

Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego

Analiza kliniczna

Warszawa, 2021

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Dariusz Łucka MD, MSc
Country Manager Poland

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	7
Streszczenie	9
1 Analiza problemu decyzyjnego.....	16
2 Cel analizy.....	17
3 Metodyka	19
3.1 Strategia wyszukiwania badań	19
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	19
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	20
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	21
3.5 Metody syntezy danych.....	22
4 Wyniki	24
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	24
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	27
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	29
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	29
4.2.1.1.1 Badania krótkoterminowe.....	29
4.2.1.1.2 Badania długoterminowe ≤ 2 lat	34
4.2.1.1.3 Badanie długoterminowe > 5 lat	37
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	39
4.2.1.2.1 Badania krótkoterminowe.....	39
4.2.1.2.2 Badania długoterminowe ≤ 2 lat	41
4.2.1.2.3 Badania długoterminowe > 5 lat	42
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach	43
4.2.1.3.1 Badania krótkoterminowe.....	43
4.2.1.3.2 Badania długoterminowe ≤ 2 lat	45
4.2.1.3.3 Badanie długoterminowe > 5 lat	48
4.2.1.4 Opis populacji	49
4.2.1.4.1 Badania krótkoterminowe.....	49
4.2.1.4.2 Badania długoterminowe ≤ 2 lat	51
4.2.1.4.3 Badanie długoterminowe > 5 lat	52
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	54
4.2.1.5.1 Badania krótkoterminowe.....	54
4.2.1.5.2 Badania długoterminowe ≤ 2 lat	55
4.2.1.5.3 Badanie długoterminowe > 5 lat	57
4.3 Heterogeniczność badań	59

4.3.1	Badania krótkoterminowe	59
4.3.2	Badania długoterminowe ≤2 lat.....	60
4.4	Analiza skuteczności	62
4.4.1	Badania krótkoterminowe	62
4.4.1.1	Poziom NH ₃ w osoczu	62
4.4.1.1.1	AUC _{0-24h} NH ₃	62
4.4.1.1.2	TNAUC _{0-24h} NH ₃	63
4.4.1.1.3	Maksymalne stężenie NH ₃ w ciągu 24h.....	64
4.4.1.1.4	Minimalne stężenie NH ₃ w ciągu 24h.....	65
4.4.1.1.5	Odsetek wartości NH ₃ powyżej górnej granicy normy	65
4.4.1.2	Liczba przełomów hiperamonemicznych.....	66
4.4.1.3	Poziom glutaminy w osoczu	66
4.4.1.4	Preferencje pacjenta dotyczące leczenia	67
4.4.2	Badania długoterminowe do 2 lat	68
4.4.2.1	Poziom NH ₃ w osoczu.....	68
4.4.2.2	Przełomy hiperamonemiczne.....	69
4.4.2.3	Poziom glutaminy w osoczu	70
4.4.2.4	Ocena jakości życia SF-15.....	70
4.4.2.5	Odsetek pacjentów z pozytywną zmianą interwencji na GPB.....	71
4.4.2.6	Satysfakcja z leczenia GPB	71
4.4.3	Badania długoterminowe powyżej 5 lat	72
4.4.3.1	Poziom NH ₃ w osoczu.....	72
4.4.3.2	Liczba przełomów hiperamonemicznych.....	73
4.4.3.3	Poziom glutaminy	74
4.4.3.4	Ocena neuropsychologiczna	75
4.5	Analiza bezpieczeństwa	77
4.5.1	Badania krótkoterminowe	77
4.5.1.1.1	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	77
4.5.1.1.2	Poważne zdarzenia niepożądane	78
4.5.1.1.3	Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	78
4.5.1.1.4	Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi	79
4.5.1.1.5	Zdarzenia związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania.....	80
4.5.1.1.6	Zdarzenia związane z zaburzeniami układu nerwowego	81
4.5.1.1.7	Zdarzenia związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 81	
4.5.1.1.8	Zdarzenia związane z zaburzeniem skóry i tkanki podskórnej	82
4.5.1.1.9	Zdarzenia związane z zaburzeniami psychicznymi	82
4.5.1.1.10	Zakażenia i zarażenia.....	83
4.5.1.1.11	Inne	84

