



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Carbaglu (kwas kargluminowy)**

**we wskazaniu:**

acyduria metylomalonowa

(ICD-10: E71.1)

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

Nr: OT.422.45.2018

Data ukończenia: 28 listopada 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (ORPHAN EUROPE SARL).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem ORPHAN EUROPE SARL o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (ORPHAN EUROPE SARL).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>BIMDG</b>	British Inherited Metabolic Disease Group
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspomagające
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CPS-1</b>	Enzym syntetazy karbamoilofosforanowej
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>MMA</b>	Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria)
<b>MUT</b>	Enzym mutazy metylomalonylo-koenzymu A
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PA</b>	Acyduria propionowa (ang. propionic acidemia)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>SAEs</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu .....	5
2. Podsumowanie .....	6
3. Przedmiot i historia zlecenia .....	8
4. Problem decyzyjny .....	9
4.1. Problem zdrowotny .....	9
4.2. Technologia wnioskowana .....	10
Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją .....	11
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....	12
6.1. Opis metodyki .....	12
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	13
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	13
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy .....	14
6.3. Wyniki .....	14
6.3.1.1. Analiza skuteczności .....	14
7. Bezpieczeństwo stosowania .....	18
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....	19
9. Konkurencyjność cenowa .....	21
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	22
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....	23
12. Piśmiennictwo .....	27
13. Załączniki .....	28
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	28
13.2. Diagram selekcji badań .....	30

---

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

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

09.11.2018 r., znaki pism: PLD.46434.4938.2018.1.AK

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki á 200 mg
- Wnioskowane wskazanie:

Acyduria metylomalonowa (ICD-10: E71.1)

---

Typ zlecenia:

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

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ /3 mies. (540 tabletek<sup>1</sup> á 200 mg)

---

---

<sup>1</sup> Wg. otrzymanych informacji, zlecenie dot. obejmuje podanie 540 tabletek 200 mg w ciągu 3 miesięcy terapii, przy czym podany w zleceniu sposób dawkowania (2 tabletki na dobę) wskazywałby raczej na zużycie 182 tabletek leku (2 tabletki x 30,25 dnia x 3 miesiące) w ciągu planowanego, 3-miesięcznego okresu terapii. Porównanie wskazanego w zleceniu kosztu terapii lekiem Carbaglu z kosztem tej samej terapii z drugiego zlecenia RDTL dotyczącego Carbaglu w leczeniu acydurii propionowej (PA) dodatkowo wskazuje, że w zleceniu mogła nastąpić pomyłka w oszacowaniu całkowitej liczby tabletek. Koszt tej samej liczby tabletek (540), w zleceniu dot. Carbaglu w leczeniu PA, oszacowano został jako 3-krotnie większy niż w zleceniu dot. MMA.

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Pismem z dnia 07.11.2018 r., znak: PLD.46434.4938.2018.1.AK, (data wpływu do AOTMiT 09.11.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: acyduria metylomalonowa (ICD-10: E71.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Lek jest obecnie zarejestrowany w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, kwasica izowalerianową, metylomalonową lub propionową. Zgodnie z opinią prof. Janusza Książyka, Prezesa Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego, hiperamonemia zawsze występuje w przebiegu acydurii metylomalonowej, aczkolwiek jej natężenie zależy od stopnia ciężkości choroby. Można zatem wnioskować, że wskazanie wnioskowane (acyduria metylomalonowa) jest zbieżne ze wskazaniem zarejestrowanym.

Produkt leczniczy Carbaglu był oceniany w Agencji w 2015 roku w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej i otrzymał negatywną rekomendację Prezesa Agencji oraz pozytywną (pod warunkiem wprowadzenia odpowiedniego mechanizmu dzielenia ryzyka) rekomendację Rady Przejrzystości. W leczeniu acydurii metylomalonowej w 2018 roku w ramach procedury importu docelowego oceniany był produkt leczniczy Hydroxocobalamine, który otrzymał pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT i RP oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego L Carnitine Crystalline, który był rekomendowany negatywnie. L Carnitine Crystalline był już wcześniej oceniany w ww. wskazaniu w 2016 roku i również wtedy otrzymał negatywną rekomendację. Ponadto w 2017 roku we wnioskowanym wskazaniu pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości w ramach procedury importu docelowego otrzymały środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum.

Wszystkie ww. technologie są rekomendowane w ocenianym wskazaniu, niezależnie od stosowania kwasu kargluminowego, który wskazany jest w przypadku incydentów hiperamonemii.

### Problem zdrowotny

Acyduria metylomalonowa (MMA) jest wrodzoną wadą metabolizmu związaną ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego. Częstość występowania tej choroby szacuje się pomiędzy 1:48 000, a 1:61 000 urodzeń.

Pierwsze objawy mogą pojawić się już drugiego dnia życia i obejmują: wymioty, odwodnienie, brak apetytu, brak przyrostu masy ciała, senność (zdarza się, że pacjenci zapadają w śpiączkę), zwiotczenie ciała, drgawki. Bez leczenia choroba może prowadzić do śmierci.

Celem leczenia jest zapobieganie epizodom dekompensacji metabolicznej poprzez wprowadzenie diety ubogiej w białko, suplementację L-karnityną (pobudza wydalanie z moczem toksycznych kwasów organicznych) lub hydroksykobalaminą. Uzupełnieniem leczenia jest antybiotykoterapia metronidazolem (zmniejsza liczbę bakterii jelitowych wytwarzających kwasy organiczne). W przypadku wystąpienia hiperamonemii można zastosować kwas kargluminowy.

### Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczących leczenia acydurii metylomalonowej (Baumgartner 2014, BIMDG 2008 oraz wytyczne EIMD 2014). W ramach leczenia epizodów dekompensacji metabolicznej, zalecają one ustabilizowanie stanu pacjenta poprzez wstrzymanie podaży białka, podanie glukozy i ewentualnie karnityny. U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie witaminą B12 stosuje się również hydroksykobalaminę. W celu obniżenia poziomu amoniaku wytyczne rekomendują podanie tzw. wymiataczy amoniaku (benzoesu sodu, fenylomaślanu sodu, octanu fenylu) lub rozważenie podania kwasu kargluminowego. Jeżeli nie jest możliwe ustabilizowanie poziomu amoniaku we krwi konieczne jest rozpoczęcie dializowania. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta konieczne jest prowadzenie przez niego ścisłej diety, która polega na minimalizacji spożycia białka naturalnego, włączenie mieszanek zawierających jego suplement oraz podawanie karnityny.

Jako potencjalne komparatory dla ocenianej technologii w niniejszym raporcie rozważano tzw. wymiatacze amoniaku oraz dializowanie, które jako świadczenie jest refundowane przez NFZ. Benzoesan sodu, który został wymieniony przez eksperta klinicznego oraz w wytycznych Baumgartner 2014 jako opcja terapeutyczna w przewlekłym leczeniu hiperamonemii spowodowanej MMA, jest również uwzględniony jako surowiec farmaceutyczny refundowany przez NFZ, zatem nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji. Nie uwzględniono również diety niskobiałkowej, która jest stosowana niezależnie od przyjmowania wnioskowanej technologii.

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

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: badanie Valayannopoulos 2016 oraz badanie Burlina 2016. Są to badania retrospektywne, obserwacyjne, bez grupy kontrolnej. Dodatkowo zdecydowano o włączeniu badania Chakrapani 2018 przeprowadzonego na populacji szerszej niż wnioskowana, które stanowi analizę post-hoc dwóch retrospektywnych badań. Porównywano w nim skuteczność kwasu kargluminowego z wymiataczami amoniaku (benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu).

