji cyklu mocznikowego. Jeśli hiperargininemia jest wykluczona, l-arginina-HCl (początkowo dożylnie) jest substancją najczęściej stosowaną, ale cytrulina może być również podawana w mitochondrialnych UCD. • Należy zastosować wymiatacze azotu, ale nie należy stosować powtarzanych dawek nasycających. W Europie są dostępne tylko dwie substancje, z których jedna jest licencjonowanym lekiem (fenyloomaślan sodu), a druga – środkiem chemicznym (benzoesan sodu). W przypadku ostrej interwencji, benzoesan sodu z fenylooctanem sodu albo bez (który jest aktywnym metabolitem fenyloomaślanu sodu) może być podawany dożylnie. • Należy rozważyć zastosowanie kwasu kargluminowego. • Należy wdrożyć żywienie dojelitowe tak szybko, jak to możliwe w oparciu o dietę niskobiałkową. • Należy rozważyć suplementację składników odżywczych (EAA, witaminy, minerały, pierwiastki śladowe).
Stany Zjednoczone	NORD 2012 ²¹	<p>Leczenie zaburzeń cyklu mocznikowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie farmakologiczne w nagłych przypadkach przy użyciu wymiataczy amoniaku i argininy należy wdrożyć tak szybko, jak to możliwe przy użyciu połączenia leków fenylooctanu sodu i benzoesanu sodu (Ammonul, Ucyclid Pharma), w czasie gdy wdrażana jest dializoterapia oraz diagnostyka. • Stosowana jest kombinacja dwóch leków aby przekształcić azot w formę możliwą do wydalenia. Benzoesan sodu łączy

		<p>się z glicyną, aby powstał hipuran, który jest wydalany przez nerki (lub usuwany z dializatem), a fenylloctan sodu łączy się z glutaminą, aby wytworzyć fenylloacetyloglutaminę, która jest również wydalana z moczem. Ciało zastępuje te aminokwasy za pomocą nadmiaru azotu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suplementacja cytruliny jest rekomendowana w przypadku pacjentów, u których zdiagnozowano niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej, syntetazy karbamoilofosforanowej lub transkarbamylazy ornityny. • U pacjentów z niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej wykazano, że zastosowanie kwasu kargluminowego jest bardzo skuteczne, jak również jest obecnie zaaprobowane przez FDA w tym wskazaniu. 						
Wielka Brytania	BIMG 2008 ²²	<p>W przypadku dzieci z NAGSD decyzje dotyczące leczenia powinny być oparte w pierwszej kolejności na stanie klinicznym. Przede wszystkim trzeba zanotować jakikolwiek stopień encefalopatii. Pierwsza decyzja dotycząca leczenia powinna dotyczyć tego, czy leczyć dziecko doustnie czy dożylnie. Terapia doustna – tylko gdy dziecko jest w dość dobrym stanie i nie wymiotuje. Jeśli u pacjenta jest stosowany regularnie kwas kargluminowy – należy podwoić dawkę. Jeśli pominięto dawki kwasu kargluminowego – pacjent powinien otrzymać pojedynczą dawkę kwasu kargluminowego 200 mg/kg doustnie i kontynuować leczenie podwójną zwykłą dawką. Jeśli pacjent przyjmuje benzoosan sodu i/lub fenylomaślan sodu – leki te powinny być podane w podwojonej dawce. Jeśli dziecko jest encefalopatyczne (GCS<10), wymiotuje lub stężenie amoniaku w surowicy jest większe niż 150 μmol/l, należy rozpocząć terapię natychmiast dożylnym benzoosanem sodu, fenylomaślanem sodu lub argininą, jak również kwasem kargluminowym.</p>						
	BIMG 2012 ²³	<p>W przypadku dorosłych z NAGSD należy zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • l-argininę 100 mg/kg/dzień, • benzoosan sodu 250 mg/kg/dzień, • fenylomaślan sodu 250 mg/kg/dzień. <p>Niektórzy pacjenci mogą być leczeni kwasem kargluminowym. Nie ma dożylnego preparatu kwasu kargluminowego. Jeśli to możliwe, należy podawać dojelitowo, jeśli to konieczne, przez powolną ciągłą infuzję przez sondę nosowo-żołądkową.</p>						
Niemcy	AWMF ²⁴	<p>W ostrej objawowej hiperamonemii, leczenie należy rozpocząć niezwłocznie. Zaleca się, aby każdy szpital pediatryczny posiadał dostęp do leków pierwszej linii. Wszyscy pacjenci z kryzysem hiperamonemicznym powinni zostać przeniesieni do ośrodka specjalistycznego, niezwłocznie po:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwaniu przyjmowania protein; • rozpoczęciu podaży glukozy IV; • rozpoczęciu podaży pierwszoliniowych leków zgodnie z poniższą tabelą; • pobraniu osocza i moczu do celów diagnostycznych bez opóźniania wdrożenia terapii – diagnozowanie szczegółowego defektu i terapia pierwszego rzutu muszą nastąpić jednocześnie. 						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Poziom amoniaku</th> <th>Pacjent niezdiagnozowany</th> <th>Pacjent z nieokreśloną UCD</th> <th>Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Podwyższony > górnej granicy normy</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Zaprześcić podawania protein. • Podać glukozę IV w </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Zaprześcić podawania protein. • Podać glukozę IV w </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Zaprześcić podawania protein przez max 24-48 h. </td> </tr> </tbody> </table>	Poziom amoniaku	Pacjent niezdiagnozowany	Pacjent z nieokreśloną UCD	Komentarz	Podwyższony > górnej granicy normy	<ul style="list-style-type: none"> • Zaprześcić podawania protein. • Podać glukozę IV w
Poziom amoniaku	Pacjent niezdiagnozowany	Pacjent z nieokreśloną UCD	Komentarz					
Podwyższony > górnej granicy normy	<ul style="list-style-type: none"> • Zaprześcić podawania protein. • Podać glukozę IV w 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaprześcić podawania protein. • Podać glukozę IV w 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaprześcić podawania protein przez max 24-48 h. 					

	odpowiedniej dawce, żeby zapobiec katabolizmowi (10 mg/kg/min u noworodków) ± insulinę. <ul style="list-style-type: none"> • Monitorować poziom amoniaku we krwi co 3 h. 	odpowiedniej dawce, żeby zapobiec katabolizmowi (10 mg/kg/min u noworodków) ± insulinę. <ul style="list-style-type: none"> • Monitorować poziom amoniaku we krwi co 3 h. 	<ul style="list-style-type: none"> • Unikać transfuzji jako przyczyny katabolizmu. • Hiperglikemia może być bardzo niebezpieczna (hiperosmolarność). • Gdy wystąpi duża hiperglikemia przy jednoczesnym wysokim stężeniu mleczanu (>3 mmol/L), należy zredukować infuzję glukozy raczej niż zwiększyć podaż insuliny. • Należy unikać roztworów hipotonicznych. • Należy dodać sód i potas w zależności od wyników pomiaru elektrolitów. • Należy wziąć pod uwagę podawanie sodu, jeśli stosowany jest benzoesan sodu. • L-arginina nie powinna być podawana w przypadku ARG1D. • Wątpliwości jeśli chodzi o użycie benzoesanu sodu w OAs. • Unikać powtarzanych bolusów z lekiem. • Monitorować poziom
Dodatkowo gdy >100 i <250	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpocząć farmakoterapię IV l-argininą i benzoesanem sodu. • Rozpocząć leczenie kwasem kargluminowym, karnityną, witaminą B12, biotyną. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontynuować farmakoterapię l-argininą (plus kontynuować lub dodać l-cytrulinę w mitochondrialnych UCD) i benzoesan sodu ± PBA sodu/fenylooctan, zwiększyć dawkę lub podać IV. • Rozważyć NG, węglowodany i emulsje lipidowe, chyba że dziecko wymiotuje (umożliwia wyższy pobór energii). 	
Dodatkowo gdy 250 do 500	<ul style="list-style-type: none"> • Jak powyżej. • Wdrożyć hemo(dia)filtrację jeśli istotna encefalopatia lub wczesne wysokie stężenie amoniaku we krwi lub bardzo wczesny początek choroby (dzień 1 lub 2). • Rozpocząć 	<ul style="list-style-type: none"> • Jak powyżej, ale wszystkie leki IV. • Wdrożyć hemo(dia)filtrację jeśli istotna encefalopatia lub wczesne wysokie stężenie amoniaku we krwi lub bardzo wczesny początek choroby (dzień 1 lub 2). 	

			hemo(dia)filtrację jeśli amoniak nie spadnie znacząco w ciągu 3-6 h.	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpocząć hemo(dia)filtrację jeśli amoniak nie spadnie znacząco w ciągu 3-6 h. 	fosforanów i wcześniej suplementować, szczególnie podczas hemodializy.
	Dodatkowo gdy 500 do 1000	<ul style="list-style-type: none"> • Jak powyżej. • Wdrożyć hemo(dia)filtrację natychmiast. 	<ul style="list-style-type: none"> • Jak powyżej. • Wdrożyć hemo(dia)filtrację tak szybko jak możliwe. 		
	Dodatkowo gdy >1000	<ul style="list-style-type: none"> • Ocenić, czy kontynuować wybraną terapię, czy wdrożyć leczenie paliatywne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ocenić, czy kontynuować aktywną terapię, czy wdrożyć leczenie paliatywne. 		

1.1.7.2 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji oceny technologii medycznych dotyczące preparatów kwasu kargluminowego lub technologii alternatywnych stosowanych w leczeniu hiperamonemii.

1.1.7.2.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące analizowanej technologii

Nie zidentyfikowano rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących kwasu kargluminowego.

Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących technologii lekowych stosowanych w terapii hiperamonemii.

Zidentyfikowano natomiast pozytywną rekomendację z dnia 16 września 2013 dotyczącą refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna. W rekomendacji Rada Przejrzystości wskazuje, że aktualne rekomendacje kliniczne, poświęcone postępowaniu we wrodzonych zaburzeniach cyklu mocznikowego/hiperamonemii pierwotnej, zalecają suplementację aminokwasami egzogennymi, w sytuacji obniżonej tolerancji białka, niepozwalającej 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.² Preparat otrzymał również pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.²⁵

1.1.7.2.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano strony internetowe agencji oceny technologii medycznych działających w innych krajach pod kątem rekomendacji stosowania kwasu kargluminowego w leczeniu hiperamonemii.

Odnaleziono rekomendacje stosowania Carbaglu w następujących agencjach:

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- Haute Autorité de Santé (HAS);
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ).

Tabela 1. Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych.

Kraj/region	Organizacja (skrót)/rok	Rekomendacje i uwagi
Szkocja	SMC (2013)	poz. Pozytywna rekomendacja we wskazaniach: hiperamonemia z powodu kwasicy izowalerianowej, metylomalonowej i propionowej. Wg SMC, dostępne dowody kliniczne, choć ograniczone, wskazują, że stężenie amoniaku w osoczu szybko zmniejsza się do nietoksycznych poziomów w sytuacjach zagrażających życiu, gdy szybki początek leczenia ma kluczowe znaczenie.
	SMC (2006)	poz. Pozytywna rekomendacja (ograniczone zastosowanie) we wskazaniu: hiperamonemia z powodu pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy. Ograniczone dane z retrospektywnej analizy przypadków wskazują, że kwas kargluminowy pozwalał utrzymać prawidłowy poziom amoniaku, wzrost i rozwój psychoruchowy pacjentów. Zastosowanie leku jest ograniczone do ekspertów świadczących ponadregionalne usługi specjalistyczne dla tej choroby.
Francja	HAS (2003)	poz. Pozytywna rekomendacja we wskazaniu: hiperamonemia z powodu pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy.
Holandia	CVZ (2006)	poz. Pozytywna rekomendacja we wskazaniu: hiperamonemia z powodu pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy.

Ponadto, w drodze przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano dwie opinie francuskiego **Prescrire**, z 2004²⁶ i 2008²⁷ roku dotyczące zastosowania kwasu kargluminowego w terapii hiperamonemii z powodu pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy. Autorzy artykułów wskazują na to, że lek częściowo zapobiega epizodom hiperamonemii i jej potencjalnie ciężkim konsekwencjom. Powołują się na dane z 2003 roku, wg których 13 z 16 pacjentów w dokumentacji oceny klinicznej, którzy byli leczeni kwasem kargluminowym przed wystąpieniem trwałych następstw z powodu hiperamonemii, miało normalny wzrost i rozwój psychoruchowy. Ponadto, nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych, jednak autorzy zwracają uwagę, iż czas obserwacji jest zbyt krótki, aby odnotować ewentualne rzadkie zdarzenia niepożądane. W 2007 roku z ok. 20 pacjentów leczonych kwasem kargluminowym z powodu pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy po 5 latach połowa wciąż żyła. Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych. Autorzy konkludują, że w praktyce kwas kargluminowy jest terapią referencyjną w przypadku pacjentów z NAGS i choć terapia musi być kontynuowana dożywotnio, kwas kargluminowy daje dużą korzyść u pacjentów z tym schorzeniem.

Zidentyfikowano również opinię brytyjskiego **National Horizon Scanning Centre** z 2010²⁸ roku dotyczącą zastosowania preparatu Carbaglu w terapii hiperamonemii z powodu kwasic organicznych (propionowej, izowalerianowej i metylomalonowej). Autorzy dokumentu wskazują, że jeśli uda się wprowadzić do refundacji produkt

w powyższych wskazaniach, dostępność do terapii kwasem kargluminowym ulegnie zwiększeniu. Dodatkowe koszty mogą się pojawić w pewnych przypadkach, ale są stosunkowo niskie. Korzyści z leczenia za pomocą kwasu kargluminowego mogą obejmować zmniejszoną potrzebę terapii pozaustrojowej i jednocześnie zmniejszenie związanych z nią kosztów.

Podsumowując:

- nie odnaleziono rekomendacji AOTM;
- odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne/refundacyjne:
 - **NAGSD:** 3 pozytywne rekomendacje (w tym jedna ograniczona) + pozytywna opinia Prescrire;
 - **IVA, PPA, MMA:** 1 pozytywna rekomendacja + pozytywna opinia NHSC.

1.2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA.

1.2.1 Carbaglu® (kwas kargluminowy)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Kwas kargluminowy
Opatentowane nazwy handlowe	Carbaglu®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	aminokwasy i pochodne A16AA05
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Orphan Europe SARL Immeuble "Le Wilson" 70 avenue du Général de Gaulle F-92800 Puteaux Francja
Data dopuszczenia do obrotu w UE	24 stycznia 2003

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej. Białe, wydłużone tabletki z trzema rowkami ułatwiającymi dzielenie oraz wytłoczonym oznakowaniem po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

Każda tabletki zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cabarglu jest wskazany w leczeniu:

- hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej;

- hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową.