4.5.2	Badania długoterminowe do 2 lat	85
4.5.2.1.1	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	85
4.5.2.1.2	Poważne zdarzenia niepożądane	86
4.5.2.1.3	Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	86
4.5.2.1.4	Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi	87
4.5.2.1.5	Zdarzenia związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania.....	88
4.5.2.1.6	Zdarzenia związane z zaburzeniami układu nerwowego	89
4.5.2.1.7	Zdarzenia związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 89	
4.5.2.1.8	Zdarzenia związane z zaburzeniem skóry i tkanki podskórnej	90
4.5.2.1.9	Zdarzenia związane z zaburzeniami psychicznymi	90
4.5.2.1.10	Zakażenia i zarażenia.....	91
4.5.2.1.11	Inne	91
4.5.3	Badania długoterminowe powyżej 5 lat	93
4.5.3.1.1	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	93
4.5.3.1.2	Poważne zdarzenia niepożądane	93
4.5.3.1.3	Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	94
4.5.3.1.4	Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi	94
4.5.3.1.5	Zdarzenia związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania.....	94
4.5.3.1.6	Zdarzenia związane z zaburzeniami układu nerwowego	95
4.5.3.1.7	Zdarzenia związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 95	
4.5.3.1.8	Zakażenia i zarażenia.....	96
4.6	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL.....	97
5	Ograniczenia.....	101
6	Dyskusja	105
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	105
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	106
6.2.1	Badania krótkoterminowe	106
6.2.2	Badania długoterminowe do 2 lat	109
6.2.3	Badanie długoterminowe powyżej 5 lat	110
6.3	Wyniki innych analiz	111
6.3.1	Przeglądy systematyczne	111
6.3.2	Analizy zbiorcze badań pierwotnych	112
7	Wnioski.....	120
8	Aneks	121
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	121
8.2	Skala AMSTAR.....	123
8.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	125

8.4	Skala NICE dla badań jednoramiennych	127
8.5	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych.....	128
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych	129
8.7	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych.....	130
8.8	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	132
8.8.1	Kwestionariusz SF-15.....	132
8.9	Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	146
8.10	Analiza farmakokinetyczna z badań pierwotnych	155
8.10.1	Badania krótkoterminowe	155
8.10.1.1	Poziom PBA w osoczu	155
8.10.1.1.1	AUC 0-24h PBA.....	155
8.10.1.1.2	Maksymalne stężenie PBA w ciągu 24h	156
8.10.1.1.3	Minimalne stężenie PBA w ciągu 24 h.....	156
8.10.1.2	Poziom PAA w osoczu	157
8.10.1.2.1	AUC 0-24h PAA.....	157
8.10.1.2.2	Maksymalne stężenie PAA w ciągu 24h	158
8.10.1.2.3	Minimalne stężenie PAA w ciągu 24 h.....	158
8.10.1.3	Poziom PAGN w osoczu	159
8.10.1.3.1	AUC 0-24h PAGN.....	159
8.10.1.3.2	Maksymalne stężenie PAGN w ciągu 24h	159
8.10.1.3.3	Minimalne stężenie PAGN w ciągu 24 h.....	160
8.10.1.4	Poziom PAGN w moczu.....	161
8.10.1.5	Odsetek PBA odzyskanego w moczu jako PAGN.....	162
8.10.1.6	Poziom azotu w moczu.....	162
8.10.1.7	Poziom kreatyniny w moczu.....	162
8.10.2	Badania długoterminowe do 2 lat	163
8.10.2.1	Poziom PBA w osoczu	163
8.10.2.1.1	AUC 0-24h PBA.....	163
8.10.2.1.2	Maksymalne stężenie PBA w ciągu 24h	163
8.10.2.1.3	Minimalne stężenie PBA w ciągu 24 h.....	164
8.10.2.2	Poziom PAA w osoczu	164
8.10.2.2.1	AUC 0-24h PAA.....	164
8.10.2.2.2	Maksymalne stężenie PAA w ciągu 24h	165
8.10.2.2.3	Minimalne stężenie PAA w ciągu 24 h.....	165
8.10.2.3	Poziom PAGN w osoczu	166
8.10.2.3.1	AUC 0-24h PAGN.....	166
8.10.2.3.2	Maksymalne stężenie PAGN w ciągu 24h	166
8.10.2.3.3	Minimalne stężenie PAGN w ciągu 24 h.....	167
8.10.2.4	Poziom PAGN w moczu.....	167