Zgodnie z wynikami powyższych badań, terapia kwasem kargluminowym wyeliminowała epizody dekompensacji metabolicznych u pacjentów z acydurią metylomalonową (MMA), poprawiła funkcjonowanie układu nerwowego, oddechowego oraz czynności wątroby, a także redukowała podwyższony poziom amoniaku w osoczu. Kwas kargluminowy okazał się również skuteczniejszy w redukcji stężenia amoniaku niż wymiatacze amoniaku (benzoesan sodu, fenylomaślan sodu). Szczegółowe wyniki omówiono w rozdziale 6.3.

Do głównych ograniczeń analizy należą mała liczba pacjentów, brak pełnej analizy statystycznej oraz brak badań wysokiej jakości.

### **Bezpieczeństwo**

W badaniu Valayannopoulos 2016 odnotowano 7 zgonów (12,3%), które według badaczy nie były powiązane z terapią kwasem kargluminowym. Ogółem raportowano 25 zdarzeń niepożądanych (43,9%), w tym 13 ciężkich zdarzeń niepożądanych (22,8%). Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do zgonu były m.in. wstrząs kardiogeny czy niewydolność wielonarządowa.

W ChPL Carbaglu nie wymieniono działań niepożądanych występujących bardzo często lub często.

### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Koszt 3-miesięcznej terapii 1 pacjenta lekiem Carbaglu dla płatnika publicznego, obliczony wg ceny i dawkowania podanego we wniosku MZ, wyniesie około [REDAKTOWANE]. Liczebność populacji docelowej w ocenianym wskazaniu przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego, prof. J. Książyka, na poziomie 4 chorých rocznie.

Przy założeniu leczenia pacjentów przez 12 miesięcy, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją produktu leczniczego Carbaglu wyniosą ok. [REDAKTOWANE] rocznie.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 07.11.2018 r., znak PLD.46434.4938.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 09.11.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki á 200 mg,

we wskazaniu: acyduria metylomalonowa (ICD-10: E71.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

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

W ocenianym wskazaniu, tj. leczeniu acydurii metylomalonowej, w ramach procedury importu docelowego, w 2018 roku oceniany był produkt leczniczy Hydroxocobalamine (hydroksykobalamina) oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego L Carnitine Crystalline. Hydroxocobalamine otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT oraz Rady Przejrzystości jako lek skuteczny u pacjentów z acydurią metylomalonową, natomiast L Carnitine Crystalline był negatywnie rekomendowany zarówno przez Prezesa Agencji jak i przez Radę Przejrzystości ze względu na brak wysokiej jakości dowodów na skuteczność tego środka w ocenianym wskazaniu. Dla środka spożywczego L Carnitine Crystalline była to już druga negatywna rekomendacja w ww. wskazaniu, ponieważ otrzymał on już wcześniej taką rekomendację w 2016 roku. Ponadto w 2017 roku pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości otrzymały środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum również w ramach procedury importu docelowego jako rekomendowane przez ekspertów klinicznych oraz wytyczne kliniczne w leczeniu acydurii metylomalonowej.

Wszystkie ww. technologie są rekomendowane w ocenianym wskazaniu, niezależnie od stosowania kwasu kargluminowego, który wskazany jest w przypadku epizodów hiperamonemii.



## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA), ICD-10 E71.1, jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Należy do grupy wrodzonych wad metabolizmu aminokwasów i skutkuje zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu.

#### Etiologia i patogenez

Acyduria metylomalonowa wywołana jest niedoborem (lub brakiem) enzymu mutazy metylomalonylo - koenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów lub jego kofaktora - kobalaminy (witamina B12).

#### Rozpoznanie choroby

Diagnoza zazwyczaj ma miejsce podczas pierwszego epizodu dekomensacji w okresie noworodkowym, który może przypominać sepsę i objawiać się obniżonym apetytem, wymiotami, letargiem, śpiączką lub śmiercią w przypadku barku efektywnego leczenia. Rozpoznanie opiera się na prezentacji klinicznej i na analizie kwasów organicznych (wysokie stężenie kwasu propionowego i metylomalonowego) w osoczu i/lub moczu za pomocą chromatografii gazowo-cieczowej i spektrometrii masowej. Jako uzupełnienie badań wykonuje się badania różnych mutacji w jednym z genów związanych z acydurią metylomalonową, z potwierdzeniem występowania danych mutacji u rodziców dziecka w celu ustalenia rozpoznania.

Diagnostyka acydurii metylomalonowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

#### Epidemiologia

Częstość występowania acydurii metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000, a 1:61 000 urodzeń.

#### Rokowanie i obraz kliniczny

Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby.

U dzieci objawy najczęściej pojawiają się już w pierwszych dniach życia dziecka, najpóźniej po kilku tygodniach życia. Zalicza się do nich: wymioty, odwodnienie, brak apetytu, brak przyrostu masy ciała, senność (zdarza się, że zapadają w śpiączkę), zwiotczenie ciała, drgawki. W przypadku długotrwałych powikłań obserwuje się: niepełnosprawność intelektualną, choroby nerek, zapalenie trzustki. Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci.

Późne przypadki MMA mogą wystąpić w każdym wieku (okresie niemowlęcym, dzieciństwie lub nawet później) i mają bardzo zróżnicowany obraz kliniczny. Rokowania są ogólnie słabe pomimo pozornie skutecznej terapii dietą niskobiałkową i karnityną, z wyjątkiem form MMA reagujących na witaminę B12 (głównie MMA cblA), które, jeśli zostaną zdiagnozowane i leczone w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania.

#### Leczenie

Ponieważ choroba związana jest z epizodami dekomensacji metabolicznej, czyli nagłymi pogorszeniami stanu zdrowia, konieczne jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia. Polega ono na ustabilizowaniu stanu pacjenta poprzez wstrzymanie podaży białka, podanie glukozy i ewentualnie karnityny oraz wyrównanie zaburzeń jonowo-gazometrycznych. U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie witaminą B12 stosuje się również hydroksykobalaminę.

Epizodom dekomensacji towarzyszy hiperamonemia, przy której wytyczne rekomendują podanie tzw. wymiataczy amoniaku (benzoesanu sodu, fenyloamianu sodu, octanu fenylu) lub rozważenie podania kwasu kargluminowego. Jeżeli nie jest możliwe ustabilizowanie poziomu amoniaku we krwi konieczne jest rozpoczęcie dializowania.

Po ustabilizowaniu stanu pacjenta konieczne jest prowadzenie przez niego ścisłej diety, która polega na minimalizacji spożycia białka naturalnego, włączenie mieszanek zawierających jego suplement oraz podawanie karnityny .

W bardzo ciężkich przypadkach wykonuje się przeszczep wątroby i/lub nerki.

Źródła: AWA L-Carnitine 2018, Baumgartner 2014, Orphanet 2013, Clover 2017.