Mechanizm działania

Kwas kargluminowy jest zbliżony pod względem budowy do N-acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego.

Wykazano *in vitro*, że kwas kargluminowy powoduje aktywację syntetazy karbamoilofosforanowej występującej w wątrobie. Pomimo, że syntetaza karbamoilofosforanowa wykazuje mniejsze powinowactwo do kwasu kargluminowego niż do N-acetyloglutaminianu, wykazano *in vivo*, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i u szczurów znacznie skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem. Te spostrzeżenia można wyjaśnić na podstawie następujących obserwacji:

- błona mitochondrialna jest bardziej przepuszczalna dla kwasu kargluminowego niż dla N-acetyloglutaminianu,
- kwas kargluminowy jest bardziej odporny na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminoacylazy obecnej w cytosolu.

Dawkowanie i sposób dawkowania

Leczenie produktem Carbaglu należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu chorób metabolicznych.

Dawkowanie:

- w niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej:

W oparciu o doświadczenia kliniczne leczenie można rozpocząć już od pierwszego dnia życia.

Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg mc., w razie potrzeby do 250 mg/kg mc.

Następnie wielkość dawki powinna być dostosowana indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu.

Przy przewlekłym stosowaniu leku może nie być konieczne zwiększenie dawki w celu dostosowania jej do masy ciała, tak długo jak zapewniona jest dostateczna kontrola stężenia amoniaku. Dawki dobowe wynoszą od 10 mg/kg mc. do 100 mg/kg mc.

Próba wrażliwości na leczenie kwasem kargluminowym

Przed rozpoczęciem przewlekłego leczenia zalecane jest wykonanie próby indywidualnej wrażliwości pacjenta na działanie kwasu kargluminowego. Na przykład:

- u dzieci w stanie śpiączki należy rozpocząć od podawania dawki 100 do 250 mg/kg mc./dobę i oznaczać stężenie amoniaku co najmniej przed każdym podaniem leku; poziom amoniaku powinien ulec normalizacji w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia podawania leku,

- u pacjentów z hiperamonemią średnio nasiloną należy podać dawkę próbną od 100 do 200 mg/kg mc./dobę przez 3 dni, stosując dietę o stałej zawartości białek, i wykonywać regularne oznaczenia stężenia amoniaku w osoczu (przed jedzeniem i 1 godzinę po jedzeniu); dostosować odpowiednio dawkę leku w celu utrzymania normalnego stężenia amoniaku w osoczu.

- w kwasicy izowalerianowej, metylomalonowej i propionowej:

Leczenie należy rozpocząć w momencie stwierdzenia hiperamonemii u pacjentów z kwasicą organiczną. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg, w razie potrzeby do 250 mg/kg.

Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby utrzymać prawidłowe stężenie amoniaku w osoczu (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania:

Na podstawie danych farmakokinetycznych i doświadczeń klinicznych zaleca się dzielenie całkowitej dobowej dawki leku na dwie do czterech dawek, podawanych przed posiłkami lub karmieniem dziecka. Dzielenie tabletek na pół umożliwia w większości przypadków uzyskanie wymaganego dawkowania. Niekiedy użycie ćwiartki tabletki może pomóc w uzyskaniu dawkowania zalecanego przez lekarza.

Do tabletek należy dodać co najmniej 5-10 ml wody, do powstania zawiesiny i połączyć natychmiast lub podać szybko strzykawką przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.

1.3 Technologie opcjonalne

W niniejszym rozdziale zaprezentowano komparatory dla leku Carbaglu® w leczeniu hiperamonemii oraz przedstawiono uzasadnienie ich doboru.

1.3.1 Uzasadnienie doboru komparatorów

Wytyczne oceny technologii medycznych wskazują (wersja 2.1²⁹), że komparatorem dla ocenianej interwencji musi być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Ponadto, zaleca się przeprowadzenie analiz z udziałem innych komparatorów, którymi mogą być technologie:

- najczęściej stosowana,

- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2012 r.³⁰ 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, konieczne jest przeprowadzenie szeregu analiz, w tym klinicznej zawierającej opis technologii opcjonalnych, czyli procedur medycznych* możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, które dostępne są na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Należy ponadto wyszczególnić refundowane technologie opcjonalne oraz określić sposób i poziom ich finansowania. Wykonane analizy powinny zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną lub, w przypadku jej braku, z inną technologią opcjonalną.

1.3.2 Komparatory

Poniżej zaprezentowano charakterystyki poszczególnych komparatorów wraz z określeniem ich dostępności na terenie Polski.

Komparatory można podzielić na 2 grupy:

- wymiatacze azotu/wolnych rodników;
- dieta eliminacyjna.

1.3.2.1 Wymiatacze azotu/wolnych rodników

W wytycznych klinicznych leczenia hiperamonemii pojawiają się następujące wymiatacze:

- l-arginina;

* **procedura medyczna** (w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych) – postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych; **technologia medyczna** – leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

- benzoesan sodu;
- l-cytrulina;
- biotyna;
- fenylomaślan sodu;
- fenylooctan sodu.

1.3.2.1.1 L-arginina

Arginina to organiczny związek chemiczny z grupy aminokwasów kodowanych przez DNA. Obecność grupy guanidynowej w cząsteczce jest przyczyną jej zasadowego charakteru. W żywych organizmach uczestniczy w przemianach azotowych: przenoszeniu azotu w mocznikowym cyklu Krebsa oraz w syntezie kreatyniny.³¹ Bywa zaliczana do aminokwasów endogennych lub egzogennych.³² Poziom jej biosyntezy jest zależny od spożywania wystarczających ilości jej naturalnych prekursorów – proliny i kwasu glutaminowego.³³

W Polsce w Bazie Leków Medycyny Praktycznej zidentyfikowano dwa preparaty chlorowodorku L-argininy (dane za: Baza Leków Medycyny Praktycznej³⁴). Zestawiono je w poniższej tabeli. Na stronie Ministerstwa Zdrowia w wykazie leków dostępnych w Polsce nie zidentyfikowano żadnego preparatu L-argininy.

Ponadto, w drodze przeszukiwania aptek internetowych zidentyfikowano liczne suplementy diety zawierające L-argininę, takie jak: L-Arginina, kapsułki, 50 szt., Activlab Arginine 3, kapsułki, 128 szt., Xarine suplement diety – proszek do sporządzania roztworu.

Preparaty L-argininy dostępne w Polsce nie są refundowane.

Tabela 2. Preparaty L-argininy dostępne w Polsce.

Nazwa preparatu	Postać i dawka	Producent	Cena 100%	Odpłatność po refundacji
Medargin	proszek do sporz. roztworu 1 op. zawiera 181,2 g chlorowodorku L-argininy co odpowiada 150 g L-argininy 181,2 g [1 pojemnik]	Curtis Healthcare	47,24 PLN	Suplement diety; nierefundowany
Medargin	proszek do sporz. roztworu 1 saszetka zawiera 2,416 g chlorowodorku L-argininy, co odpowiada 2 g L-argininy 30 saszetek	Curtis Healthcare	36,78 PLN	Suplement diety; nierefundowany

1.3.2.1.2 Benzoosan sodu

Benzoosan sodu (E211), C_6H_5COONa to organiczny związek chemiczny, sól sodowa kwasu benzoowego. Substancja jest powszechnie stosowana jako konserwant spożywczy. Nie zidentyfikowano preparatu leczniczego zawierającego benzoosan sodu dostępnego na polskim rynku (zidentyfikowano preparaty Gargarin Aflofarm, proszek 30 g i Gargarin proszek do sporz. płynu do płukania gardła, których jednym ze składników jest benzoosan sodu).

1.3.2.1.3 L-cytrulina

Cytrulina to organiczny związek chemiczny z grupy α -aminokwasów, pochodna ornityny. Bierze udział w cyklu mocznikowym, w którym powstaje z ornityny i karbamoilofosforanu w mitochondrium (reakcja katalizowana przez transkarbamoilazę ornitynową), a następnie jest wydzielana do cytozolu i przekształcana do kwasu argininobursztynowego z udziałem syntetazy argininobursztynowej.³⁵

Zarówno w Bazie Leków Medycyny Praktycznej, jak i na stronach Ministerstwa Zdrowia nie zidentyfikowano żadnych preparatów L-cytruliny dostępnych w Polsce.

W drodze przeszukiwania aptek internetowych zidentyfikowano wieloskładnikowe suplementy diety, których jednym ze składników jest L-cytrulina.

1.3.2.1.4 Biotyna

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Biotyna
Opatentowane nazwy handlowe	Biotebal 2,5 Biotebal 5
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inne witaminy, preparaty proste A11HA05
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Swedish Orphan Biovitrum International AB SE-112 76 Sztokholm Szwecja
Data dopuszczenia do obrotu w UE	08 grudnia 1999

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Tabletki. Jedna tabletki zawiera odpowiednio 2,5 mg lub 5 mg Biotinum (biotyny).

Wskazania do stosowania

Niedobór biotyny.

Mechanizm działania

Biotyna (witamina H) jest witaminą rozpuszczalną w wodzie, zaliczaną do grupy witamin B. Składa się z dwóch połączonych ze sobą pierścieni: tiofenowego i imidazolowego z dołączonym do nich łańcuchem bocznym kwasu walerianowego.

Biotyna stanowi grupę prostetyczną enzymów, które katalizują reakcje karboksylacji. Witamina ta wchodzi w skład czterech karboksylaz, które pełnią ważną rolę w przemianach glukozy, lipidów, niektórych aminokwasów oraz w przemianach energetycznych.

Dawkowanie i sposób dawkowania

Zwykle 2,5 do 5 mg na dobę.

W poniższej tabeli przedstawiono preparaty biotyny zidentyfikowane w Bazie Leków Medycyny Praktycznej oraz na stronach Ministerstwa Zdrowia.

Tabela 3. Preparaty biotyny dostępne w Polsce.

Nazwa preparatu	Postać i dawka	Producent	Cena 100%	Odpłatność po refundacji
Zdrovit Biotyna	pastylki 1 pastylka zawiera 0,1 mg biotyny 50 pastylek o smaku ananasowym	NP Pharma	b/d	Suplement diety; nierefundowany
Biotebal	tabl. 1 tabl. zawiera 5 mg biotyny 30 tabl. (blistry)	Polfa Warszawa	36,43	OTC
Biotebal	tabl. 1 tabl. zawiera 5 mg biotyny 30 tabl. (pojemnik)	Polfa Warszawa	b/d	OTC
Biotebal	tabl. 1 tabl. zawiera 5 mg biotyny 60 tabl.	Polfa Warszawa	b/d	OTC
Biotebal	tabl. 1 tabl. zawiera 5 mg biotyny 90 tabl.	Polfa Warszawa	b/d	OTC
Biotebal	tabl. 1 tabl. zawiera 2,5 mg biotyny 30 tabl. (blistry)	Polfa Warszawa	b/d	OTC
Biotebal	tabl. 1 tabl. zawiera 2,5 mg biotyny 30 tabl. (pojemnik)	Polfa Warszawa	b/d	OTC

1.3.2.1.5 Fenylomaślan sodu

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Fenylomaślan sodu
Opatentowane nazwy handlowe	Ammonaps®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	różne leki wpływające na przewod pokarmowy oraz metabolizm A16AX03
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Swedish Orphan Biovitrum International AB SE-112 76 Sztokholm Szwecja
Data dopuszczenia do obrotu w UE	08 grudnia 1999

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Tabletki. Każda tabletkę zawiera 500 mg fenyloasmałanu sodu. Każda tabletkę AMMONAPS zawiera 62 mg sodu.

Wskazania do stosowania

AMMONAPS jest wskazany jako leczenie pomocnicze w przewlekłej terapii zaburzeń cyklu mocznikowego, w tym niedoboru syntetazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej.

Lek ten jest wskazany u wszystkich pacjentów z chorobą ujawniającą się w okresie noworodkowym (całkowite niedobory enzymów, pojawiające się w ciągu pierwszych 28 dni życia). Lek 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.

Mechanizm działania

Fenyloasmałan sodu jest prolekiem, który szybko ulega przemianie do fenylooctanu. Fenylooctan jest związkiem metabolicznie czynnym, który wiąże się z glutaminą poprzez acetylację i tworzy fenyloacetyloglutaminę, która jest następnie wydalana przez nerki. Z molarnego punktu widzenia fenyloacetyloglutamina jest porównywalna z mocznikiem (każdy związek zawiera 2 mole azotu) i dlatego stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu. Na podstawie badań wydalania fenyloacetyloglutaminy u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego możliwe jest oszacowanie, że na każdy gram podanego fenyloasmałanu sodu powstaje od 0,12 do 0,15 g azotu z fenyloacetyloglutaminy. Fenyloasmałan 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.

Dawkowanie i sposób dawkowania

Leczenie preparatem Ammonaps powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

Tabletki Ammonaps przeznaczone są dla osób dorosłych i dzieci, które są w stanie połknąć tabletkę. Lek Ammonaps jest także dostępny w postaci granulatu przeznaczonego dla niemowląt, dzieci, które nie są w stanie połknąć tabletek, a także dla pacjentów z zaburzeniami połknięcia.

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 dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg
- 9,9 – 13,0 g/m² pc./dobę dla 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 cytruliny 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.

Tabela 4. Preparaty fenylomaślanu sodu dostępne w Polsce.

Nazwa preparatu	Postać i dawka	Producent	Cena 100%	Odpłatność po refundacji
Ammonaps	granulat 0,94 g/g opakowanie 266 g	Swedish Orphan International AB, Szwecja	b/d	nierefundowany
Ammonaps	tabletki 0,5 g opakowanie 500 tabl.	Swedish Orphan International AB, Szwecja	b/d	nierefundowany
Ammonaps	granulat 0,94 g/g opakowanie 532 g	Swedish Orphan International AB, Szwecja	b/d	nierefundowany
Ammonaps	tabletki 0,5 g opakowanie 250 tabl.	Swedish Orphan International AB, Szwecja	b/d	nierefundowany

1.3.2.1.6 Fenylooctan sodu

W bazie drugs.com zidentyfikowano preparaty Ammonul i Ucephan zawierające fenylooctan sodu i benzoesan sodu. Preparaty są wskazane w terapii pomocniczej ostrej hiperamonemii i związanej z nią encefalopatii u dzieci i dorosłych z niedoborami enzymów biorących udział w cyklu mocznikowym.³⁶ Nie są zarejestrowane w Europie.