8.11	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	169
	Spis rycin	170
	Spis tabel	171
	Bibliografia	177

Wykaz skrótów i akronimów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARG	arginaza (ang. <i>arginase</i>)
ASL	liaza argininobursztynianowa (ang. <i>argininosuccinate lyase</i>)
ASS	syntetaza argininobursztynianowa (ang. <i>arginosuccinic acid synthetase</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. <i>area under curve</i>)
b.d.	brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CPS I	syntetaza karbamoilofosforanowa I (ang. <i>carbamoyl phosphate synthetase</i>)
DB	podwójnie ślepa próba (ang. <i>double blind</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GPB	fenylomaślan glicerolu (ang. <i>glycerol phenylbutyrate</i>)
HAC	przełom hiperamonemiczny (ang. <i>hyperammonemic crise</i>)
HACs	przełomy hiperamonemiczne (ang. <i>hyperammonemic crises</i>)
HHH	translokaza ornitynowa (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
n.d.	nie dotyczy
n/a	nie adekwatne
NAGS	syntaza N-acetyloglutaminianowa (ang. <i>N-acetylglutamate synthase</i>)
NaPBA	fenylomaślan sodu (ang. <i>sodium phenylbutyrate</i>)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORNT1	translokaza ornitynowa
OTC	karbamoilotransferaza ornitynowa (ang. <i>ornithine transcarbamylase</i>)
PAA	kwask fenylloctowy (ang. <i>phenylacetic acid</i>)
PAGN	fenyloacetyloglutamina (ang. <i>phenylacetylglutamine</i>)
PBA	kwask fenylomasłowy (ang. <i>phenylbutyric acid</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SF-15	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Short form-15 general health survey</i>)
TEAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)

TNAUC	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu znormalizowane czasem (ang. <i>time-normalized Area Under the Curve</i>)
UCD	zaburzenie cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorder</i>)
UCDs	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorders</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
U-PAGN	fenyloacetyloglutamina wydalana z moczem (ang. <i>urinary-phenylacetylglutamine</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WDAE	zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. <i>withdrawal due to adverse event</i>)

Streszczenie

Tło kliniczne

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

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

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

Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) jest produktem leczniczym wiążącym azot. Hydrolizowany przez lipazy trzustkowe, a następnie przekształcany poprzez beta-utlenianie do kwasu fenyllooctowego sprzęgany jest z glutaminą (poprzez acetylację w wątrobie i nerkach), tworząc fenylloacetyloglutaminę, która wydalana jest przez nerki. Fenylloacetyloglutamina stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu. Wskazaniem rejestracyjnym fenylomaślanu glicerolu jest terapia wspomagająca u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy I i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu wspomagającym zaburzeń cyklu mocznikowego.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Handbook lub zaproponowaną przez NICE skalę do oceny wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych (skala NICE). Badanie wtórne oceniono wg skali AMSTAR.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez przynajmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Badania zakwalifikowane w przeglądzie systematycznym podzielono ze względu na czas trwania badania na badania krótkoterminowe (czas obserwacji do 10 tygodni), długoterminowe ≤ 2 lat oraz długoterminowe > 5 lat. Podział ten uwzględniał również rodzaj badań (wszystkie badania krótkoterminowe stanowiły badania kontrolowane, pozostałe przeprowadzone zostały bez grupy kontrolnej) oraz ich kontynuacje (większość badań długoterminowych ≤ 2 lat stanowiła kontynuację badań krótkoterminowych, z kolei badanie długoterminowe > 5 lat było kontynuacją większości badań długoterminowych ≤ 2 lat).

Badania krótkoterminowe

Wśród badań krótkoterminowych fenylomaślanu glicerolu zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie kliniczne typu *cross-over* (HPN-100-006) oraz 3 otwarte badania kliniczne typu *switch-over*¹ bez randomizacji (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012). We wszystkich badaniach komparatorem dla fenylomaślanu glicerolu był fenylomaślan sodu. Wszyscy pacjenci przed przystąpieniem do badań przyjmowali fenylomaślan sodu w ustalonej, niezmiennej dawce przez co najmniej 5 dni w badaniu HPN-100-012, 1 tydzień w badaniach HPN-100-006 i HPN-100-005 oraz 2 tygodnie w badaniu HPN-100-003. Włączone do przeglądu randomizowane badanie kliniczne charakteryzowało się wysoką jakością (niskie ryzyko błędu systematycznego). W przypadku badań otwartych bez randomizacji typu *switch-over* nie dokonano oceny ich jakości ze względu na brak zidentyfikowanej właściwej do tego celu skali.