## 4.2. Technologia wnioskowana

### Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 5 tabletek, kod EAN: 5909990213900;</li> <li>• Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 60 tabletek, kod EAN: 5909990213894*</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	A16AA05
<b>Substancja czynna</b>	Kwas kargluminowy
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Acyduria metylomalonowa (ICD 10: E71.1)
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>W kwasicy izowalerianowej, metylomalonowej i propionowej:</u></p> <p>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.</p>
<b>Droga podania</b>	<p>Podanie doustne (połknięcie lub podanie przez zgłębny k nosowo-żołądkowy z użyciem strzykawki, jeśli jest to konieczne).</p> <p>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.</p> <p>Do tabletek należy dodać co najmniej 5-10 ml wody, do powstania zawiesiny i połknąć natychmiast lub podać szybko strzykawką przez zgłębny nosowo-żołądkowy.</p>
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Kwas kargluminowy jest zbliżony pod względem budowy do N-acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego.</p> <p>Wykazano <i>in vitro</i>, 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 <i>in vivo</i>, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i u szczurów znacznie skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem. Te spostrzeżenia można wyjaśnić na podstawie następujących obserwacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>blona mitochondrialna jest bardziej przepuszczalna dla kwasu kargluminowego niż dla N-acetyloglutaminianu,</li> <li>kwas kargluminowy jest bardziej odporny na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminoacylazy obecnej w cytosolu.</li> </ol>

Źródło: ChPL Carbaglu, zlecenie MZ

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

### Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 24 stycznia 2003 r, EMA
---	--

	We wnioskowanym wskazaniu: 1 czerwca 2011
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hiperamonemia spowodowana pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej;</li> <li>• hiperamonemia spowodowana kwasicą izowalerianową;</li> <li>• hiperamonemia spowodowana kwasicą metylomalonową;</li> <li>• hiperamonemia spowodowana kwasicą propionową.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Tak*
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie

Źródło: ChPL Carbaglu

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

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Przedstawiona w niniejszym rozdziale opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Prof. Janusz Książyk podkreślił, iż choć kwas kargluminowy nie doprowadzi do pełnego wyzdrowienia, to jest technologią ratującą życie i poprawiającą stan zdrowia.

**Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej**

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

Z oceny stanu przed i po zastosowaniu leczenia ocenianą technologią dokonanej przez prof. Książyk wynika, że jakość życia pacjenta po zastosowaniu leczenia nie zmieni się w stosunku do tej przed leczeniem. Jednocześnie profesor wskazał, że celem stosowania kwasu kargluminowego jest leczenie hiperamonemii przewlekłej i zapobieganie upośledzeniu umysłowemu i zaburzeniom zachowania. Szczegółową ocenę dokonaną przez eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia**

<b>Ekspert/uzyskany stan</b>		<b>Prof. dr hab. Janusz Książyk, Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywności Klinicznego Dzieci</b>	
		<b>stan przed leczeniem</b>	<b>stan po leczeniu</b>
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	X	X
	Brak możliwości chodzenia	X	X
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		
	Jakieś problemy z samoopieką	X	X
	Brak możliwości mycia lub ubierania się	X	X

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. Janusz Książyk, Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	X	X
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	X	X
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	X
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia	X	X
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		

W ocenie eksperta acyduria metylomalonowa skutkuje przedwczesnym zgonem, niezdolnością do samodzielnej egzystencji i do pracy, a także przewlekłym cierpieniem i obniżeniem jakości życia. Najbardziej dotkliwe objawy obejmują upośledzenie umysłowe, niedowład i niewydolność nerek.

**Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia**

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Janusz Książyk, Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane w formularzu eksperckim?	Znaczne upośledzenie umysłowe, niedowład, niewydolność nerek

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania kwasu kargluminowego w acydurii metylomalonowej, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.11.2018 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

**Populacja:** pacjenci z acydurią metylomalonową (MMA)

**Interwencja:** kwas kargluminowy

**Komparator:** nie ograniczono

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

**Typ badań:** randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; przeglądy systematyczne; metaanalizy; badania nierandomizowane; jednoramienne; obserwacyjne

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

Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych clinicaltrials.gov, gdzie odnaleziono 3 badania kliniczne dotyczące terapii kwasem kargluminowym w acydurii metylomalonowej: NCT 01597440, NCT 01599286 oraz NCT 02426775. Z uwagi na to, że jedno z nich zakończyło się przedwcześnie i wyniki uzyskano tylko dla 1 pacjenta, do jednego trwa rekrutacja pacjentów (planowana data zakończenia badania grudzień 2019), a jedno jest w trakcie prowadzenia (planowana data zakończenia badania marzec 2019) nie uwzględniono ich w AKL.

## 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: badanie Valayannopoulos 2016 oraz badanie Burlina 2016. Z racji, że odnalezione badania są badaniami jednoramiennymi, dodatkowo zdecydowano się uwzględnić badanie Chakrapani 2018, przeprowadzone na populacji szerszej niż wnioskowana (tj. pacjenci z różnymi acyduriami organicznymi), które stanowi analizę post-hoc dwóch retrospektywnych badań (tj. Valayannopoulos 2016 oraz badania, w którym pacjentów leczono wyłącznie wymiataczami amoniaku).

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy podstawowej.

### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Valayannopoulos 2016</b>  Źródło finansowania: Orphan Europe	Wieloośrodkowe, retrospektywne, niekontrolowane badanie fazy IIIb prowadzone w schemacie otwartym  <u>Interwencja:</u> Kwas kargluminowy, dawkowanie zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego (średnia dawka 184,5 mg/kg m.c./dzień)  <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>≤18 h od przyjęcia ostatniej dawki leku, maks. do 15 dni</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza acydurii organicznej</li> <li>hiperamoniemia (stężenie amoniaku w osoczu &gt;60 μmol/L przed rozpoczęciem terapii kwasem kargluminowym)</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka niewydolność wątroby</li> <li>dziedziczne wady rozwojowe wątroby</li> <li>inne choroby współistniejące</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> 57 (w tym 21 z MMA)	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>normalizacja stężenia amoniaku w osoczu (definiowana jako ≤60 μmol/L)</li> </ul> <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne markery biologiczne (poziom aminokwasów w osoczu, poziom kwasów organicznych w osoczu i moczu)</li> <li>objawy neurologiczne, psychiatryczne, psychoruchowe, ze strony układu oddechowego oraz czynności wątroby</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
<b>Burlina 2016</b>  Źródło finansowania: COMETA ASMME	Retrospektywne, obserwacyjne, niekontrolowane badanie  <u>Interwencja:</u> Kwas kargluminowy w dawce 50 mg/kg m.c./dzień  <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>7-16 miesięcy</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza PA lub MMA</li> <li>częste, postępujące epizody dekomensacji metabolicznej</li> <li>patologiczny poziom amoniaku (u 6 pacjentów wynoszący ≥80 μmol/L, dla 2 pacjentów nie podano konkretnych wartości)</li> <li>stosowanie diety ograniczającej białko z lub bez suplementacji aminokwasów i karnityny przed rozpoczęciem leczenia</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zdefiniowano</li> </ul>	<u>Wybrane:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba dekomensacji metabolicznych</li> <li>poziom amoniaku, w osoczu</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Liczba pacjentów 8 (w tym 4 z MMA)	

Skróty: MMA – acyduria metylomalonowa, PA – acyduria propionowa

### 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

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

- brak badań wysokiej jakości (randomizowane badania kliniczne, badania z grupą kontrolną), które umożliwiłyby porównanie skuteczności kwasu kargluminowego z technologią alternatywną – tj. z BSC w badanej populacji pacjentów;
- stosowanie u większości pacjentów leczenia wspomagającego (np. wymiataczy amoniaku), co utrudnia jednoznaczną ocenę skuteczności zastosowanej interwencji;
- mała liczba pacjentów w analizowanych grupach;
- brak analizy statystycznej dla wszystkich badanych parametrów (m.in. brak wartości odchylenia standardowego), co nie pozwala na pełną analizę uzyskanych wyników.