1.3.2.2 Dieta eliminacyjna

Aktualne rekomendacje kliniczne, poświęcone postępowaniu we wrodzonych zaburzeniach cyklu moczniowego/hiperamonemii pierwotnej, zalecają suplementację aminokwasami egzogennymi, w sytuacji obniżonej tolerancji białka, niepozwalającej na osiągnięcie normalnego rozwoju i stabilizacji metabolicznej.²⁵

Celem leczenia pacjentów z UCD jest normalizacja poziomu amoniaku oraz stężenia aminokwasów w osoczu krwi. Podstawowe postępowanie medyczne obejmuje interwencje dietetyczne oraz farmakoterapię. Leczenie dietetyczne jest leczeniem z wyboru, a jego cele obejmują:²⁵

- dostarczanie odpowiedniej ilości energii w celu wsparcia anabolizmu;
- ograniczenie przyjmowania białek do poziomu tolerowanego przez pacjenta, bez wytwarzania nadmiernego amoniaku;
- dostarczanie aminokwasów egzogennych w celu wsparcia wzrostu i rozwoju pacjenta;
- suplementację „warunkowo” egzogenną argininą lub cytruliną we wszystkich UCD z wyjątkiem argininemii;
- dostarczanie wszystkich wymaganych witamin i minerałów w ilościach odpowiednich dla wieku pacjenta.²⁵

W Polsce zidentyfikowano 4 preparaty spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w hiperamonemii:

- EAA Supplement,
- Milupa ucd-1, Milupa ucd-2;
- Cyclinex-1.

Preparat EAA jako jedyny uzyskał pozytywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna.

1.4 Oceniane punkty końcowe

Podczas analizy dostępnych prac szczególną uwagę zwracano na:

- krótko- i długoterminowe odpowiedzi na leczenie na podstawie poziomów w osoczu:
 - amoniaku,
 - glutaminy,
 - cytruliny;
- drugorzędowe efekty kliniczne, takie jak:
 - rozwój kliniczny pacjenta,
 - stan neurologiczny/psychomotoryczny,
 - konieczność stosowania diety ograniczającej białko,
 - wzrost,
 - jednoczesne stosowanie innych leków,
 - występowanie zdarzeń niepożądanych.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego (Carbaglu®) w hiperamonemii w przebiegu niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none">hiperamonemia w przebiegu niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none">kwas kargluminowy (Carbaglu®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">opieka standardowa
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">krótko- i długoterminowe odpowiedzi na leczenie na podstawie poziomów w osoczu:<ul style="list-style-type: none">amoniaku,glutaminy,cytruliny;drugorzędowe efekty kliniczne, takie jak:<ul style="list-style-type: none">rozwój kliniczny pacjenta,stan neurologiczny/psychomotoryczny,konieczność stosowania diety ograniczającej proteiny,wzrost,jednoczesne stosowanie innych leków,występowanie zdarzeń niepożądanych.

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline,
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination,
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 21.01.2015. Strategię przeszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w aneksie 1.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (T.M. i M.D.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim i polskim. Ze względu na charakter wskazania, tj. chorobę rzadką, dopuszczano w analizie abstrakty konferencyjne, również jeśli nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - pacjenci z hiperamonemią w przebiegu niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy.
- Badana interwencja:
 - kwas kargluminowy (Carbaglu®) – początkowa dawka dobową – 100 mg/kg m.c. do 250 mg/kg m.c.; następnie dostosowana indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu.
- Komparatory:
 - opieka standardowa.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - krótko- i długoterminowe odpowiedzi na leczenie na podstawie poziomów w osoczu:
 - amoniaku,
 - glutaminy,
 - cytruliny;
 - drugorzędowe efekty kliniczne, takie jak:
 - rozwój kliniczny pacjenta,
 - stan neurologiczny/psychomotoryczny,
 - konieczność stosowania diety ograniczającej białko,
 - wzrost,
 - jednoczesne stosowanie innych leków,
 - występowanie zdarzeń niepożądanych.
- Metodyka badania:
 - ze względu na charakter schorzenia (choroba rzadka) dopuszczano wszelkie publikacje oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo kwasu kargluminowego w niniejszym wskazaniu, w tym opisy przypadków.

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- Listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania.
- Badania na zdrowych ochotnikach.

- Badania w populacji pacjentów z innym wskazaniem.
- Publikacje dotyczące przypadków, w których nie postawiono diagnozy NAGSD lub diagnoza była niejasna.
- Publikacje dotyczące przypadków, w których nie stosowano kwasu kargluminowego.

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Ze względu na charakter zidentyfikowanych prac, tj. opisy poszczególnych przypadków, nie było możliwości ekstrakcji konkretnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Skrócone opisy z uwzględnieniem zastosowanych procedur terapeutycznych oraz efektów leczenia, w tym spadku poziomu amoniaku przedstawiono w zbiorczej tabeli w rozdziale 5.

3.1.5 Ocena jakości prac

Ze względu na charakter zidentyfikowanych prac, tj. opisy przypadków, nie było możliwości przeprowadzenia oceny ich jakości.

3.2 Strategia analizy badań

Charakter zidentyfikowanych prac, tzn. opisy przypadków, uniemożliwił przeprowadzenie analizy statystycznej danych. Nieporównywalność danych oraz częściowy brak danych zdeterminowały deskryptywny charakter analizy.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych publikacji dla kwasu kargluminowego, z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.1.2 i 3.1.3. Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

W toku przeszukiwań baz danych 188 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 30 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 15 opracowań pierwotnych.

Kolejnym etapem była weryfikacja referencji zidentyfikowanych doniesień. Zweryfikowano pełne teksty 8 publikacji, z czego do analizy włączono 3 z nich.

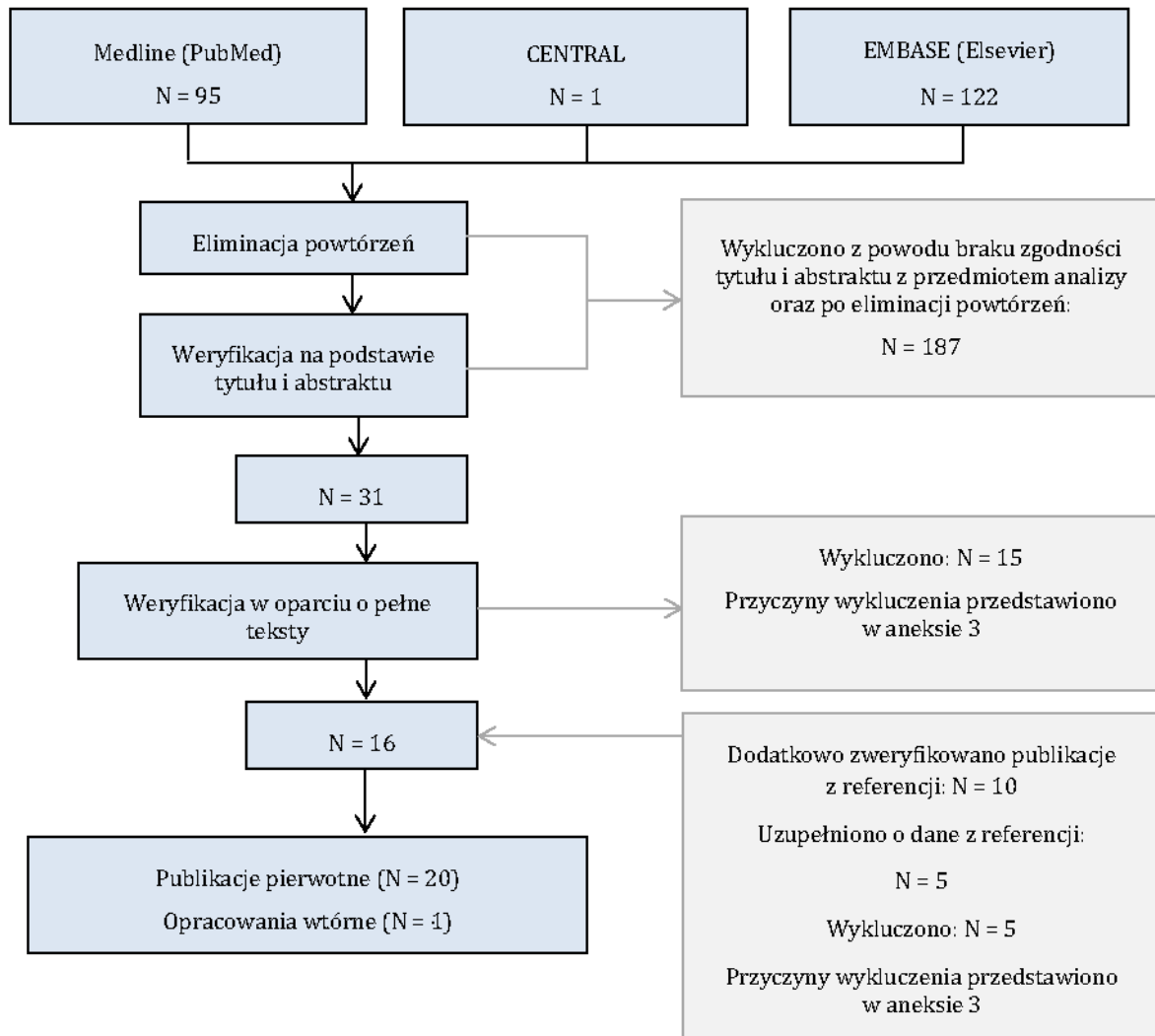
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kwasu kargluminowego włączono:

- 20 prac dotyczących zastosowania kwasu kargluminowego w pierwotnym niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGSD) stanowiących opisy 21 przypadków;
- 1 pracę dotyczącą zastosowania kwasu kargluminowego w pierwotnym niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGSD) stanowiącą retrospektywną serię przypadków, obejmującą opisy 23 pacjentów (Guffon 2011).

Nie zidentyfikowano żadnego kontrolowanego badania klinicznego – wszystkie odnalezione prace stanowią opisy przypadków. Większość prac dotyczy niemowląt, jednak zidentyfikowano również opisy przypadków zachorowań wśród starszych pacjentów (najczęściej z częściowym pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej) – 4-letniego chłopca i 9-letniej dziewczynki (Forget 1999, Caldovic 2004), 13-letniej dziewczynki (Plecko 1998), 12-letniego chłopca (Belanger-Quintana 2003) czy 20-letniego mężczyzny (Hinnie 1997, Christelle 2011). Najstarsi opisani pacjenci mieli odpowiednio 38 i 40 lat (Cartagena 2013, Tuchman 2008).

Diagram QUORUM dla poszukiwania prac dotyczących zastosowania kwasu kargluminowego w pierwotnym niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania – prace dla kwasu kargluminowego.



4.2 Opracowania wtórne

4.2.1 Haberle 2011

Na potrzeby opracowania wtórnego Haberle 2011³⁷ przeszukano bazę MEDLINE, w której zidentyfikowano 50 prac datowanych od 1972 do 2011 roku. Do analizy włączono 25 prac. Większość prac stanowiły opisy przypadków – pierwszy datowany na 1981 rok. Zidentyfikowano różne opisy przypadków wykazujące skuteczność kwasu kargluminowego w leczeniu ostrej i przewlekłej NAGSD, ale o różnej zachorowalności i śmiertelności, zależącej głównie od przebiegu klinicznego przed podaniem kwasu kargluminowego. Większość autorów stosowała odmienny protokół dla terapii rozpoczynającej i podtrzymującej kwasem kargluminowym, co skutkowało różnymi dawkami. Dawki inicjujące terapię podczas fazy ostrej hiperamonemii w większości prac wahały się od 100 do 250 mg/kg m.c./d w 4 dawkach podzielonych. Podtrzymujące dawki dobowe w większości prac mieściły się w zakresie od 15 do 150 mg/kg m.c. W większości przypadków kwas kargluminowy był podawany co najmniej 3 razy na dobę. Kiedy ostra faza hiperamonemii była pod kontrolą, dawkę kwasu kargluminowego zredukowano do najmniejszej skutecznej dawki dobowej, która wynosiła do 15 mg/kg m.c.

Większość przypadków dotyczyła niemowląt, jednak zidentyfikowano również opisy kilkorga pacjentów z późną manifestacją choroby, u których kwas kargluminowy z powodzeniem zastosowano w celu ustabilizowania metabolizmu (Plecko 1998, Belanger-Quintana 2003, Caldovic 2004). U innego pacjenta z późną manifestacją NAGSD, kwas kargluminowy poprawił kontrolę poziomu amoniaku, jednak nie pozwolił na normalizację spożycia protein (Forget 1999). W celu oceny wpływu kwasu kargluminowego na produkcję mocznika, pacjentkę z późnym początkiem choroby i jej matkę przebadano w stabilnych badaniach izotopowych *in vivo* (Caldovic 2004, Caldovic 2005). Wykazano znaczącą redukcję wyjściowej produkcji mocznika, która wzrastała ponad 10-krotnie po leczeniu kwasem kargluminowym. Efekt ten był zgodny z pełnym przywróceniem ureogenezy.

Zidentyfikowano 2 prace dotyczące długoterminowych efektów u pacjentów z NAGSD (Schubiger 1991, Gessler 2010). Pierwsza opisywała 9-letnią obserwację pacjenta z umiarkowanym opóźnieniem psychomotorycznym, który był na liberalnej diecie, jednak ostatecznie zmarł wskutek śpiączki w wieku 9,5 roku. Lepsze rezultaty uzyskano u drugiego pacjenta, który był leczony od momentu osiągnięcia 3 miesięcy i który pozostawał neurologicznie normalny w wieku 13 lat. Ponadto, długoterminowe dane są dostępne dla 23 pacjentów z NAGSD, którzy byli leczeni kwasem kargluminowym przez 7 do 249 miesięcy. Pacjentów leczono średnią dawką początkową kwasu kargluminowego wynoszącą 172 mg/kg m.c. i średnią dzienną dawką podtrzymującą równą 31 mg/kg m.c. W tej kohorcie poziom amoniaku i glutaminy w osoczu ulegał

szybkiej normalizacji po rozpoczęciu terapii i pozostawał w normie w czasie leczenia podtrzymującego. Wyniki neurologiczne i psychomotoryczne były dobre – stan żadnego z pacjentów nie pogorszył się, porównując wyniki ze stanem wyjściowym (Guffon 2011).