Populacje w zakwalifikowanych badaniach stanowili pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym z niedoborem karbamoilofosforanowej I (CPS I), arginazy (ARG), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia [HHH]). W większości poszczególnych badań pierwotnych największą grupę stanowili pacjenci z niedoborem OTC. Wyjątek stanowiło badanie HPN-100-012, w którym większość (53,3%) stanowili pacjenci z niedoborem ASL.

Ze względu na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem schematu leczenia (1 badanie typu *cross-over* i 3 badania typu *switch-over*), okresu raportowania punktów końcowych (10 dni w badaniu HPN-100-012, 2 tygodnie w badaniach HPN-100-003 i HPN-100-005, 4 tygodnie w badaniu HPN-100-006), wielkości populacji (od 11 do 46 pacjentów w poszczególnych badaniach), a także charakterystyki populacji (średni wiek populacji zakwalifikowanych do poszczególnych badań mieścił się w zakresie od 2,87-38,2 lat), a co za tym idzie dawkowania fenylomaślanu glicerolu (dawkowanie ustalone było przez badacza dla każdego pacjenta indywidualnie, przede wszystkim na podstawie powierzchni ciała) nie przeprowadzono metaanalizy wyników, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

Wyniki porównania skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu wykazały równoważność obu terapii we wszystkich poszczególnych badaniach, w których raportowano dany punkt końcowy (z wyjątkiem badań, w których niemożliwe było wyznaczenie *p-value*), w zakresie:

¹w badaniach typu *switch-over* wszyscy pacjenci otrzymują zarówno leczenie eksperymentalne, jak i kontrolne w określonej kolejności i o określonym czasie trwania tj. wszyscy pacjenci przyjmują najpierw jedną (tę samą) interwencję, a następnie kolejną

- 24-godzinnej kontroli stężenia amoniaku we krwi żyłnej pacjentów ostatniego dnia leczenia daną interwencją (4 badania; średnia wartość AUC w poszczególnych badaniach wynosiła od 603,8 do 865,9 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{L}$ dla fenylomaślanu glicerolu i od 814,6 do 1303,5 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{L}$ dla fenylomaślanu sodu);
- znormalizowanej czasem 24-godzinnej kontroli stężenia amoniaku we krwi żyłnej pacjentów ostatniego dnia leczenia daną interwencją (2 badania; średnia wartość TNAUC w poszczególnych badaniach wynosiła od 26,5 do 28,7 $\mu\text{mol}/\text{L}$ dla fenylomaślanu glicerolu i od 37,8 do 38,4 $\mu\text{mol}/\text{L}$ dla fenylomaślanu sodu);
- maksymalnej wartości amoniaku we krwi żyłnej pacjentów zarejestrowanej w ciągu 24 godzin ostatniego dnia leczenia daną interwencją (3 badania; średnia wartość maksymalnego stężenia w poszczególnych badaniach wynosiła od 39 do 60,9 $\mu\text{mol}/\text{L}$ dla fenylomaślanu glicerolu i od 53 do 79,1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ dla fenylomaślanu sodu);
- liczby przełomów hiperamonemicznych (2 badania; u jednego z pacjentów w trakcie leczenia NaPBA zanotowano jeden przełom hiperamonemiczny);
- stężenia glutaminy w osoczu (4 badania; średnia wartość stężenia w poszczególnych badaniach wynosiła od 630,3 do 761,2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ dla fenylomaślanu glicerolu i od 725,1 do 815,2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ dla fenylomaślanu sodu).

Odsetek próbek, w których poziom amoniaku przekraczał górną granicę normy, mieścił się w zakresie od 15,0 do 35,6% w grupie przyjmującej fenylomaślan glicerolu oraz od 18,4 do 39,6% w grupie fenylomaślanu sodu.