## 6.3 Wyniki

### 6.3.1.1. Analiza skuteczności

#### Przeżycie całkowite

W badaniach nie oceniano przeżycia całkowitego.

#### Jakość życia

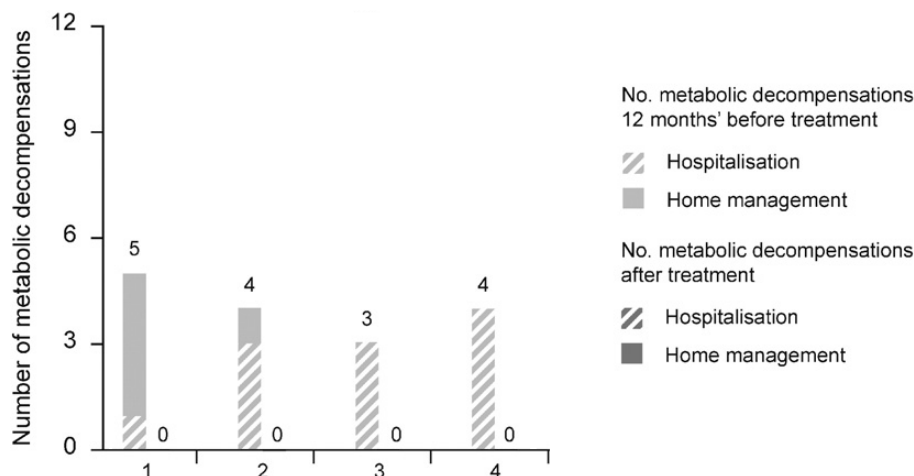
W badaniach nie oceniano jakości życia.

#### Istotne klinicznie punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

##### Liczba dekompensacji metabolicznych

W badaniu Burlina 2016 oceniano liczbę dekompensacji metabolicznych, które wystąpiły u pacjentów 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii oraz po jej zakończeniu. W grupie pacjentów z acydurią metylomalonową (n=4) ich liczba w ciągu roku przed rozpoczęciem leczenia kształtowała się w zakresie 3-5 epizodów/osobę. Po zakończeniu terapii żaden z pacjentów nie doświadczył epizodu dekompensacji metabolicznej. Pacjenci byli leczeni kwasem kargluminowym przez okres 3-5 miesięcy.

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



Objawy kliniczne

W badaniu Valayannopoulos 2016 wyniki przedstawiano w odniesieniu do występujących u pacjentów epizodów dekompensacji metabolicznych. W badaniu raportowano 25 epizodów dekompensacji u 21 pacjentów z MMA z populacji, w której oceniano skuteczność leczenia. Średni czas trwania epizodów włączonych do analizy wynosił 7,8 dnia (SD=6,0). Dwanaście (48%) epizodów było leczonych dodatkowo lekami obniżającymi poziom amoniaku (w tym benzoanem sodu i fenylomaślanem sodu) oraz z zastosowaniem hemodializy/hemofiltracji przed lub podczas stosowania kwasu kargluminowego – patrz tabela poniżej. Szczegółową charakterystykę analizowanych epizodów dekompensacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Charakterystyka epizodów dekompensacji u pacjentów z MMA z badania Valayannopoulos 2016**

Parametr	Wartość
Liczba epizodów	25
Mediana wieku w trakcie wystąpienia epizodu u noworodków, dni	5
Mediana wieku w trakcie wystąpienia epizodu u pacjentów nie będących noworodkami, mies.	2,53
Czas trwania epizodu	
Średnia, dni (SD)	7,8 (6,0)
Mediana (zakres), dni	7,0 (2-26)
Dodatkowe leczenie*, n(%)	12 (48,0)
Wymiatacze amoniaku, n	9
Hemodializa/hemofiltracja, n	3
Początkowe stężenie NH <sub>3</sub> , μmol/l	
Średnia (SD)	296,9 (206,2)
Mediana (zakres)	247,8 (76,1-868,0)

SD – odchylenie standardowe, MMA – acyduria metylomalonowa

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

Początkowo wszystkie 48 epizody w pełnej populacji z badania związane były z objawami klinicznymi tj. ze słabym odruchem ssania, wymiotami, hipotonią mięśniową, hiperwentylacją, ospałością, śpiączką i nawracającą kwasicą ketonową. Pod koniec epizodu odnotowano brak objawów klinicznych w przypadku 8 z 30 epizodów, dla których dostępne były odpowiednie dane początkowe i końcowe.

Z przytoczonych poniżej danych wynika, że we wskazaniu MMA brak objawów neurologicznych, psychiatrycznych, objawów ze strony układu oddechowego i ze strony wątroby odnotowano u większego odsetka pacjentów po zakończeniu leczenia niż przed rozpoczęciem leczenia. Objawy psychoruchowe występowały u takiego samego odsetka pacjentów po zakończeniu, jak przed rozpoczęciem terapii.

**Tabela 8. Ocena objawów klinicznych (Valayannopoulos 2016)**

Punkt końcowy	Przed rozpoczęciem terapii n/N (%)	Po zakończeniu terapii n/N (%)
Brak objawów neurologicznych	3/25 (12)	13/25 (52)
Brak objawów psychiatrycznych	17/24 (70,8)	21/24 (87,5)
Brak objawów psychoruchowych	16/25 (64)	16/25 (64)
Brak objawów ze strony układu oddechowego	19/31 (61,3)	26/31 (83,9)
Brak objawów nieprawidłowej czynności wątroby	24/32 (75)	27/32 (84,4)

W badaniu Burlina 2016 odnotowano poprawę w zdolności koncentracji, tolerancji wysiłku, apetytu oraz siły dzięki ciągłej terapii kwasem kargluminowym, jednak nie podano żadnych wyników liczbowych w tym zakresie.

**Pozostałe punkty końcowe**Redukcja stężenia amoniaku w osoczu

W badaniu Valayannopoulos 2016 ocenie podlegał taki parametr jak średnia redukcja stężenia amoniaku w osoczu podczas stosowania kwasu kargluminowego. Średnie wyjściowe stężenie amoniaku wynosiło  $296,9 \pm 206,2$   $\mu\text{mol/L}$ .