W opinii autora opracowania, prawdopodobnie najbardziej przekonujące dane dotyczące wpływu kwasu kargluminowego odnotowano w kontrolowanych badaniach eksperymentalnych określających wskaźniki ureogenezy mierzone poprzez badania izotopowe u ludzi (Tuchman 2008, Ah Mew 2009). Badania te wykazały, że kwas kargluminowy znacznie poprawia szybkość produkcji mocznika wśród osób z grupy kontrolnej (n = 17) i normalizuje produkcję mocznika u 2 pacjentów odpowiednio z NAGSD i kwasicą propionową. Jednakże, mimo że wzrost ureogenezy skutkuje zmniejszoną toksycznością amoniaku, co daje lepsze wyniki pacjenta, powinny zostać przeprowadzone dalsze badania.

5 Analiza wyników badań pierwotnych

5.1 Seria przypadków – Guffon 2011

Abstrakt konferencyjny Guffon 2011³⁸ przedstawia dane* retrospektywne dla 23 pacjentów leczonych kwasem kargluminowym na przestrzeni 16 lat (1991-2007) w ośrodkach europejskich. Włączeni pacjenci mieli potwierdzoną diagnozę NAGSD i byli leczeni co najmniej 1 dawką kwasu kargluminowego.

Spośród włączonych pacjentów, 14 stanowili pacjenci płci męskiej. 18 pacjentów było na ciągłej terapii kwasem kargluminowym w momencie odcięcia (2007). Testy DNA dostępne były dla 19 pacjentów i 14 na 19 było homozygotami. 18 pacjentów rozpoczęło stosowanie kwasu kargluminowego w ciągu 1. roku życia (w tym 9 niemowląt).

Średnia początkowa dawka dobową kwasu kargluminowego wynosiła 172 mg/kg, co w większości przypadków odpowiadało rekomendowanej dawce dobowej (100-250 mg/kg). Całkowita ekspozycja na leczenie wynosiła >2300 miesięcy (187,4 pacjento-lat), ze średnim czasem trwania terapii równym 97,8 miesiąca. Długoterminowo, średnia dawka dobową kwasu kargluminowego wynosiła 31 mg/kg (zakres 6-100 mg/kg). Przed leczeniem średnia i mediana poziomu amoniaku wynosiły odpowiednio 218,9 $\mu\text{mol/l}$ (SD = 299,0) i 142,0 $\mu\text{mol/l}$ (wartość referencyjna: 50 $\mu\text{mol/l}$).

W dniu 3, średnia i mediana poziomu amoniaku spadły odpowiednio do 43,3 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: 0,5; 86,2) i 29,5 $\mu\text{mol/l}$. Poziomy glutaminy wykazywały podobny spadek, osiągając wartości normalne w ciągu 24-72 h. Długoterminowo, kwas kargluminowy utrzymywał poziom amoniaku i glutaminy w osoczu w normalnym zakresie.

Przed zastosowaniem kwasu kargluminowego 70% pacjentów stosowało dietę ograniczającą spożycie protein. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej 84% pacjentów było na diecie dopuszczającej wolne spożycie protein, co z czasem prowadziło do poprawy wzrostu. W momencie rozpoczęcia leczenia 7 na 10 pacjentów miało zmieniony rozwój neurologiczny, jednak podczas okresu obserwacji 5 spośród tych 7 pacjentów miało wyniki badań kognitywnych i neurologicznych mieszczące się w normie.

Wyjściowo, 4/7 pacjentów było opóźnionych psychomotorycznie. Poprawa funkcji psychomotorycznych nastąpiła u 2 pacjentów. W przypadku żadnego z pacjentów o normalnym statusie neurologicznym/psychomotorycznym nie wystąpiło pogorszenie od czasu wprowadzenia terapii kwasem kargluminowym. W przypadku dwojga pacjentów leczonych nadzwyczaj niskimi dawkami kwasu kargluminowego wystąpił zgon (niewydolność wieloorganowa z encefalopatią i ciężkim epizodem hiperamonemii), w obu przypadkach nie był on związany z kwasem kargluminowym.

* Dane określono jako nieporównywalne.

U 17 na 23 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, najczęściej związane z zasadniczą chorobą. Zidentyfikowano dwa zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (gorzki smak i nadmierne pocenie się). Stosowano jednocześnie inne leki, jednak ocena czasu jednoczesnego podawania była trudna.

W opinii autorów pracy zaprezentowane wyżej retrospektywne dane wskazują na korzyści ze stosowania kwasu kargluminowego jako swoistej terapii farmakologicznej u pacjentów z NAGSD. Poziomy amoniaku i glutaminy normalizowały się szybko po wprowadzeniu kwasu kargluminowego. Długoterminowe korzyści obejmują ciągłą kontrolę parametrów metabolicznych, brak konieczności stosowania diety ograniczającej spożycie protein, poprawę wzrostu i stabilny rozwój neurologiczny/psychomotoryczny. Nie zidentyfikowano poważnych kwestii w zakresie bezpieczeństwa terapii. Podawanie kwasu kargluminowego u pacjentów z NAGSD zapewnia kontrolę parametrów metabolicznych, zapobiegając dekompensacji metabolicznej i komplikacjom neurologicznym.

Dodatkowe dane zidentyfikowano na stronie amerykańskiej agencji Food and Drug Administration.³⁹

Poniższa tabela przedstawia wyjściową charakterystykę uwzględnionych pacjentów.³⁹

Tabela 5. Wyjściowa charakterystyka pacjentów.

		Pacjenci N=23
Płeć	męska	14 (61%)
	żeńska	9 (39%)
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii Carbaglu (lata)	średnia (SD)	2 (4)
	zakres	0-13
Grupy wiekowe w momencie rozpoczęcia terapii Carbaglu	< 30 dni	9 (39%)
	> 30 dni – 11 miesięcy	9 (39%)
	≥ 1 – 13 lat	5 (22%)
Mutacje genu NAGS na podstawie testowania DNA	homozygotyczne	14 (61%)
	heterozygotyczne	4 (17%)
	niedostępne	5 (22%)
Obecny stan terapii	trwająca	18 (78%)
	przerwana	5 (22%)

Obserwacje kliniczne na podstawie serii przypadków 23 pacjentów były retrospektywne, niezaślepienie i niekontrolowane, co wyklucza jakiegokolwiek znaczące formalne analizy statystyczne danych. Jednak krótkoterminową skuteczność oceniano za pomocą średniej i mediany zmian stężenia amoniaku w osoczu od początku badania do dni od 1 do 3. Trwałość skuteczności oceniano za pomocą długoterminowej średniej i mediany zmian w poziomie amoniaku w osoczu. Tabela poniżej podsumowuje stężenia

amoniaku w osoczu na początku badania, od 1 do 3 dnia po leczeniu preparatem Carbaglu i długotrwałe leczenie preparatem Carbaglu wśród 13 ocenianych pacjentów. Spośród 23 pacjentów z niedoborem NAGS, którzy otrzymywali leczenie Carbaglu, wybrano do analizy podgrupę 13 pacjentów, którzy mieli dobrze udokumentowany poziom amoniaku w osoczu krwi przed leczeniem Carbaglu i po długotrwałym stosowaniu preparatu Carbaglu. Wszystkich 13 pacjentów miało nieprawidłowy poziom amoniaku na początku badania. Ogólny średni wyjściowy poziom amoniaku w osoczu wynosił 271 $\mu\text{mol/l}$. Przed dniem 3, normalny poziom amoniaku w osoczu osiągnięto u pacjentów, dla których dostępne były dane. Skuteczność długoterminową mierzono przy użyciu ostatnio zgłoszonego poziomu amoniaku w osoczu dla każdego z analizowanych 13 pacjentów (średni czas trwania leczenia wynosił 6 lat; zakres od 1 do 16 lat). Średni poziom i mediana amoniaku wyniosły odpowiednio 3 $\mu\text{mol/l}$ i 24 $\mu\text{mol/l}$, po średnim okresie trwania leczenia równym 8 lat.³⁹

Szczegółowe dane zobrazowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wyjściowe poziomy amoniaku oraz poziomy po terapii Carbaglu.

Punkt czasowy	Statystyka (N=13*)	Amoniak** ($\mu\text{mol/l}$)
Wyjściowo (przed pierwszym podaniem Carbaglu)	N	13
	średnia (SD)	271 (359)
	Mediana	157
	Zakres	72-1428
	Brakujące dane	0
Dzień 1	N	10
	średnia (SD)	181 (358)
	Mediana	65
	Zakres	25-1190
	Brakujące dane	3
Dzień 2	N	8
	średnia (SD)	69 (78)
	Mediana	44
	Zakres	11-255
Dzień 3	N	5
	średnia (SD)	27 (11)
	Mediana	25
	Zakres	12-42
Długoterminowo Średnia: 8 lat Mediana: 6 lat 1 do 16 lat (ostatnia dostępna wartość w czasie terapii Carbaglu)	N	13
	średnia (SD)	23 (7)
	Mediana	24
	Zakres	9-34
	Brakujące dane	0

* 13/23 pacjentów z kompletną dokumentacją krótkoterminowych i długoterminowych poziomów amoniaku.

** Średni referencyjny zakres poziomu amoniaku: 5-50 $\mu\text{mol/l}$.

Ponadto, na stronie FDA³⁹ zidentyfikowano listę zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły wśród 23 pacjentów analizowanych w ramach retrospektywnej serii przypadków. Najczęstsze działania niepożądane (występujące u $\geq 13\%$ pacjentów), niezależnie od przyczyny, to: wymioty, ból brzucha, gorączka, zapalenie migdałków, niedokrwistość, infekcja ucha, biegunka, zapalenie nosogardzieli i bóle głowy.

Nie udowodniono związku żadnego ze zdarzeń niepożądanych z zastosowanym leczeniem. Najczęstsza nieprawidłowość – anemia – często jest związana z niedoborem żelaza, szczególnie gdy pacjenci otrzymują dietę bez- lub niskoproteinową, może też być związana z talesemią lub częstym badaniem krwi.

Tabela 7. Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥ 2 pacjentów w retrospektywnej serii przypadków leczonych Carbaglu.

Terminy wg klasyfikacji układów i narządów	Liczba pacjentów (N) (%)
SUMA	23 (100)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Anemia	3 (13)
Zaburzenia ucha i błędnika	
Infekcja ucha	3 (13)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Ból brzucha	4 (17)
Biegunka	3 (13)
Wymioty	6 (26)
Zaburzenia smaku	2 (9)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Astenia	2 (9)
Nadmierne pocenie się	2 (9)
Gorączka	4 (17)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Infekcja	3 (13)
Grypa	2 (9)
Zapalenie nosogardzieli	3 (13)
Zapalenie płuc	2 (9)
Zapalenie migdałków	4 (17)
Badania laboratoryjne	
Spadek poziomu hemoglobiny	3 (13)
Spadek wagi	2 (9)
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	
Brak łaknienia	2 (9)
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy	3 (13)
Senność	2 (9)
Zaburzenia skóry i tkanki łącznej	
Wysypka	2 (9)

5.2 Poszczególne opisy przypadków

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

Większość przypadków (14) dotyczyła dzieci poniżej 1. roku życia. 4 publikacje dotyczyły starszych dzieci (zakres wieku: 4-13 lat), a 3 – dorosłych (zakres wieku: 20-40 lat). 13 pacjentów było płci męskiej, a 8 – żeńskiej.

W 2 przypadkach hiperamonemia przebiegała bezobjawowo – analizę poziomu amoniaku wykonano u tych pacjentów rutynowo ze względu na wywiad rodzinny.

W 9 przypadkach występowało udowodnione pokrewieństwo rodziców pacjenta.

2 przypadki zakończyły się zgonem w okresie obserwacji.

Maksymalne poziomy amoniaku mieściły się w zakresie: 182-1900 mmol/l.

Tabela 8. Charakterystyka pacjentów.

Przypadek nr	Wiek w momencie diagnozy	Płeć	Pochodzenie/pokrewieństwo rodziców	Wywiad rodzinny	Objawy	Zgon	Najwyższy poziom amoniaku (norma <50 mmol/l)	Glutamina w momencie przyjęcia (norma 109-750 mmol/l)	Cytrulina w momencie przyjęcia (norma 10-50 mmol/l)	Metoda przeprowadzenia diagnozy	Referencja
1	8 dni	męska	irańskie/nie	b.d.	słabe żywienie, nieprzytomność, drgawki	tak	920	podwyższona	obniżona	analiza genetyczna	Sayarifard 2014 abstrakt
2	5 dni	męska	tureckie/tak	nie	podwyższony poziom amoniaku	nie	328	b.d.	b.d.	niedobór NAGS w analizie mutacji	Kiykim 2014 (1) abstrakt Kiykim 2014 (2) abstrakt
3	7 dni	żeńską	wschodnia Europa/tak	b.d.	letarg, słabe żywienie, wymioty, następnie częstoskurcz nadkomorowy	nie	290	1004	w normie	analiza genetyczna	Van Leynseele 2013
4	38 lat	męska	irlandzko-szkockie/nie	nie	epizodyczne splątanie, nudności i wymioty	nie	434	1062	15	niedobór NAGS w analizie mutacji	Cartagena 2013
5	6 miesięcy	męska	francuskie	b.d.	wymioty, nietolerancja pokarmowa, epizodyczne splątanie	nie	500	b.d.	b.d.	niedobór NAGS w analizie mutacji	Corne 2011 abstrakt Christelle 2011
6	po urodzeniu	żeńską	tureckie/kuzyni 1. stopnia	tak; zgon starszej siostry z powodu ciężkiej hiperamonemii (NAGSD niepotwierdzony)	bezobjawowy	nie	393	b.d., ale 1961 przy kolejnym przyjęciu	b.d.	druga biopsja wątroby: redukcja aktywności NAGS, później zidentyfikowano homozygotyczność pod względem mutacji NAGS	Gessler 2010
7	40 lat	żeńską	b.d.	b.d.	napady nieobecności, nudności, nawracające wymioty, letarg, ataksja, migrenowe bóle głowy, w końcu śpiączka	nie	500	b.d.	b.d.	niedobór NAGS w analizie mutacji	Tuchman 2008
8	4 dni	żeńską	b.d./ta sama wioska	b.d.	hipotonia, ospałość, drżenie, brak ssania	nie	182	1150	13	niedobór NAGS w analizie mutacji	Guffon 2005
9	3 miesiące	męska	francuskie/kuzyni 1. stopnia	b.d.	hipotonia mięśni osiowych, hiporeaktywność, powiększenie wątroby	nie	113-367	841	19	niedobór NAGS w analizie mutacji	Guffon 2005

10	po urodzeniu	męska	b.d./nie	zgon starszej siostry z powodu ciężkiej hiperamoni; brak diagnozy	bezobjawowe	nie	208	1114	<4	niedobór NAGS w analizie mutacji	Guffon 2005
11	4 tygodnie	żeńską	b.d.	nie	nawracające wymioty, drażliwość, letarg, późniejsze bóle głowy, halucynacje	nie	256	podwyższona	w normie	początkowo nie oznaczono NAGS podczas biopsji wątroby; później niedobór NAGS w analizie mutacji	Caldovic 2004
12	9 lat	żeńską	b.d.	tak, młodsza siostra pacjenta 11	letarg, brak apetytu, wymioty, niewydolność oddechowa, drgawki	nie	978	1710	niewykrywalna	początkowo nie oznaczono NAGS podczas biopsji wątroby; później niedobór NAGS w analizie mutacji	Caldovic 2004
13	12 lat	męska	b.d./nie	b.d.	wymioty, pogorszenie przytomności po białku, iglice w okolicy lewego płata skroniowego w EEG	nie	350	801	21	biopsja wątroby: l-arginina niezdolna do aktywacji NAGS i normalnej aktywności CPS	Belanger-Quintana 2003
14	4 dni	męska	irańscy Żydzi/kuzyni 1. stopnia	b.d. jedno z bliźniąt (drugie zdrowe)	brak kontaktu, drgawki	nie	1300	2652	niewykrywalna	początkowa biopsja wątroby niejednoznaczna, później analiza molekularna potwierdziła homozygotyczną mutację genu NAGS	Elpeleg 2002
15	po urodzeniu	męska	irańscy Żydzi/kuzyni 1. stopnia	tak, młodszy brat przypadku 14	śpiączka	nie	1900	1732	niewykrywalna	homozygotyczna mutacja genu NAGS	Elpeleg 2002
16	4 lata	męska	b.d./nie	nie	drażliwość, wymioty, senność, odmowa białka, ataksja, pogorszenie po kwasie walproinowym	nie	229	920	b.d.	biopsja wątroby: aktywność NAGS zredukowana do 26% kontroli	Forget 1999
17	12 lat i 11 miesięcy	żeńską	austriackie/słoweńskie/nie	nie	wymioty, niechęć do białka, niepokój,	nie	221	1616	12	częściowy niedobór NAGS	Plecko 1998

Carbaglu® (kwas kargluminowy) w leczeniu hiperamonemii – analiza kliniczna

					dezorientacja, agresja, hiperrefleksja					biopsja wątroby: aktywność NAGS zredukowana do 15% kontroli	
18	4 dni	żeńską	b.d./kuzyni 1. stopnia	b.d.	wymioty, hiperwentylacja, zasadowica oddechowa	nie	316	1186	niewykrywalna	Biopsja wątroby: aktywność NAGS <5% kontroli	Morris 1998
19	20 lat	męską	b.d./tak, kuzyni 1. stopnia	b.d.	sptąwanie, agresywne zachowanie	nie	525	1571	2	częściowy niedobór NAGS biopsja wątroby: aktywność NAGS < 50% kontroli	Hinnie 1997
20	3-4 dni	męską	b.d./tak, kuzyni 1. stopnia	b.d.	skąpomocz, drżenie, drgawki, hipotonia, śpiączka	nie	530	1054	<1	biopsja wątroby: aktywność NAGS < 10% kontroli	Guffon 1995
21	36 godzin	męską	b.d./nie	zgon dwojga z trojga rodzeństwa w 5 i 11 dniu życia z powodu apatii, bezdechu i konwulsji; pośmiertne badanie jednego z dzieci wykazało hiperamone mie	śpiączka, hipotonia mięśniowa i niewydolność oddechowa	tak (w wieku 9,5 lat)	258	b.d.	b.d.	biopsja wątroby: aktywność NAGS niewykrywalna	Schubiger 1991 Bachmann 1981 Bachmann 1982

W tabeli poniżej zaprezentowano przebieg leczenia poszczególnych pacjentów oraz efekty kliniczne.

W pięciu przypadkach nie podano, jaką dawkę kwasu kargluminowego zastosowano u pacjenta.

W przypadku pięciu pacjentów brak jest informacji na temat stosowania innego leczenia niż kwas kargluminowy – można założyć, że jest to jedyna zastosowana terapia. W innych przypadkach najczęściej zaczynano od terapii benzoesanem sodu, fenylomaślanem sodu, arginina, cytrulina lub karnityna. W przypadku ostrych manifestacji hiperamonemii, leki stosowano dożylnie. W wielu przypadkach wprowadzano dietę ograniczającą spożycie protein. W trzech przypadkach wprowadzono hemodializę, a w jednym – dializę otrzewnową. W pięciu publikacjach podano, że kwas kargluminowy stosowano jednocześnie z innymi lekami – w 3 przypadkach z arginina, w jednym – z cytrulina i w jednym – z benzoesanem sodu w dawce 70 mg/kg/d.

W większości przypadków kwas kargluminowy podawano po diagnozie niedoboru NAGS – pełnego lub częściowego. We wszystkich przypadkach podanie kwasu kargluminowego powodowało spadek, a następnie normalizację poziomu amoniaku w surowicy. W sześciu przypadkach wskazano na normalny rozwój fizyczny, psychiczny i neurologiczny pacjentów. W 3 przypadkach rozwój pacjentów był upośledzony, co w dużej mierze wynika z braku uregulowania metabolizmu przed diagnozą i wdrożeniem leczenia kwasem kargluminowym. W jednym z tych przypadków podanie kwasu kargluminowego skutkowało poprawą ataksji i zniknięciem drgawek i drżenia. W przypadku dwóch pacjentów odnotowano zgon – w jednym po 5 dniach dyskontynuacji kwasu kargluminowego, natomiast w drugim przypadku pacjent zmarł w wieku 9,5 roku pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Tabela 9. Zastosowane procedury terapeutyczne i efekty zdrowotne.

Przypadek nr	Leczenie	Referencja
1	Początkowo dializa otrzewnowa, benzoesan sodu iv, fenylomaślan sodu iv, l-arginina iv – spadek poziomu amoniaku do 140 $\mu\text{mol/l}$. Po diagnozie wprowadzono Carbaglu i amoniak spadł do normalnego poziomu po 24 h. Zgon w wieku 4 miesięcy po 5 dniach dyskontynuacji Carbaglu.	Sayarifard 2014 abstrakt
2	Początkowo glukoza iv, benzoesan sodu doustnie 200 mg/kg/d, arginina 200 mg/kg/d, zaprzestanie żywienia dojelitowego. Mimo to podwyższony poziom amoniaku. Po podaniu kwasu kargluminowego w dawce 100 mg/kg/d poziom amoniaku unormował się. W wieku 8 miesięcy brak diety ubogobiałkowej, dawka kwasu kargluminowego zredukowana do 12,5 mg/kg/d z powodu zwiększenia masy ciała. Zwiększenie dawki kwasu kargluminowego do 25 mg/kg/d. W wieku 15 miesięcy dawka 10 mg/kg/d zwiększona do 20 mg/kg/d i kontynuacja diety bezbiałkowej. W wieku 27 miesięcy amoniak 228 mmol/l i infekcja górnych dróg oddechowych – zwiększenie dawki kwasu kargluminowego do 50 mg/kg/d i spadek amoniaku do normy w ciągu 6 h. Następnie kwas kargluminowy 30 mg/kg/d i zaprzestanie diety. W wieku 3 lat brak anomalii neurologicznych i rozwojowych.	Kiykim 2014 (1) Abstrakt Kiykim 2014 (2) abstrakt
3	Po leczeniu doustnym płynem nawadniającym częstoskurcz nadkomorowy. Zatrzymanie podaży białka, podawanie 20% glukozy. Leczenie benzoesanem sodu (350 mg/kg/d) i arginina (250 mg/kg/d) – początkowy spadek poziomu amoniaku, ale następnie wzrost. Dodanie kwasu kargluminowego 100 mg/kg/d – normalizacja poziomu amoniaku. W ciągu 24-36 h stopniowe wprowadzanie żywienia doustnego. Po diagnozie wstrzymanie podawania l-argininy i benzoesanu sodu. W wieku 9 miesięcy dziecko przyjmuje kwas kargluminowy 100 mg/kg/d w 4 dawkach podzielonych i normalną dietę. Normalny rozwój psychomotoryczny i fizyczny, dziecko porusza się płynnie i ma dobrą koordynację. Wchodzi w interakcje z ludźmi.	Van Leynseele 2013
4	Hospitalizacja w wieku 38 lat; amoniak 434 $\mu\text{mol/l}$. Płyty iv, laktuloza, ograniczenie podaży białka w diecie – spadek amoniaku do 85 $\mu\text{mol/l}$. Dieta niskobiałkowa, fenylomaślan sodu 200 mg/kg TID, cytrulina 50 mg/kg TID. Ostatecznie zmiana terapii na kwas kargluminowy 1200 mg TID i bardziej liberalną dietę po diagnozie NAGSD. Obecnie poziom amoniaku w normie.	Cartagena 2013
5	6 miesięcy – diagnoza. Kwas kargluminowy 140-23 mg/kg/d. Następnie 200 mg/d przez 4 lata. W wieku 20 lat 800 mg/d i normalna dieta. Brak klinicznych anomalii.	Corne 2011 abstrakt Christelle 2011
6	Początkowo benzoesan sodu i arginina doustnie. 4 hospitalizacje z powodu wymiotów i hiperamonemii – leczenie benzoesanem sodu iv i dieta bezbiałkowa. Wprowadzenie kwasu kargluminowego 3 miesiące po urodzeniu, kontynuacja argininy. Zwiększenie dawki kwasu kargluminowego. Następnie stopniowe zmniejszanie dawki przez matkę. Obecnie dziecko w wieku 13 lat – brak anomalii neurologicznych, normalny rozwój.	Gessler 2010
7	W wieku 40 lat amoniak 500 μM . Leczenie dietą niskobiałkową i laktulozą. Wycofanie laktulozy i wprowadzenie fenylomaślanu sodu, l-cytruliny i ondansetronu na nudności. Po podaniu kwasu kargluminowego – spadek poziomu amoniaku.	Tuchman 2008

	Wycofanie fenylomaślanu sodu i ondansetronu, poprawa samopoczucia.	
8	Początkowo poziom amoniaku – 182 $\mu\text{mol/l}$. Natychmiastowe podanie 1 dawki kwasu kargluminowego. Normalizacja poziomu amoniaku po 2 h od podania 2. dawki 50 mg/kg.	Guffon 2005
9	Testowanie NCGA, gdy poziom amoniaku 218 $\mu\text{mol/l}$. Po podaniu kwasu kargluminowego normalizacja poziomu amoniaku w ciągu 8 h.	Guffon 2005
10	Hiperamonemia 127 $\mu\text{mol/l}$. Podanie 1 dawki kwasu kargluminowego podczas karmienia piersią. Spadek poziomu amoniaku do 39 $\mu\text{mol/l}$ w ciągu 3 h. W ciągu kolejnych dni dziecko karmione piersią bez leczenia – amoniak na poziomie 34-84 $\mu\text{mol/l}$. W wieku 7 dni test nasycający proteinami (50 g/m ²). Wzrost poziomu amoniaku do 133 $\mu\text{mol/l}$ przed otrzymaniem przez pacjenta 1. dawki kwasu kargluminowego (166 mg/kg) i dalszy wzrost (208 $\mu\text{mol/l}$) godzinę później. Podanie 2. dawki kwasu kargluminowego (83 mg/kg). Normalizacja poziomu amoniaku w ciągu 8 h.	Guffon 2005
11	Początkowo dieta bezproteinowa, benzoesan sodu i l-cytrulina, jednak objawy nie ustąpiły. Natychmiastowo po diagnozie – rozpoczęcie leczenia Carbaglu w dawce 2,2 g/m ² /d w 4 dawkach podzielonych. Po 3-dniowym leczeniu – obniżenie poziomu amoniaku i przywrócenie cyklu mocznikowego.	Caldovic 2004
12	Natychmiastowo po diagnozie – rozpoczęcie leczenia Carbaglu w dawce 2,2 g/m ² /d w 4 dawkach podzielonych. Po 3-dniowym leczeniu – obniżenie poziomu amoniaku i przywrócenie cyklu mocznikowego.	Caldovic 2004
13	Początkowo podejrzenie wirusowego zapalenia mózgu – leczenie acyklowirem i karbamezepiną. Poprawa stanu w ciągu 24 h. Po kolejnym epizodzie miesiąc później – pomiar poziomu amoniaku – 350 $\mu\text{mol/l}$. Początkowe leczenie benzoesaniem (0,25 g/kg/d) i fenylomaślanem (0,5 g/kg/d). Brak skuteczności l-argininy w tym przypadku. Po diagnozie NAGSD test nasycający kwasem kargluminowym – pozytywny. Leczenie kwasem kargluminowym umożliwiło utrzymanie poziomu amoniaku w granicach normy bez potrzeby stosowania innych leków. Redukcja dawki kwasu kargluminowego do 15 mg/kg/d i dieta dopuszczająca 70 g protein na dobę.	Belanger-Quintana 2003
14	Hemodializa. Następnie fenylooctan, cytrulina, karnityna i dieta wysokokaloryczna. Spadek amoniaku do wartości zbliżonych do normy. Opóźniony rozwój psychomotoryczny. Rozpoczęcie podawania kwasu kargluminowego w wieku 36 miesięcy. Kontrola poziomu amoniaku przy użyciu kwasu kargluminowego, jednak pacjent w wieku 4 lat niepewnie chodził, nie komunikował się i nie rozpoznawał swoich bliskich.	Elpeleg 2002
15	Początkowo fenylooctan sodu iv i cytrulina dojelitowo – mimo to ciągle pogarszanie się stanu pacjenta. Po wprowadzeniu hemodializy, żywienia pozajelitowego i insuliny – spadek amoniaku do wartości zbliżonych do normalnych. Utrzymanie normalnego poziomu amoniaku wymagało wysokich dawek fenylooctanu i dużego spożycia kalorii poprzez gastrostomię. W wieku 3 miesięcy – możliwość zaprzestania stosowania fenylooctanu wraz ze wprowadzeniem kwasu kargluminowego 150 mg/kg/d Kwas kargluminowy i cytrulina z łatwością doprowadziły do kontroli poziomu amoniaku. Tomografia komputerowa mózgu w wieku 2 miesięcy wykazała wyraźną atrofię, poszerzenie komór i zaburzenia mielinizacyjne płatów ciemieniowych. W wieku 2 lat pacjent miał sprawny wzrok i słuch i wydawał się rozpoznać swoich krewnych. Jednak nie mówił, napięcie mięśni znacząco wzrastało, i nie wykonywał dobrowolnie ruchów.	Elpeleg 2002
16	W wieku 2,7 lat ze względu na trwałe objawy obwodowe i kliniczne podejrzenie zaburzeń drgawkowych – podanie kwasu walproinowego 20 mg/kg/d, jednak po początkowej poprawie, po kilku miesiącach pogorszenie stanu.	Forget 1999