**Tabela 9. Zmiana stężenia amoniaku w osoczu od rozpoczęcia do oceny punktu końcowego w badaniu Valayannopoulos 2016**

Subpopulacja	Epizody, n	Średnia zmiana $\text{NH}_3$ , $\mu\text{mol/l}$	Średni czas do oceny punktu końcowego, dni
Acyduria metylomalonowa	25	-229,2	5,2
Noworodki*	29	-407,6	4,0
Nie-noworodki*	19	-116,1	5,6
Z dodatkowym stosowaniem leków obniżających poziom amoniaku we krwi*	15	-366,0	3,9
Bez dodatkowego stosowania leków obniżających poziom amoniaku we krwi*	27	-200,2	5,0
Z hemofiltracją (z lub bez leków obniżających poziom amoniaku we krwi)*	6	-521,8	4,8

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

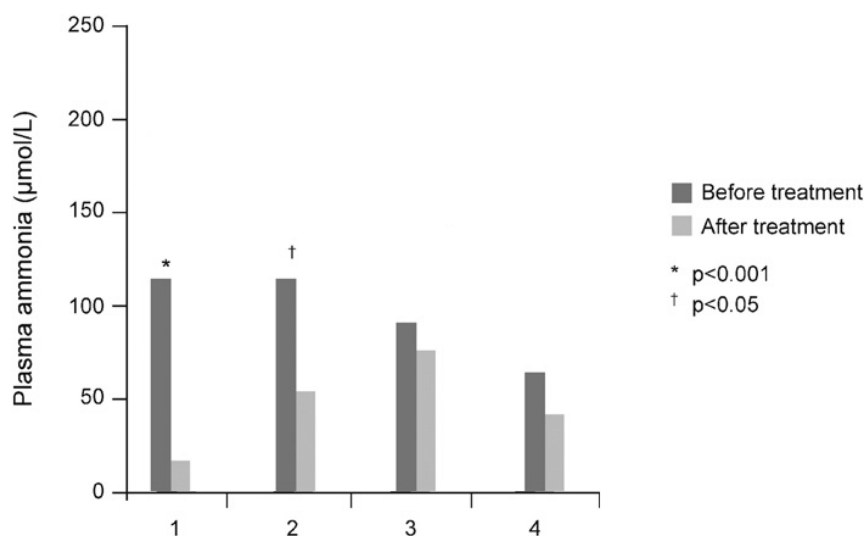
**Rysunek 2. Średnia zmiana stężenia amoniaku w odpowiedzi na leczenie kwasem kargluminowym w badaniu Valayannopoulos 2016**

Avei ~ T  
0

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

U wszystkich pacjentów z diagnozą MMA z badania Burlina 2016 odnotowano redukcję stężenia amoniaku w osoczu, przy czym u 2 pacjentów stężenie amoniaku po zakończeniu terapii było istotnie statystycznie niższe niż przed rozpoczęciem terapii.



**Rysunek 3. Stężenie amoniaku przed i po długotrwałej terapii kwasem kargluminowym u pacjentów z acydurią metylomalonową z badania Burlina 2016 (n=4)****Badania dodatkowe**

W badaniu Chakrapani 2018 porównywano skuteczność kwasu kargluminowego w monoterapii, wymiataczy amoniaku (benzoosan sodu i/lub fenylomaślan sodu) w monoterapii i leczenie skojarzone składające się z obu tych interwencji stosowanych równocześnie. Populację stanowili pacjenci z diagnozą acydurii organicznej (83 osoby), u których wystąpiło łącznie 98 epizodów dekompensacji metabolicznej. 72% wszystkich epizodów leczono przy pomocy dożylnego podawania wymiataczy, z czego najczęściej stosowanym był benzoosan sodu w monoterapii (66,7% wszystkich przypadków).

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

**Tabela 10. Stężenie amoniaku w osoczu w epizodach dekompensacji (Chakrapani 2018)**

Punkt końcowy	Kwas kargluminowy w monoterapii	Wymiatacze amoniaku w monoterapii	Kwas kargluminowy + wymiatacze amoniaku
Mediana początkowego stężenia amoniaku (µmol/L)	199	122	271
Mediana stężenia amoniaku po 72 h terapii (µmol/L)	65	84	53
Średnia redukcja stężenia amoniaku w ciągu 72 h (%)	-66	-16	-76
Czas do 50% redukcji stężenia amoniaku (h)	18,2	19,7	18,0

W grupie pacjentów stosujących kwas kargluminowy nastąpiła większa redukcja osoczowego stężenia amoniaku niż w grupie stosującej wymiatacze amoniaku. Jednocześnie redukcja ta była mniejsza niż w grupie stosującej terapię skojarzoną (kwas+wymiatacze), przy czym należy mieć na uwadze, że wyjściowe stężenie amoniaku było najwyższe w tej grupie. Czas do osiągnięcia 50% redukcji stężenia amoniaku był krótszy w grupach pacjentów leczonych kwasem kargluminowym w monoterapii lub w skojarzeniu niż u pacjentów leczonych jedynie wymiataczami amoniaku.

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

### Zgony

Zgony raportowano jedynie w badaniu Valayannopoulos 2016 dla całej populacji pacjentów (N=57). Odnotowano 7 zgonów, które według badaczy nie były powiązane z podawaniem leku.

**Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony (Valayannopoulos 2016)**

Punkt końcowy	n/N (%)
Zgony	7/57 (12,3)

### Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane (AEs) raportowano jedynie w badaniu Valayannopoulos 2016 dla całej populacji pacjentów (N=57). Należały głównie do 4 wymienionych kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (15,8% wszystkich AEs), zaburzenia krwi i układu chłonnego (14,0%), zakażenia i zarażenia (12,3%) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (12,3%).

Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), które doprowadziły do zgonów autorzy wymienili wstrząs kardiogeny, niewydolność wielonarządową, zaburzenia metaboliczne oraz zatrzymanie czynności oddechowej.

**Tabela 12. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane (Valayannopoulos 2016)**

Punkt końcowy	n/N (%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z podawaniem leku*	5/57 (8,8)
Zdarzenia niepożądane związane z podawaniem leku*	9/57 (15,8)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	13/57 (22,8)
Zdarzenia niepożądane ogółem	25/57 (43,9)

\*definiowane przez badacza jako „związane” lub „nieznane”

### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie ChPL Carbaglu

Nie odnotowano działań niepożądanych dla kwasu kargluminowego, które występują z częstością bardzo często lub często.

Do działań niepożądanych występujących niezbyt często należą: bradykardia, biegunka, wymioty, gorączka, a do działań o nieznanym częstości występowania należy wysypka.

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

##### Monitorowanie leczenia

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

##### Zalecenia dietetyczne

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

### WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Carbaglu (kwas kargluminowy) z podziałem na typy przedstawione poniżej:

**Tabela 13. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Carbaglu wg WHO**

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

Źródło: baza Vigibase (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 14.11.2018

#### URPL

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

#### EMA

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

#### FDA

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

## **8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie rejestracyjne dla Carbaglu obejmuje hiperamonemię spowodowaną kwasem metylomalonową. Zgodnie z opinią prof. Janusza Książyka, Prezesa Polskiego Towarzystwa Żywności Klinicznej, hiperamonemia zawsze występuje w przebiegu acydurii metylomalonowej, aczkolwiek jej natężenie zależy od stopnia ciężkości choroby. Można zatem wnioskować, że wskazanie wnioskowane (acyduria metylomalonowa) jest zbieżne ze wskazaniem zarejestrowanym.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna. Ocenę EMA przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo prof. Książyk wskazał, że nie ma znanych czynników ryzyka stosowania ocenianego leku.

**Tabela 14. Ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania terapii lekiem Carbaglu u pacjentów z pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej oraz kwasicą izowalerianową, metylomalonową i propionową**

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

## 9. Konkurencyjność cenowa

Jako terapie alternatywne w stosunku do kwasu kargluminowego przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Zrezygnowano z przedstawiania kosztów terapii BSC ponieważ obejmuje ona leczenie, które najczęściej stosuje się również przy acydurii metylomalonowej.