	<p>W wieku 4 lat zaprzestanie podawania kwasu walproinowego.</p> <p>Po 3 miesiącach ciągłej dojelitowej diety niskobiałkowej – normalizacja funkcji wątroby i hemostazy, jednak hiperamonemia nadal była obecna.</p> <p>Diagnoza częściowego NAGSD.</p> <p>Leczenie kwasem kargluminowym (100 mg/kg/d w 6 dawkach) i arginina (200 mg 4 x d.) – spadek poziomu amoniaku z ok. 150 $\mu\text{mol/l}$ do ok. 90 $\mu\text{mol/l}$.</p> <p>5 mies. po przyjęciu chory żywiony poprzez cewnik żołądkowy mieszaniną niskobiałkową wzbogaconą o zasadnicze aminokwasy (zawartość białka 0,9 g/kg/d), we wlewie przez okres 20 h. Jego rozwój umysłowy był 2 odchylenia standardowe poniżej kontroli. Drgawki i drzenie zniknęły, a ataksja uległa poprawie.</p>	
17	<p>Pierwsze oznaczenie poziomu amoniaku – w wieku 12 lat i 11 miesięcy po kilkakrotnych epizodach objawów – poziom amoniaku 221 $\mu\text{mol/l}$.</p> <p>Zaprzestanie podaży protein na 48 h i wprowadzenie diety wysokokalorycznej iv.</p> <p>Rozpoczęcie terapii l-argininą (2 mmol/kg w ciągu 2 h i 2 mmol/kg/d w dalszym czasie) i benzoesanem sodu (250 mg/kg w bolusie i 250 mg/kg w dalszym czasie) dożylnie.</p> <p>W dalszym ciągu brak kontroli poziomu amoniaku; próby zwiększenia podaży białka w diecie skutkują wzrostem poziomu amoniaku.</p> <p>Zamiana l-argininy na l-cytrulinę bez wyraźnej korzyści klinicznej.</p> <p>Zastąpienie benzoesanu sodu fenylomaślanem (340 mg/kg/d).</p> <p>Pomimo leczenia – wysoki poziom glutaminy w osoczu.</p> <p>Wprowadzenie leczenia kwasem kargluminowym w dawce 100 mg/kg/d w 4 pojedynczych dawkach – dobrze tolerowany; brak zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Możliwość stopniowego zwiększania dawki białka z 0,8 g/kg/d do 1,2 g/kg/d w ciągu 5 dni.</p> <p>Normalizacja poziomu glutaminy w osoczu.</p> <p>Redukcja dawki fenylomaślanu, a w dalszej kolejności zaprzestanie podawania tego leku.</p>	Plecko 1998
18	<p>Spadek poziomu amoniaku po dożylniej glukozie, benzoesanie sodu i l-karnitynie, ale wzrost po ponownym wprowadzeniu protein.</p> <p>Amoniak utrzymywany na niskim poziomie za pomocą diety niskobiałkowej (1 g/kg/d) i doustnego benzoesanu sodu (300 mg/kg/d).</p> <p>Po diagnozie rozpoczęcie podawania doustnego kwasu kargluminowego 100 mg/kg/d w 4 dawkach podzielonych.</p> <p>Zwiększenie podaży protein do 2,5 g/kg/d i redukcja dawki benzoesanu sodu do 70 mg/kg/d.</p> <p>Normalny rozwój psychofizyczny i neurologiczny.</p>	Morris 1998
19	<p>Pierwsze objawy w wieku 1,5 roku.</p> <p>Epizod splątania, agresywnego zachowania – leczenie diazepamem, benzoesanem sodu dożylnie (500 mg/kg/d) i 10% dekstrozą; argininę (50 mg/kg/d) podawano przez sondę nosowo-żołądkową. Podwyższony poziom amoniaku (78 $\mu\text{mol/l}$) i glutaminy, obniżony poziom cytruliny.</p> <p>Diagnoza NAGSD na podstawie biopsji.</p> <p>Po wystąpieniu zapalenia płuc i uogólnionych konwulsji wymagających antybiotyków i leków przeciwdrgawkowych, konieczność wprowadzenia hemodializy w celu kontroli poziomu amoniaku (wzrost do 525 $\mu\text{mol/l}$). Kontynuacja hemodializy przez 5 tygodni, w tym czasie dwa epizody sepsy.</p> <p>Wysokokaloryczne i niskoproteinowe żywienie za pośrednictwem sondy nosowo-żołądkowej.</p> <p>Po przerwaniu hemodializy wprowadzono kwas kargluminowy 750 mg/4 x d (60 mg/kg/d), po którym nastąpił szybki spadek poziomu amoniaku do 37, 63, 51 i 20 $\mu\text{mol/l}$ w kolejnych dniach.</p> <p>Jednoczesne podawanie argininy (2,5 g/d; 50 mg/kg/d).</p>	Hinnie 1997
20	<p>W 4. dniu życia – uogólnione drgawki leczone diazepamem 2 mg. Potem letarg i hipotonia (poziom amoniaku 500 $\mu\text{mol/l}$).</p> <p>Wprowadzenie dializy otrzewnowej, dożylnego benzoesanu sodu (500 mg/d) i chlorowodorku argininy (500 mg/d). Żywienie wysokokaloryczne bez białka przez sondę nosowo-żołądkową.</p> <p>Po 3 dniach polepszenie stanu pacjenta – przerwanie dializy, a po 4 dniach odłączenie od respiratora.</p> <p>Spadek poziomu amoniaku do 41 $\mu\text{mol/l}$.</p> <p>Stopniowe wprowadzanie protein do diety od 4. dnia.</p> <p>Mimo podawania leków i stosowania diety – brak normalizacji poziomu amoniaku.</p> <p>Test kwasu kargluminowego (200 mg/3 x d). Po 36 h leczenia cytrulinemia i poziom amoniaku uległy normalizacji (amoniak 31 $\mu\text{mol/l}$).</p> <p>Stopniowe zwiększanie podaży białka do 3 g/kg/d; zaprzestanie podaży benzoesanu sodu i argininy.</p> <p>W wieku 1 roku normalny wzrost; dziecko otrzymuje kwas kargluminowy 200 mg/4 x d. Rozwój neurologiczny i psychomotoryczny w normie. Poziom amoniaku 41-50 $\mu\text{mol/l}$.</p>	Guffon 1995

21	<p>W 36. h życia – poziom amoniaku 242 $\mu\text{mol/l}$. Ograniczenie podaży protein, benzoesan sodu dożylnie (225 mg/kg/d) i odpowiednia regulacja podaży kalorii przy użyciu glukozy. Przypadkowe wycofanie benzoesanu sodu skutkujące hiperamonemią, a następnie śpiączką i niewydolnością oddechową. Od 10. dnia życia 4 x 100 mg kwasu kargluminowego i wycofanie benzoesanu sodu. Zwiększenie dawki do 650 mg/kg – objawy syndromu chińskiej restauracji. Po 17-dniowej próbie wycofania kwasu kargluminowego – skok amoniaku. W wieku 13,5 miesiące – wypis ze szpitala. Przy liberalnej diecie i stałym stosowaniu kwasu kargluminowego – stabilny metabolizm. Zmiana argininy na l-cytrulinę (430 mg/kg) – brak zdarzeń niepożądanych. Mimo leczenia – zgon w wieku 9,5 roku.</p>	Schubiger 1991 Bachmann 1981 Bachmann 1982
----	--	--

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Preparat Carbaglu (kwas kargluminowy) jest zarejestrowany w Europie od 2003 roku. Zarejestrowane wskazania to hiperamonemia w przebiegu następujących schorzeń: pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminianowej; kwasicy izowalerianowej; kwasicy metylomalonowej i kwasicy propionowej. W przypadku pierwszego ze wskazań leczenie musi być prowadzone dożywotnio, natomiast w przypadku kwasicy organicznych terapia jest czasowa, do momentu zwalczenia przejściowej hiperamonemii.

Ze względu na fakt, że wskazania do zastosowania kwasu kargluminowego stanowią choroby rzadkie (lub ultrarządki), liczba dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo preparatu jest ograniczona – nie zidentyfikowano żadnego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego oceniającego tę substancję. Mimo to dostępne dowody w postaci najczęściej opisów przypadków uznano za wystarczające, aby lek otrzymał rejestrację w Europie oraz w Stanach Zjednoczonych, a także pozytywne rekomendacje agencji oceny technologii medycznych takich krajów, jak Wielka Brytania, Francja czy Holandia.

Kwas kargluminowy pojawia się we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych postępowania w hiperamonemii w przebiegu pierwotnego niedoboru syntazy N-acetyloglutaminianowej. Wymieniany jest jako alternatywa dla takich leków, jak arginina, cytrulina, fenylomaślan sodu, fenylooctan sodu oraz benzoesan sodu lub jako substancja do jednoczesnego podawania z wyżej wymienionymi substancjami.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano publikacji spełniających predefiniowane kryteria.

Do dnia 21.01.2015 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kwasu kargluminowego:

- 20 prac dotyczących zastosowania kwasu kargluminowego w pierwotnym niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGSD), które dotyczyły 21 przypadków;
- 1 pracę dotyczącą zastosowania kwasu kargluminowego w pierwotnym niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGSD) stanowiącą retrospektywną serię przypadków, obejmującą opisy 23 pacjentów (Guffon 2011).

Poniższa tabela stanowi podsumowanie wyników zidentyfikowanych prac.

Tabela 10. Podsumowanie wyników analizy.

Przypadek nr	Wiek w momencie diagnozy	Odpowiedź na Carbaglu	Czas do normalizacji p. amoniaku	Rozwój	Zgon
1	8 dni	tak – lek skuteczny	24 h	b.d.	tak (po dyskontynuacji Carbaglu)
2	5 dni	tak – lek skuteczny	b.d.	w normie	nie
3	7 dni	tak – lek skuteczny	b.d.	w normie	nie
4	38 lat	tak – lek skuteczny	b.d.	b.d.	nie
5	6 miesięcy	tak – lek skuteczny	b.d.	w normie	nie
6	po urodzeniu	tak – lek skuteczny	b.d.	w normie	nie
7	40 lat	tak – lek skuteczny	b.d.	b.d.	nie
8	4 dni	tak – lek skuteczny	2 h od podania 2. dawki	b.d.	nie
9	3 miesiące	tak – lek skuteczny	8 h	b.d.	nie
10	po urodzeniu	tak – lek skuteczny	3 h od podania 1. dawki i 8 h od podania 2 dawki	b.d.	nie
11	4 tygodnie	tak – lek skuteczny	po 3-dniowym leczeniu	b.d.	nie
12	9 lat	tak – lek skuteczny	po 3-dniowym leczeniu	b.d.	nie
13	12 lat	tak – lek skuteczny	b.d.	b.d.	nie
14	4 dni	tak – lek skuteczny	b.d.	opóźniony	nie
15	po urodzeniu	tak – lek skuteczny	b.d.	opóźniony	nie
16	4 lata	tak – lek skuteczny	b.d.	opóźniony	nie
17	12 lat i 11 miesięcy	tak – lek skuteczny	b.d.	b.d.	nie
18	4 dni	tak – lek skuteczny	b.d.	w normie	nie
19	20 lat	tak – lek skuteczny	szybki spadek	b.d.	nie
20	3-4 dni	tak – lek skuteczny	b.d.	w normie	nie
21	36 godzin	tak – lek skuteczny	b.d.	b.d.	tak (w wieku 9,5 lat)

Należy mieć na uwadze, że opóźniony rozwój wynikał z późnej diagnozy i, co za tym idzie, późnego wdrożenia skutecznej terapii Carbaglu. Zgony dwojga pacjentów również były niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

W zidentyfikowanym badaniu retrospektywnym, przed zastosowaniem kwasu kargluminowego 70% pacjentów stosowało dietę ograniczającą spożycie protein. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej 84% pacjentów było na diecie dopuszczającej wolne spożycie protein, co z czasem prowadziło do poprawy wzrostu. W momencie rozpoczęcia leczenia 7 na 10 pacjentów miało zmieniony rozwój neurologiczny, jednak podczas okresu obserwacji 5 spośród tych 7 pacjentów miało wyniki badań kognitywnych i neurologicznych mieszczące się w normie. Wyjściowo, 4/7 pacjentów było opóźnionych psychomotorycznie. Poprawa funkcji psychomotorycznych nastąpiła u 2 pacjentów. W przypadku żadnego z pacjentów o normalnym statusie neurologicznym/psychomotorycznym nie wystąpiło pogorszenie od czasu wprowadzenia terapii kwasem kargluminowym. W przypadku dwojga pacjentów leczonych nadzwyczaj niskimi dawkami kwasu kargluminowego wystąpił zgon (niewydolność wieloorganowa z encefalopatią i ciężkim epizodem hiperamonemii), w obu przypadkach nie był on związany z kwasem kargluminowym.

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić poniższe kwestie.

- Kwas kargluminowy jest dostępny wyłącznie w formie doustnej (można go również podać poprzez sondę nosowo-żołądkową). Tymczasem wiele wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że w przypadku ciężkiej postaci hiperamonemii (wysokiego stężenia amoniaku w osoczu), a także w przypadku złego stanu ogólnego pacjenta i wymiotów zalecane jest podanie leczenia od razu dożylnie, pomijając leczenie doustne, co może stanowić pewne ograniczenie zastosowania kwasu kargluminowego w ostrych stanach – jedyną metodą podania może być wtedy podanie przez zgłębnik (sondę) dożołądkowy.
- Brak badań klinicznych – jedyne dostępne publikacje stanowią opisy przypadków. Ze względu na fakt, że NAGSD stanowi chorobę bardzo rzadką, brak dostępnych badań klinicznych jest jednak zrozumiały.
- Część publikacji jest dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

6.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne, w którym zebrano opisy przypadków zidentyfikowane w toku przeszukiwania bazy MEDLINE w zakresie czasowym od 1972 do 2011 roku. Wnioski płynące ze zidentyfikowanej analizy pokrywają się z wnioskami z niniejszej pracy.