Koszt terapii, wg informacji zawartych we wniosku MZ, obejmuje podanie 540 tabletek 200 mg w ciągu 3 miesięcy terapii. Należy zwrócić uwagę, że podany w zleceniu MZ sposób dawkowania (2 tabletki na dobę) wskazywałby raczej na zużycie 182 tabletek leku (2 tabletki x 30,25 dnia x 3 miesiące) w ciągu planowanego, 3-miesięcznego okresu terapii. Porównanie wskazanego w zleceniu kosztu terapii lekiem Carbaglu z kosztem tej samej terapii z drugiego zlecenia RDTL dotyczącego Carbaglu w leczeniu acydurii propionowej (PA), dodatkowo wskazuje, że w zleceniu MZ mogła nastąpić pomyłka w oszacowaniu całkowitej liczby tabletek. Koszt tej samej liczby tabletek Carbaglu (540), w zleceniu dot. Carbaglu w leczeniu PA, oszacowano jako 3-krotnie większy niż w niniejszym zleceniu. Ewentualny błąd w oszacowaniu całkowitej liczby tabletek nie wpływa jednak na przedstawiony poniżej koszt terapii, a jedynie na cenę jednostkową opakowania leku. Warto jednak zwrócić uwagę, że biorąc pod uwagę dostępne opakowania leku (5 i 60 tabletek) nie jest też możliwy zakup równo 182 tabletek leku.

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

W tabeli poniżej przedstawiono łączne koszty terapii Carbaglu.

**Tabela 15. Dane kosztowe terapii lekiem Carbaglu / 1 pacjenta**

Dane kosztowe*	Carbaglu (kwas kargluminowy) / 1 pacjenta
Koszt miesięcznej terapii brutto	████████
Koszt 3. miesięcznej terapii brutto	████████
Koszt rocznej terapii brutto	████████

\* - obliczone wg ceny netto z wniosku MZ

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

Populację docelową oszacowano na podstawie opinii eksperta klinicznego prof. J. Książyka, ankietowanego przez analityków Agencji w ramach niniejszego raportu, który oszacował populację chorych na MMA w Polsce na 4 osoby.

Koszt brutto terapii lekiem Carbaglu obliczono wg wniosku MZ. Przyjęto 1-roczy horyzont czasowy, co jest założeniem konserwatywnym, biorąc pod uwagę, że nie odnaleziono informacji na temat tak długiego stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanym wskazaniu.

Należy również wziąć pod uwagę, że przyjęte średnie dawkowanie 400 mg/dzień (zgodne z wnioskiem MZ), zakłada podawanie leku pacjentom o małej wadze. Wg ChPL Carbaglu dzienna dawka leku powinna być uzależniona od masy ciała i wynosić początkowo 100 mg/kg m.c. (z możliwością zwiększenia do 250 mg/kg), a w przewlekłym stosowaniu od 10 do 100 mg/kg m.c., co w przypadku starszych dzieci i pacjentów dorosłych może skutkować większym niż 400 mg/dzień dawkowaniem leku.

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

**Tabela 16. Wpływ na budżet płatnika publicznego kosztów terapii lekiem Carbaglu**

Koszty*	Carbaglu (kwas kargluminowy)
Koszt rocznej terapii populacji docelowej [PLN]	[REDACTED]

\*zgodnie z wnioskiem MZ

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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Dietetyki (PTOK);
- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (EIMD),
- UK National Metabolic Biochemistry Network,
- Ministry of National Guard Health Affairs (MNGHA),
- New England Consortium of Metabolic Programs (NECMP),
- The National Organization for Rare Disorders (NORD),
- Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN),
- British Inherited Metabolic Disease Group.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.11.2018 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 zagraniczne rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia acydurii metylomalonowej (MMA).

Choroba związana jest z nagłymi pogorszeniami stanu zdrowia spowodowanymi dekompensacją metaboliczną. Konieczne jest wtedy jak najszybsze rozpoczęcie leczenia, gdyż jego brak prowadzi nawet do śmierci pacjenta. Schemat postępowania przedstawiony we wszystkich odnalezionych wytycznych jest spójny i polega na ustabilizowaniu stanu pacjenta poprzez wstrzymanie podaży białka, podanie glukozy i karnityny oraz wyrównanie zaburzeń jonowo-gazometrycznych. U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie witaminą B12 stosuje się również hydroksykobalaminę.

Dekompensacji metabolicznej towarzyszy hiperamonemia, przy której rekomendowane jest podanie tzw. wymiataczy amoniaku (benzoesanu sodu, fenylomaślanu sodu, octanu fenylu) lub rozważenie podania kwasu kargluminowego. Autorzy wytycznych Baumgartner 2014 zwrócili uwagę, że do stosowania fenolomaślanu sodu oraz octanu fenylu powinno się podchodzić z dużą ostrożnością ze względu na ryzyko dalszego zmniejszenia poziomu glutaminy. Jeżeli nie jest możliwe ustabilizowanie poziomu amoniaku we krwi konieczne jest rozpoczęcie dializowania.

Brytyjskie wytyczne BIMDG 2008 zalecają podanie kwasu kargluminowego jedynie w przypadku dzieci, natomiast nie wspominają o podawaniu go w wytycznych dotyczących dorosłych pacjentów. W wytycznych Baumgartner 2014 podkreślono również, że nie ma jeszcze dowodów na długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo tego leku w acydurii metylomalonowej. Autorzy tych wytycznych jako lek stosowany w długoterminowym leczeniu MMA wymieniają benzoosan sodu.

Po ustabilizowaniu stanu pacjenta konieczne jest prowadzenie przez niego ścisłej diety do końca życia i systematyczne kontrolowanie poziomu amoniaku. Dieta polega na minimalizacji spożycia białka naturalnego, włączenie mieszanek zawierających suplement białka pozbawiony aminokwasów rozgałęzionych (waliny, izoleucyny), metioniny i treoniny oraz suplementacja karnityną.

U pacjentów, u których stan kliniczny jest trudny do ustabilizowania za pomocą leczenia dietetycznego/farmakologicznego, należy rozważyć transplantację wątroby lub nerek.

Jako potencjalne komparatory dla ocenianej technologii w niniejszym raporcie rozważano tzw. wymiatacze amoniaku oraz dializowanie, które jako świadczenie jest refundowane przez NFZ. Benzoesan sodu, który został wymieniony przez eksperta klinicznego oraz w wytycznych Baumgartner 2014 jako opcja terapeutyczna w przewlekłym leczeniu hiperamonemii spowodowanej MMA, jest również uwzględniony jako surowiec farmaceutyczny refundowany przez NFZ, zatem nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji. Nie uwzględniono również diety niskobiałkowej, która jest stosowana niezależnie od przyjmowania wnioskowanej technologii.