6.4 Siła dowodów

Ze względu na ultraradki charakter analizowanego wskazania i, co za tym idzie, brak badań klinicznych, a jedynie nieporównywalne opisy przypadków, trudno jest ocenić siłę dowodów płynących z analizy, jednak dostępne doniesienia były wystarczające do uzyskania rejestracji w Europie i Stanach Zjednoczonych i pozytywnych rekomendacji trzech europejskich agencji oceny technologii medycznych: Scottish Medicines Consortium (SMC), Haute Autorité de Santé (HAS) oraz College Voor Zorgverzekeringen (CVZ).

7 Podsumowanie

Podsumowując, wszystkie zidentyfikowane opisy przypadków wskazują na niekwestionowaną skuteczność kwasu kargluminowego w przypadku niedoboru NAGS. Podanie leku prowadzi do szybkiej normalizacji poziomu amoniaku, w wielu przypadkach umożliwia wprowadzenie normalnej lub bardziej liberalnej diety, a także zaprzestanie podawania innych leków. Tolerancja leku i profil bezpieczeństwa są korzystne – skutki uboczne obserwowano w jednym opisie przypadku (pierwsze zastosowanie Carbaglu) po podaniu dużej dawki leku i ustąpiły po jej zmniejszeniu.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 11. Strategia przeszukiwania bazy PubMed - data ostatniego przeszukiwania: 21.01.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	carglumic acid [supplementary concept]	4
#2	carglumic acid [Text Word]	18
#3	carbaglu [Text Word]	3
#4	carbamil glutamate [Text Word]	12
#5	N-acetylglutamate [Text Word]	345
#6	carbamilglutamate [Text Word]	65
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	393
#8	hyperammonemia [MeSH Terms]	977
#9	hyperammonemia [Text Word]	2794
#10	N-acetyl glutamate synthetase deficiency [Supplementary Concept]	2
#11	NAGS Deficiency [Text Word]	31
#12	N-Acetylglutamate Synthetase Deficiency [Text Word]	13
#13	N-Acetylglutamate Synthase Deficiency [Text Word]	19
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2819
#15	#7 AND #14	96

Tabela 12. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data ostatniego przeszukiwania: 21.01.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	carglumic acid	0
#2	carbaglu	0
#3	carbamil glutamate	0
#4	N-acetylglutamate	0
#5	carbamilglutamate	1

Tabela 13. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE - data ostatniego przeszukiwania: 21.01.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'nags deficiency'/exp OR 'nags deficiency'	73
#2	'hyperammonemia'/exp OR 'hyperammonemia'	5361
#3	'carglumic acid'/exp OR 'carglumic acid'	195
#4	#1 OR #2	5382
#5	#3 AND #4	122

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych oraz referencji zidentyfikowanych doniesień.

Kod publikacji	Referencja
Bachmann 1981	Bachmann C, Krahenbuhl S, Colombo JP, Schubiger G, Jaggi KH, Tonz O. N-acetylglutamate synthetase deficiency: a disorder of ammonia detoxification. <i>N Engl J Med</i> 1981;304:543.
Bachmann 1982	Bachmann C, Colombo JP, Jaggi K. N-acetylglutamate synthetase (NAGS) deficiency: diagnosis, clinical observations and treatment. <i>Adv Exp Med Biol</i> 1982;153:39-45.
Belanger-Quintana 2003	Bélanger-Quintana A, Martínez-Pardo M, García MJ, Wermuth B, Torres J, Pallarés E, Ugarte M. Hyperammonaemia as a cause of psychosis in an adolescent. <i>Eur J Pediatr</i> . 2003 Nov;162(11):773-5.
Caldovic 2004	Caldovic L, Morizono H, Daikhin Y, Nissim I, McCarter RJ, Yudkoff M, Tuchman M. Restoration of ureagenesis in N-acetylglutamate synthase deficiency by N-carbamylglutamate. <i>J Pediatr</i> . 2004 Oct;145(4):552-4.
Cartagena 2013	Cartagena A, Prasad AN, Rupar CA, Strong M, Tuchman M, Ah Mew N, Prasad C. Recurrent encephalopathy: NAGS (N-acetylglutamate synthase) deficiency in adults. <i>Can J Neurol Sci</i> . 2013 Jan;40(1):3-9.
Christelle 2011	Christelle C, Alain F, Cecile A, Gerard B. First French case of NAGS deficiency. 20 years of follow up. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> (2011) 102:3 (275).
Corne 2011	Corne C, Fouilhoux A, Aquaviva C, Besson G. First French case of NAGS deficiency. 20 years of follow up. <i>Mol Genet Metab</i> . 2011;102:275.
Forget 1999	Forget PP, van Oosterhout M, Bakker JA, Wermuth B, Vles JS, Spaapen LJ. Partial N-acetyl-glutamate synthetase deficiency masquerading as a valproic acid-induced Reye-like syndrome. <i>Acta Paediatr</i> . 1999;88:1409-11.
Gessler 2010	Gessler P, Buchal P, Schwenk HU, Wermuth B. Favourable long-term outcome after immediate treatment of neonatal hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. <i>Eur J Pediatr</i> . 2010 Feb;169(2):197-9.
Guffon 2011	Guffon N, Gessler P, Galloway P, Martinez-Pardo M, Meli C, Mulder M.F, Nordenstrom A, Plecko B, Scheible D, Valayannopoulos V, Haberle J. Treatment of NAGS deficiency: Retrospective data on 23 patients treated with carglumic acid over 16 years. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> (2011) 102:3 (286-287).
Guffon 1995	Guffon N, Vianey-Saban C, Bourgeois J, Rabier D, Colombo JP, Guibaud P. A new neonatal case of N-acetylglutamate synthase deficiency treated by carbamylglutamate. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 1995;18(1):61-5.
Guffon 2005	Guffon N, Schiff M, Cheillan D, Wermuth B, Häberle J, Vianey-Saban C. Neonatal hyperammonemia: the N-carbamoyl-L-glutamic acid test. <i>J Pediatr</i> . 2005 Aug;147(2):260-2.
Hinnie 1997	Hinnie J, Colombo JP, Wermuth B, Dryburgh FJ. N-Acetylglutamate synthetase deficiency responding to carbamylglutamate. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 1997 Nov;20(6):839-40.
Kiykim 2014 (1)	Kiykim E, Zubarioglu T. Low Dose of Carglumic Acid for Treatment of Hyperammonemia due to N-Acetylglutamate Synthase Deficiency. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> (2014) 37:1 SUPPL. 1 (S179-S180).
Kiykim 2014 (2)	Kiykim E, Zeybeck AC, Cansever M, Altay S, Zubarioglu T, Aydin A. Use of low dosage of Carglumic Acid in the Treatment of Hyperammonemia due to N-Acetylglutamate Synthase Deficiency. <i>Indian Pediatr</i> . 2014 Sep 8;51(9):755-6.
Morris 1998	Morris AA, Richmond SW, Oddie SJ, Pourfarzam M, Worthington V, Leonard JV. N-acetylglutamate synthetase deficiency: favourable experience with

	carbamyglutamate. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 1998 Dec;21(8):867-8.
Plecko 1998	Plecko B, Erwa W, Wermuth B. Partial N-acetylglutamate synthetase deficiency in a 13-year-old girl: diagnosis and response to treatment with N-carbamyglutamate. <i>Eur J Pediatr.</i> 1998 Dec;157(12):996-8.
Sayarifard 2014	Sayarifard F, Shafeghati Y, Sagheb S, Hadipour F, Setoudeh A, Hadipour F, Abassi F, Sarkhail P. A first Iranian case of N-acetyl-glutamate synthase (NAGS) deficiency treated by carbamyl-glutamate. <i>J Inherit Metab Dis</i> (2014) 37 (Suppl 1):S27–S185
Schubiger 1991	Schubiger G, Bachmann C, Barben P, Colombo JP, Tönz O, Schüpbach D. N-acetylglutamate synthetase deficiency: diagnosis, management and follow-up of a rare disorder of ammonia detoxication. <i>Eur J Pediatr.</i> 1991 Mar;150(5):353-6.
Tuchman 2008	Tuchman M, Caldovic L, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I, Korson M, Burton B, Yudkoff M. N-carbamyglutamate markedly enhances ureagenesis in N-acetylglutamate deficiency and propionic acidemia as measured by isotopic incorporation and blood biomarkers. <i>Pediatr Res.</i> 2008 Aug;64(2):213-7.
Van Leynseele 2013	Van Leynseele A, Jansen A, Goyens P, Martens G, Peeters S, Jonckheere A, De Meirleir L. Early treatment of a child with NAGS deficiency using N-carbamyglutamate results in a normal neurological outcome. <i>Eur J Pediatr.</i> 2013 Nov 14. [Epub ahead of print]

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Burlina 1992	Burlina AB, Bachmann C, Wermuth B, Bordugo A, Ferrari V, Colombo JP, Zacchello F. Partial N-acetylglutamate synthetase deficiency: a new case with uncontrollable movement disorders. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 1992;15(3):395-8.	Nie stosowano kwasu kargluminowego
Caldovic 2003	Caldovic L, Morizono H, Panglao MG, Cheng SF, Packman S, Tuchman M. Null mutations in the N-acetylglutamate synthase gene associated with acute neonatal disease and hyperammonemia. <i>Hum Genet.</i> 2003 Apr;112(4):364-8.	Nie stosowano kwasu kargluminowego
Caldovic 2005	Caldovic L, Morizono H, Panglao MG, Lopez GY, Shi D, Summar ML, Tuchman M. Late onset N-acetylglutamate synthase deficiency caused by hypomorphic alleles. <i>Hum Mutat.</i> 2005 Mar;25(3):293-8.	Nie stosowano kwasu kargluminowego
Caldovic 2007	Caldovic L, Morizono H, Tuchman M. Mutations and polymorphisms in the human N-acetylglutamate synthase (NAGS) gene. <i>Hum Mutat.</i> 2007 Aug;28(8):754-9.	Nie stosowano kwasu kargluminowego
Diaz 2012	Diaz GA, Cohen-Pfeffer J, Wasserstein MP. Treatment of N-acetylglutamate synthetase deficiency with carglumic acid (Carbaglu). <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 105 (2012) 273–366.	Opis przypadku złego zdiagnozowania pacjenta
Grody 1994	Grody WW, Chang RJ, Panagiotis NM, Matz D, Cederbaum SD. Menstrual cycle and gonadal steroid effects on symptomatic hyperammonaemia of urea-cycle-based and idiopathic aetiologies. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 1994;17(5):566-74.	Nie stosowano kwasu kargluminowego
Haberle 2003a	Häberle J, Schmidt E, Pauli S, Kreuder JG, Plecko B, Galler A, Wermuth B, Harms E, Koch HG. Mutation analysis in patients with N-acetylglutamate synthase deficiency. <i>Hum Mutat.</i> 2003 Jun;21(6):593-7.	Nie stosowano kwasu kargluminowego
Haberle 2003b	Häberle J, Denecke J, Schmidt E, Koch HG. Diagnosis of N-acetylglutamate synthase deficiency by use of cultured fibroblasts and avoidance of nonsense-mediated mRNA decay. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2003;26(6):601-5.	Nie stosowano kwasu kargluminowego
Heckman 2005	Heckmann M, Wermuth B, Häberle J, Koch HG, Gortner L, Kreuder JG. Misleading diagnosis of partial N-acetylglutamate synthase deficiency based on enzyme measurement corrected by mutation analysis. <i>Acta Paediatr.</i> 2005 Jan;94(1):121-4.	Nie stosowano kwasu kargluminowego
Heibel 2011	Heibel SK, Ah Mew N, Caldovic L, Daikhin Y, Yudkoff M, Tuchman M. N-carbamylglutamate enhancement of ureagenesis leads to discovery of a novel deleterious mutation in a newly defined enhancer of the NAGS gene and to effective therapy. <i>Hum Mutat.</i> 2011 Oct;32(10):1153-60.	Brak diagnozy
Nordenstrom 2007	Nordenström A, Halldin M, Hallberg B, Alm J. A trial with N-carbamylglutamate may not detect all patients with NAGS deficiency and neonatal onset. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2007 Jun;30(3):400.	Obserwacje dot. diagnozy i zalecanego procesu diagnostyczno-terapeutycznego; brak dokładnego opisu leczenia

Pandya 1991	Pandya AL, Koch R, Hommes FA, Williams JC. N acetylglutamate synthetase deficiency: clinical and laboratory observations. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 1991;14(5):685-90.	Nie stosowano kwasu kargluminowego
Schmidt 2005	Schmidt E, Nuoffer JM, Häberle J, Pauli S, Guffon N, Vianey-Saban C, Wermuth B, Koch HG. Identification of novel mutations of the human N-acetylglutamate synthase gene and their functional investigation by expression studies. <i>Biochim Biophys Acta.</i> 2005 Apr 15;1740(1):54-9.	Nie stosowano kwasu kargluminowego
Takanashi 2002	Takanashi J, Barkovich AJ, Cheng SF, Weisiger K, Zlatunich CO, Mudge C, Rosenthal P, Tuchman M, Packman S. Brain MR imaging in neonatal hyperammonemic encephalopathy resulting from proximal urea cycle disorders. <i>AJNR Am J Neuroradiol.</i> 2003 Jun-Jul;24(6):1184-7.	Nie stosowano kwasu kargluminowego
Vockley 1992	Vockley J, Vockley CM, Lin SP, Tuchman M, Wu TC, Lin CY, Seashore MR. Normal N-acetylglutamate concentration measured in liver from a new patient with N-acetylglutamate synthetase deficiency: physiologic and biochemical implications. <i>Biochem Med Metab Biol.</i> 1992 Feb;47(1):38-46.	Nie stosowano kwasu kargluminowego

Aneks 4. Wyniki przeszukiwania bazy clinicaltrials.gov

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników przeszukiwania bazy badań klinicznych clinicaltrials.gov. W drodze przeszukiwania zidentyfikowano 4 badania dotyczące kwasu kargluminowego, wszystkie z nich są na etapie rekrutacji pacjentów.

Tabela 14. Zestawienie wyników przeszukiwania bazy clinicaltrials.gov.