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

Odnalezione wytyczne kliniczne opisano szczegółowo w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Baumgartner 2014 (Międzynarodowe)</b></p> <p>Konflikt interesów: M. Baumgartner otrzymywał wsparcie finansowe od Orphan Europe oraz SHS</p>	<p>W przypadkach epizodów dekompensacji diagnoza i leczenie muszą być wdrożone najszybciej jak to możliwe. W przypadkach ostrej hiperamonemii wskazane jest rozpoczęcie leczenia w trakcie oczekiwania na wyniki laboratoryjne [C-D].</p> <p>Wstępną terapią pierwszego rzutu u pacjentów z objawową hiperamonemią ze zdiagnozowaną MMA jest (siła rekomendacji C-D):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku zwiększonego poziomu amoniaku we krwi powyżej górnej granicy normy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zaprzestanie przyjmowania protein,</li> <li>○ podanie dożylnie glukozy w odpowiedniej dawce,</li> <li>○ zwiększenie dawkowania karnityny do 200 mg/kg/d,</li> <li>○ monitorowanie poziomu amoniaku we krwi co 3 godziny;</li> </ul> </li> <li>• gdy poziom amoniaku we krwi wynosi od 100 do 250 <math>\mu\text{mol/l}</math> (u noworodków od 150 do 250 <math>\mu\text{mol/l}</math>) zalecenia jak powyżej oraz: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rozpoczęcie leczenia benzoesanem sodu,</li> <li>○ rozważenie podania <b>kwasu kargluminowego</b>;</li> </ul> </li> <li>• gdy poziom amoniaku we krwi wynosi od 250 do 500 <math>\mu\text{mol/l}</math> zalecenia jak powyżej oraz: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rozważenie pozaustrojowej detoksykacji w zależności od wieku i historii pacjenta;</li> </ul> </li> <li>• u pacjentów z wyższymi poziomami amoniaku we krwi zalecenia jak powyżej.</li> </ul> <p>Podstawą terapii żywieniowej u pacjentów z MMA jest niskie spożycie białka. Tolerancja białka powinna być dostosowywana indywidualnie [C-D]. W łagodnych schorzeniach i bez objawów żołądkowo-jelitowych właściwe jest stosowanie awaryjnego żywienia energetycznego w domu, aby sprostać zwiększonemu zapotrzebowaniu metabolicznemu i zapobiec endogennemu katabolizmowi białek [D].</p> <p>Najczęściej stosowanymi lekami poza stosowaniem diety w długotrwałym leczeniu MMA są: L-karnityna, antybiotyki zmniejszające florę jelitową i witaminę B12 [C-D]. Benzoesan sodu jest również opcją terapeutyczną w długotrwałym leczeniu hiperamonemii u pacjentów z MMA. Zastosowanie fenylomaślanu sodu w MMA i PA budzi obawy, ponieważ w tych chorobach hiperamonemia jest zwykle związana ze zmniejszonym poziomem glutaminy. Ze względu na ryzyko dalszego zmniejszania poziomu glutaminy, rutynowe stosowanie fenylomaślanu sodu lub fenyllooctanu w leczeniu hiperamonemii powinno być rozważane z dużą ostrożnością. Wytyczne podkreślają również, że nie ma dowodów na skuteczność <b>kwasu kargluminowego</b> w długotrwałym leczeniu MMA/PA.</p> <p>Transplantację w MMA i PA należy rozważyć u pacjentów, u których stan kliniczny jest trudny do ustabilizowania za pomocą leczenia dietetycznego/farmakologicznego. Jednakże przeszczep może być traktowany jedynie jako leczenie objawowe mające na celu poprawę jakości życia, ale nie jako ostateczne wyleczenie choroby.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - oparta na dowodach poziomu 1 B - oparta na dowodach poziomu 2 C - oparta na dowodach poziomu 3 (głównie opisy przypadków lub serii przypadków) D - oparta na dowodach poziomu 4 (głównie opinie ekspertów)</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1++ - wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne i RCT; 1+ - dobrej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne i RCT; 1 - metaanalizy, przeglądy systematyczne i RCT; 2++ - wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań z grupą kontrolną lub badań kohortowych,</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wysokiej jakości badania z grupą kontrolną lub badania kohortowe z niskim ryzykiem błędu i wysokim prawdopodobieństwem, że jest związek przyczynowy;</p> <p>2+ - dobrze przeprowadzone badania z grupą kontrolną lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że jest związek przyczynowy;</p> <p>2 - badania z grupą kontrolną lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem błędu lub znaczącym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy;</p> <p>3 - Opisy przypadków, opisy serii przypadków;</p> <p>4 - Opinie ekspertów</p>
<p><b>BIMDG 2008 (Wielka Brytania)</b> <b>Aktualizacja: kwiecień 2017</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Postępowanie w przypadku ostrej dekompensacji u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli u pacjenta występuje odpowiedź na wit. B12 lub jest ona nieznana należy podać hydroksykobalaminę 1-2 mg domięśniowo;</li> <li>• Dokonać wyboru między leczeniem doustnym (jeśli stosunkowo dobry stan i brak wymiotów) a dożylnym (pozostałe przypadki);</li> <li>• W przypadku leczenia doustnego podać: roztwór glukozy, karnitynę (200 mg/kg dziennie), metronidazol (7,5 mg/kg co 8 h), leki przeciwbakteryjne oraz zapobiegające zaparciom;</li> <li>• W przypadku leczenia dożylnego: glukoza, sól fizjologiczna. W przypadku hiperglikemii należy podać insulinę;</li> <li>• W przypadku kwasicy należy podać wodorowęglan sodu;</li> <li>• W przypadku hiperamonemii należy rozważyć podanie <b>kwasy kargluminowy</b> w dawce 250 mg/kg. Jeżeli hiperamonemia się utrzymuje należy zasięgnąć specjalistycznej porady metabolicznej. Można również podawać benzoesan sodu w postaci ciągłej infuzji lub dojelitowo.</li> </ul> <p>Postępowanie w przypadku dekompensacji u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy kontrolować odwodnienie, w razie potrzeby podając sól fizjologiczną;</li> <li>• Rozpocząć podawanie glukozy;</li> <li>• Kontynuować podawanie doustne karnityny (w przypadku nietolerancji należy podawać dożylnie), rozpocząć podawanie metronidazolu oraz leków zapobiegających zaparciom i przeciwbakteryjnych;</li> <li>• W przypadku ostrej hiperamonemii należy podać benzoesan sodu (250 mg/kg/dzień);</li> <li>• Jeśli u pacjenta występuje odpowiedź na wit. B12 należy podać hydroksykobalaminę (1 mg domięśniowo).</li> </ul> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</i></p>
<p><b>EIMD 2014 (Europa)</b></p> <p>Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p><u>Leczenie ostrej fazy choroby</u></p> <p>W łagodnej chorobie i bez objawów żołądkowo-jelitowych właściwe jest stosowanie żywienia awaryjnego (ang. emergency) w domu (siła rekomendacji: D).</p> <p>Nietolerancja lub odmowa przyjmowania żywienia awaryjnego powoduje konieczność hospitalizacji w celu zastosowania terapii dożylnych. W trakcie hospitalizacji należy podawać dożylnie płyny zawierające glukozę. Insulina może być podawana w celu promowania anabolizmu. Należy wcześniej rozpocząć podawanie emulsji lipidowej w celu dostarczenia dodatkowych kalorii. W momencie poprawy zaburzeń metabolicznych i klinicznych, należy szybko przywrócić podawanie białka. Żywienie dojelitowe należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe (siła rekomendacji: D).</p> <p>U osób z ciężką dekompensacją może być konieczna detoksykacja pozaustrojowa (siła rekomendacji: D).</p> <p><u>Leczenie długoterminowe</u></p> <p>Najczęściej stosowaną terapią medyczną, poza dietą, w długookresowej terapii MMA są L-karnityna, antybiotyki i witamina B12 (siła rekomendacji: C). U pacjentów z odpowiedzią na witaminę B12 powinna być stosowana hydroksykobalamina (siła rekomendacji C).</p> <p>Benzoesan sodu jest stosowany w leczeniu przewlekłej hiperamonemii u pacjentów z MMA (siła rekomendacji: C).</p> <p>Zalecenia dietetyczne w MMA mają na celu uzyskanie stabilności metabolicznej i prawidłowy wzrost. Opierają się na odpowiednim zaopatrzeniu w energię w połączeniu z unikaniem przedłużonego okresu głodu i zmniejszonego przyjmowania aminokwasów prekursorowych (siła rekomendacji: D).</p> <p>Transplantacja wątroby i/lub nerek była stosowana jako alternatywna terapia do terapii konwencjonalnej u pacjentów z MMA. Transplantacja powinna być rozważona u pacjentów z częstymi dekompensacjami metabolicznymi, w przypadku których stan kliniczny jest trudny do ustabilizowania. Transplantacja tylko częściowo koryguje defekt enzymatyczny; powikłania neurologiczne i nerek mogą nadal później występować (siła rekomendacji: C).</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>poziom A: co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT, lub RCT sklasyfikowanych jako 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub dowody składające się głównie z badań sklasyfikowanych jako 1+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej, wskazujących na ogólną spójność wyników.</i></li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>poziom B: dowody składające się z badań ocenionych jako 2++, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wskazujących na ogólną spójność wyników; lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jak 1++ lub 1+.</i></li> <li>• <i>poziom C: dowody składające się z badań ocenionych jako 2++, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wskazujących na ogólną spójność wyników; lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jak 2++.</i></li> <li>• <i>poziom D: dowody z poziomu 3 i 4; lub dowody ekstrapolowanych z badań ocenionych na 2+.</i></li> </ul> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>poziom 1++: wysokiej jakości metaanaliza, przeglądy systematyczne badań randomizowanych, badanie randomizowane z bardzo niskim ryzykiem błędu,</i></li> <li>• <i>poziom 1+: dobrze przeprowadzona metaanaliza, przeglądy systematyczne badań randomizowanych, badania randomizowane z niewielkim ryzykiem błędu.</i></li> <li>• <i>poziom 2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań z grupą kontrolną, badań kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu oraz wysokie prawdopodobieństwo związku przyczynowo – skutkowego,</i></li> <li>• <i>poziom 2+: dobrze prowadzone badania kohortowe bądź z grupą kontrolną, z niskim prawdopodobieństwem błędu i średnim prawdopodobieństwem związku przyczynowo – skutkowego,</i></li> <li>• <i>poziom 3: badania nieanalityczne, np. opis przypadków, serii przypadków,</i></li> <li>• <i>poziom 4: opinie ekspertów.</i></li> </ul>

Skróty: MMA - acyduria metylomalonowa, PA - acyduria propionowa, RCT - randomizowane badanie kliniczne, CPS-1 - enzym syntetazy karbamoilofosforanowej, MUT - enzym mutazy metylomalonylo-koenzymu A,

## 12. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Burlina 2016** Alberto Burlina, Chiara Cazzorla, Elisa Zanonato, Emanuela Viggiano, Iliaria Fasan, Giulia Polo; Clinical experience with N-carbamylglutamate in a single-centre cohort of patients with propionic and methylmalonic aciduria; *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 8 (2016) 34–40
- Chakrapani 2018** Anupam Chakrapani, Vassili Valayannopoulos, Nuria García Segarra, Mireia Del Toro, Maria Alice Donati, Angeles García-Cazorla, María Julieta González, Celine Plisson and Vincenzo Giordano; Effect of carglumic acid with or without ammonia scavengers on hyperammonaemia in acute decompensation episodes of organic acidurias; *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:97
- Valayannopoulos 2016** Valayannopoulos et al.; Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study; *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:32

### Rekomendacje kliniczne

- Baumgartner 2014** Matthias R Baumgartner, Friederike Hörster, Carlo Dionisi-Vici, Goknur Haliloglu, Daniela Karall, Kimberly A Chapman, Martina Huemer, Michel Hochuli, Murielle Assoun, Diana Ballhausen, Alberto Burlina, Brian Fowler, Sarah C Grünert, Stephanie Grünewald, Tomas Honzik, Begoña Merinero, Celia Pérez-Cerdá, Sabine Scholl-Bürgi<sup>13</sup>, Flemming Skovby<sup>18</sup>, Frits Wijburg<sup>20</sup>, Anita MacDonald<sup>14</sup>, Diego Martinelli, Jörn Oliver Sass, Vassili Valayannopoulos and Anupam Chakrapani. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014
- BIMDG 2008** British Inherited Metabolic Disease Group. Methylmalonic Acidaemia - Acute Decompensation 2008
- EIMD 2014** Methylmalonic and Propionic acidurias: Quick reference guide

### Pozostałe publikacje

- AWA L-Carnitine Crystalline 2018** Analiza weryfikacyjna leku L-Carnitine\_Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS. Nr: OT.4311.18.2018
- ChPL Carbaglu** Charakterystyka produktu leczniczego Carbaglu
- ChPL Ucedane** Charakterystyka produktu leczniczego Ucedane
- ChPL Pheburane** Charakterystyka produktu leczniczego Pheburane
- ChPL Ammonaps** Charakterystyka produktu leczniczego Ammonaps
- EPAR Carbaglu** Assessment report for paediatric studies: Carbaglu. Procedure No. EMEA/H/C/000461/P46/033

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 15.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	„carglumic acid” [supplementary concept]	11
#2	carglumi*[ Title/Abstract] OR carglumic[Title/Abstract]	31
#3	acid*[Title/Abstract] OR acid[Title/Abstract]	1 592 011
#4	#2 AND #3	31
#5	carbaglu [Title/Abstract]	6
#6	carbamył* [Title/Abstract] OR carbamyl [Title/Abstract]	4444
#7	glutamate* [Title/Abstract] OR glutamate [Title/Abstract]	108 587
#8	#6 AND #7	191
#9	N-acetylglutamate [Title/Abstract]	341
#10	carbamyłglutamate [Title/Abstract]	78
#11	#1 OR #4 OR #5 OR #8 OR #9 OR #10	556
#12	"methylmalonic acidemia" [Mesh]	231
#13	MMA[Title/Abstract]	4734
#14	"Isolated Methylmalonic Acidemia"[Title/Abstract]	32
#15	methylmaloni*[Title/Abstract] OR methylmalonic[Title/Abstract]	2325
#16	acide[m]*[Title/Abstract] OR acide[mia][Title/Abstract]	3309
#17	aciduri*[Title/Abstract] OR aciduria[Title/Abstract]	3597
#18	#16 OR #17	6662
#19	#15 AND #18	1137
#20	#12 OR #13 OR #14 OR #19	5545
#21	#11 AND #20	13

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 15.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	'carglumic acid'/exp	286
#2	'carglumic acid':ti,ab	70
#3	carglumi*:ti,ab	70
#4	acid*:ti,ab OR acid:ti,ab	2 146 359
#5	#3 AND #4	70
#6	carbaglu:ti,ab	26
#7	carbamył*:ti,ab OR carbamyl:ti,ab	5072
#8	glutamate*:ti,ab OR glutamate:ti,ab	126 584
#9	#7AND #8	199
#10	N-acetylglutamate:ti,ab	418
#11	carbamyłglutamate:ti,ab	102
#12	#1 OR #4 OR #5 OR #8 OR #9 OR #10	127 075

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	'methylmalonic acidemia'/exp OR 'methylmalonic aciduria'/exp	1824
#14	Methylmalonic acidemia:ab,kw,ti	974
#15	Methylmalonic aciduria:ab,kw,ti	985
#16	Isolated Methylmalonic Acidemia:ab,kw,ti	106
#17	MMA:ab,kw,ti	6179
#18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	7805
#19	#12 AND #19	31

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 15.11.2018 r.)

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

## 13.2. Diagram selekcji badań