Identyfikator badania	Tytuł badania	Typ badania	Populacja	Interwencja/komparator	Data rozpoczęcia i planowanego zakończenia	Liczba uczestników	Publikacje
NCT01341379	Increasing Ureagenesis in Inborn Errors of Metabolism With N-Carbamylglutamate	SGA, otwarte, 2 fazy	Wrodzone zaburzenia cyklu mocznikowego, wrodzone błędy metabolizmu, kwasica propionowa, kwasica metylomalonowa, niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej	Carbaglu 200 mg/kg/dobę w 4 doustnych dawkach podzielonych przez 3 dni	Grudzień 2010 – czerwiec 2016	80 (szacowana)	Ah Mew 2010 ⁴⁰ Yudkoff 2010 ⁴¹ Ah Mew 2009 ⁴² Tuchman 2008 ⁴³
NCT00843921	N-Carbamylglutamate (Carbaglu) In The Treatment Of Hyperammonemia	SGA, otwarte, 2 i 3 fazy	Wrodzone błędy metabolizmu	Carbaglu 100 mg/kg/dobę lub 2,2 g/m ² /dobę w 3-4 dawkach podzielonych przez 3 dni	Sierpień 2008 – lipiec 2015	70 (szacowana)	b/d
NCT01597440	Long-term Outcome of N-Carbamylglutamate Treatment in Propionic Acidemia and Methylmalonic Acidemia	RCT, podwójnie zaślepione, równoległe, 2 fazy	Kwasica propionowa, kwasica metylomalonowa	Carbaglu 100 mg/kg/dobę w 2 równych dawkach podzielonych przez 7 dni/ placebo/standardowa opieka	Wrzesień 2012 – marzec 2017	34 (szacowana)	b/d
NCT01599286	Short-term Outcome of N-Carbamylglutamate in the Treatment of Acute Hyperammonemia	RCT, podwójnie zaślepione, równoległe, 2 fazy	Kwasica propionowa, kwasica metylomalonowa, niedobór CPS1 o późnym początku, niedobór transkarbamylazy ornityny o późnym początku	Carbaglu 150 mg/kg/dobę lub 2,2 g/m ² /dobę w 2 równych dawkach podzielonych przez 7 dni lub do wypisu/placebo/standardowa opieka	Wrzesień 2012 – marzec 2017	144 (szacowana)	b/d

Aneks 5. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

EMA

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem preparatu Carbaglu (obserwowanym u 1 do 10 pacjentów na 100) jest zwiększona potliwość. Pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Carbaglu znajduje się w ulotce dla pacjenta.⁴⁴

Carbaglu nie należy stosować u osób, u których może występować nadwrażliwość na kwas kargluminowy lub którykolwiek z pozostałych składników. Carbaglu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.⁴⁴

URPL

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Carbaglu.

FDA/MedWatch

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Carbaglu.

Aneks 6. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.2 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Technologie opcjonalne	1.3.1 – uzasadnienie doboru komparatorów 1.3.2 – opisy poszczególnych komparatorów i status refundacyjny komparatorów
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w aneksie 1, natomiast włączone prace – w aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	2 Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2 Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2 Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
metodyki badań?	2 Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania		
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Opracowania wtórne	W rozdziale 4.2 opisano zidentyfikowane

			opracowanie wtórne
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	2, 3, 4	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, 3, 4	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	2 Cel pracy 5 Analiza wyników badań pierwotnych	Ze względu na ultraradki charakter choroby brak jest kontrolowanych badań klinicznych, jako komparator przedstawiono standardową opiekę stosowaną najczęściej przed podaniem Carbaglu
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4 Wyniki 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych Aneks 3	W rozdziale 4 przedstawiono diagram QUORUM przedstawiający liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w aneksie 3
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	Nie dotyczy	Ze względu na ultraradki charakter choroby brak jest kontrolowanych badań klinicznych
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Nie dotyczy	Ze względu na ultraradki	

		charakter choroby brak jest kontrolowanych badań klinicznych
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Nie dotyczy	Ze względu na ultraradki charakter choroby brak jest kontrolowanych badań klinicznych
charakterystyki grupy osób badanych,	5 Analiza wyników badań pierwotnych tabela 5 i tabela 8	Wyjściowe dane demograficzne włączonych pacjentów
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	5 Analiza wyników badań pierwotnych tabela 9	Opis zastosowanych procedur lecniczych
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	5 Analiza wyników badań pierwotnych tabela 9	Ze względu na ultraradki charakter choroby brak jest kontrolowanych badań klinicznych, jednak wszystkie oceniane parametry opisano w tabeli
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Nie dotyczy	Ze względu na ultraradki charakter choroby brak jest kontrolowanych badań klinicznych, istnieją tylko opisy pojedynczych przypadków
wskazanie źródeł finansowania badania,	Nie dotyczy	Ze względu na ultraradki charakter choroby brak jest kontrolowanych badań klinicznych
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tabelaryczne i opisowe przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących	Aneks 5	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA,

	źródła: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?		FDA
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Tak	Ze względu na ultrazadki charakter choroby brak jest kontrolowanych badań klinicznych, jako komparator przedstawiono standardową opiekę stosowaną najczęściej przed podaniem Carbaglu
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tabela 1. Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych.....	24
Tabela 2. Preparaty L-argininy dostępne w Polsce.....	29
Tabela 3. Preparaty biotyny dostępne w Polsce.	31
Tabela 4. Preparaty fenylomaślanu sodu dostępne w Polsce.....	33
Tabela 5. Wyjściowa charakterystyka pacjentów.	45
Tabela 6. Wyjściowe poziomy amoniaku oraz poziomy po terapii Carbaglu.	46
Tabela 7. Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥ 2 pacjentów w retrospektywnej serii przypadków leczonych Carbaglu.....	47
Tabela 8. Charakterystyka pacjentów.	49
Tabela 9. Zastosowane procedury terapeutyczne i efekty zdrowotne.	53
Tabela 10. Podsumowanie wyników analizy.....	58
Tabela 11. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data ostatniego przeszukiwania: 21.01.2015.....	61
Tabela 12. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 21.01.2015.....	61
Tabela 13. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 21.01.2015.....	61
Tabela 14. Zestawienie wyników przeszukiwania bazy clinicaltrials.gov.....	67

Spis rycin

Rysunek 1. Etiologia hiperamonemii.....	15
Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania - prace dla kwasu kargluminowego.....	41

Piśmiennictwo

¹ Elena Crisan, MD; Chief Editor: Tarakad S Ramachandran, MBBS, FRCP(C), FACP, FRCP. Hyperammonemia. Medscape (Updated: Oct 14, 2013). Dostęp on-line (stan na 29.01.2014):

<http://emedicine.medscape.com/article/1174503-overview#a0101>

² Stanowisko Rady Przejrzystości nr 193/2013 z dnia 16 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna. Dostęp on-line:

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/170/SRP/U_26_452_1309_16_stanowisko_193_EAA.pdf

³ Mian AI, Lee B. Urea cycle disorders. W: *NORD Guide to Rare Disorders*. Lippincott Williams and Wilkins 2001, 505–506.

⁴ Hall L, Metzenberg R, Cohen P. Isolation and characterization of a naturally occurring cofactor of carbamyl phosphate biosynthesis. *J Biol Chem* 1958, 230 (2): 1013–21.

⁵ Caldovic L, Morizono H, Panglao M, Cheng S, Packman S, Tuchman M. Null mutations in the N-acetylglutamate synthase gene associated with acute neonatal disease and hyperammonemia. *Hum Genet* 2003, 112 (4).

⁶ EU/3/00/007: Public summary of positive opinion for orphan designation of N-carbamyl-L-glutamic acid for the treatment of N-acetylglutamate synthetase (NAGS) deficiency. Dostęp on-line (stan na 29.01.2014):

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000005.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b

⁷ <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/n-acetylglutamate-synthase-deficiency>

⁸ *Encyklopedia Zdrowia. Tom 2. pod red. Witolda S. Gumułki i Wojciecha Rewerskiego*. Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa 1999 ISBN 83-01-11680-3.

⁹ Yamamoto Y, Takahashi Y, Suzuki E, Mishima N, Inoue K, Itoh K, Kagawa Y, Inoue Y. Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2012 Sep;101(3):202-9.

¹⁰ Corrêa-Giannella ML, Freire DS, Cavaleiro AM, Fortes MA, Giorgi RR, Pereira MA. Hyperinsulinism/hyperammonemia (HI/HA) syndrome due to a mutation in the glutamate dehydrogenase gene. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012 Nov;56(8):485-9.

¹¹ 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 on-line (stan na 10.02.2014):

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97260/>

¹² Ogier de Baulny H, Schiff M, Dionisi-Vici C. Lysinuric protein intolerance (LPI): a multi organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder. *Mol Genet Metab.* 2012 May;106(1):12-7.

¹³ Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2012 Feb; 27 (2): 207-22.

¹⁴ Elena Crisan, MD; Chief Editor: Tarakad S Ramachandran, MBBS, FRCP(C), FACP, FRCP. Hyperammonemia. Medscape (Updated: Oct 14, 2013). Dostęp on-line (stan na 29.01.2014):

<http://emedicine.medscape.com/article/1174503-overview>

¹⁵ Caldovic L, Morizono H, Panglao MG, et al. Cloning and expression of the human N-acetylglutamate synthase gene. *Biochem Biophys Res Comm.* 2002;299:581-586.

¹⁶ Gessler P, Buchal P, Schwenk HU, Wermuth B. Favourable long-term outcome after immediate treatment of neonatal hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Eur J Pediatr.* 2010;169(2):197-199.

¹⁷ Häberle J, Schmidt E, Pauli S, et al. Mutation analysis in patients with N-acetylglutamate synthase deficiency. *Hum Mutat.* 2003;21:593-597.

¹⁸ Anna M. Hawrot-Kawecka, Grzegorz P. Kawecki, Jan Duława. Hiperamonemia typu II jako przykład choroby cyklu moczniowego. *Wiadomości Lekarskie.* 2006; LIX, 7-8. Dostęp on-line (stan na 29.01.2014):

http://www2.sum.edu.pl/wydawnictwa/wiadlek/7-8-2006/s512_Hawrot-Kawecka_A.pdf

¹⁹ 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.

²⁰ Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr.* 2011 Jan; 170 (1): 21-34.

²¹ The National Organization for Rare Disorders. NORD Guides for Physicians. The Physician's Guide to Urea Cycle Disorders. Dostęp on-line (stan na 29.01.2014):

http://nordphysicianguides.org/wp-content/uploads/2012/02/NORD_Physician_Guide_to_Urea_Cycle_Disorders.pdf

²² British Inherited Metabolic Disease Group. Hyperammonaemia: Urea Cycle Disorders. NAGS deficiency. 2008. Dostęp on-line (stan na 29.01.2014):

<http://www.bimdg.org.uk/store/protocols/docs/ER-NAGSv31-991303-22-05-2013.pdf>

²³ British Inherited Metabolic Disease Group. Adult Emergency Management Urea Cycle Defects. 2012. Dostęp on-line (stan na 29.01.2014):

http://www.bimdg.org.uk/store/protocols/docs/ADULT-UCD-rev_2012a-987032-09-11-2012.pdf

²⁴ Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) UCD Guideline 027/006. Dostęp on-line (stan na 29.01.2014):

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006l_S3_Harnstoffzyklusstoerungen_Diagnostik_Therapie_2012-07.pdf

²⁵ Rekomendacja nr 124/2013 z dnia 16 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna), saszetki á 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna. Dostęp on-line (stan na 29.01.2014):

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/170/REK/RP_124_2013_EAA.pdf

²⁶ Carglumic acid: new preparation. An advance in rare urea cycle disorders. *Prescrire Int.* 2004 Feb; 13 (69): 3-4.

²⁷ Carglumic acid: a second look. Confirmed progress in a rare urea cycle disorder. *Prescrire Int.* 2008 Apr; 17 (94): 50-1.

²⁸ The National Horizon Scanning Centre. Carglumic acid (Carbaglu) for hyperammonaemia in organic acidurias. 2010. Dostęp on-line (stan na 29.01.2014):

<http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/1277/1782.e559422ab58b845ece2eeaacdd984d41.pdf>

²⁹ Wytyczne oceny technologii medycznych, Wersja 2.1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Dostęp on-line (stan na 29.01.2014):

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf

³⁰ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp on-line (stan na 29.01.2014):

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf

³¹ Podręczny słownik chemiczny. Romuald Hassa, Janusz Mrzigod, Janusz Nowakowski (redaktorzy). Wyd. I. Katowice: Videograf II, 2004, s. 40. ISBN 8371832400.

³² Arginina. Słownik terminów biologicznych PWN. Dostęp on-line (stan na 10.02.2014):
<http://aneksy.pwn.pl/biologia/1.php?id=1468124>

³³ PJ. Reeds. Dispensable and indispensable amino acids for humans. „J Nutr”. 130 (7), s. 1835S-1840S, 2000.

³⁴ Baza Leków Medycyny Praktycznej. Dostęp on-line (stan na 10.02.2014):
<http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=23207>

³⁵ Doutor Pedro Silva: The chemical logic behind... Aminoacid degradation and urea cycle. 2002. Dostęp on-line (stan na 10.02.2014):
<http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/urea.htm>

³⁶ Dostęp on-line (stan na 10.02.2014):
<http://www.drugs.com/ammonul.html> <http://www.drugs.com/cons/ucephan.html>

³⁷ Häberle J. Role of carglumic acid in the treatment of acute hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:327-32.

³⁸ Guffon N. Gessler P. Galloway P. Martinez-Pardo M. Meli C. Mulder M.F. Nordenstrom A. Plecko B. Scheible D. Valayannopoulos V. Haberle J. Treatment of NAGS deficiency: Retrospective data on 23 patients treated with carglumic acid over 16 years. *Molecular Genetics and Metabolism* (2011) 102:3 (286-287).

³⁹ Dostęp on-line (stan na 05.11.2014):
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022562lbl.pdf

⁴⁰ Ah Mew N, McCarter R, Daikhin Y, Nissim I, Yudkoff M, Tuchman M. N-carbamylglutamate augments ureagenesis and reduces ammonia and glutamine in propionic acidemia. *Pediatrics.* 2010 Jul;126(1):e208-14. Epub 2010 Jun 21.

⁴¹ Yudkoff M, Ah Mew N, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I, Payan I, Tuchman M. Measuring in vivo ureagenesis with stable isotopes. *Mol Genet Metab.* 2010;100 Suppl 1:S37-41. Epub 2010 Feb 26.

⁴² Ah Mew N, Payan I, Daikhin Y, Nissim I, Nissim I, Tuchman M, Yudkoff M. Effects of a single dose of N-carbamylglutamate on the rate of ureagenesis. *Mol Genet Metab.* 2009 Dec;98(4):325-30. Epub 2009 Jul 14. Erratum in: *Mol Genet Metab.* 2010 Apr;99(4):440.

⁴³ Tuchman M, Caldovic L, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I, Korson M, Burton B, Yudkoff M. N-carbamylglutamate markedly enhances ureagenesis in N-acetylglutamate deficiency and propionic acidemia as measured by isotopic incorporation and blood biomarkers. *Pediatr Res.* 2008 Aug;64(2):213-7.

⁴⁴ Dostęp on-line (stan na 05.11.2014):

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000461/human_med_000685.jsp&mid=WC0b01ac058001d124