Preferencje pacjentów odnośnie leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego spośród stosowanych uprzednio fenylomaślanu sodu oraz fenylomaślanu glicerolu oceniane były w ostatnim dniu dwóch badań (HPN-100-003 oraz HPN-100-005). Ponad 95% pacjentów uczestniczących w obu badaniach wolałoby przyjmować fenylomaślan glicerolu. Ocena preferencji pacjentów, bazująca na ich postrzeganiu choroby i leczenia, stanowi element PRO (ang. *Patient-reported outcome*). Raportowanie wyników skuteczności leczenia z perspektywy pacjenta staje się coraz powszechniejsze. Większa staje się świadomość, iż leczenie powinno być nie tylko skuteczne pod względem klinicznym, ale również akceptowalne i pożądane przez pacjentów.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że szansa na wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w większości badań nie różniła się istotnie między fenylomaślanem glicerolu a fenylomaślanem sodu. W jednym z badań wykazano większą szansę na wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego w grupie fenylomaślanu glicerolu w porównaniu z fenylomaślanem sodu, co wynikać może z faktu, iż zdarzenia niepożądane w grupie NaPBA odnotowywano tylko 1. dnia (wcześniej pacjenci przyjmowali NaPBA przez co najmniej 5 dni), a zdarzenia w grupie GPB przez 10 dni trwania leczenia. Dane dla poważnych zdarzeń niepożądanych pozwoliły stwierdzić brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia takich zdarzeń w porównaniu fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu. Analiza zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych również nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy obiema terapiami.

Analiza wystąpienia zdarzeń związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej, zaburzeniami psychicznymi oraz zakażeniami i zarażeniami w większości badań nie wykazała różnicy między fenylomaślanem glicerolu a fenylomaślanem sodu.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (co najmniej 30% pacjentów) w poszczególnych badaniach krótkoterminowych należały:

- wymioty w czasie leczenia NaPBA (33,3% pacjentów z badania HPN-100-012);
- wzrost apetytu w czasie leczenia GPB (30,0% pacjentów z badania HPN-100-003).

Badania długoterminowe ≤2 lat

W przeglądzie systematycznym badań fenylomaślanu glicerolu zidentyfikowano 4 jednoramiennie badania długoterminowe trwające ≤2 lat (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE). Trzy spośród czterech odnalezionych badań stanowiły częściowo badania kontynuacyjne. Do badań HPN-100-005 SE, HPN-100-007 oraz HPN-100-012 SE kwalifikowano między innymi pacjentów, którzy ukończyli odpowiednio badanie HPN-100-006, HPN-100-005 lub HPN-100-012, a także nowych pacjentów, z czego tylko w badaniu HPN-100-007 zmieniono kryteria włączenia poprzez zniesienie ograniczenia wiekowego. Wszystkie badania charakteryzowały się wysoką jakością i uzyskały siedem na osiem możliwych do zdobycia punktów wg skali NICE.

Ze względu na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem okresu raportowania punktów końcowych (12 miesięcy w badaniach: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE oraz 24 w badaniu HPN-100-009), wielkości populacji (od 17 do 60 pacjentów w poszczególnych badaniach), a także charakterystyki populacji (średni wiek populacji zakwalifikowanych do poszczególnych badań mieścił się w zakresie od 0,36-28,8 lat), a co za tym idzie dawkowania fenylomaślanu glicerolu (dawkowanie ustalane były przez badacza dla każdego pacjenta indywidualnie, przede wszystkim na podstawie powierzchni ciała) nie przeprowadzono metaanalizy wyników, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

Wyniki długoterminowej analizy poziomu amoniaku we krwi żyłnej pacjentów leczonych fenylomaślanem glicerolu wskazały na brak znaczącej różnicy w zakresie stężenia amoniaku, które nie przekraczało górnej granicy normy (35 $\mu\text{mol/L}$), między początkiem a 12. miesiącem obserwacji, co świadczy o niezmiennym w czasie skuteczności terapii fenylomaślanem glicerolu. W każdym z jednoramiennych badań długoterminowych zanotowano co najmniej jeden przełom hiperamonemiczny.

Po 12 miesiącach leczenia fenylomaślanem glicerolu zaobserwowano zmniejszenie stężenia glutaminy w osoczu w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania. Jednakże, po 24 miesiącach obserwacji zmniejszenie poziomu glutaminy zarejestrowano wyłącznie w grupie dzieci <2 miesiąca życia.

Jakość życia pacjentów (według kwestionariusza SF-15, ang. *Short form-15 general health survey*, stanowiącego jeden z modułów zwalidowanego kwestionariusza PedsQL) oceniono w jednym badaniu długoterminowym, obejmującym wyłącznie populację dzieci (HPN-100-005 SE). Analiza wyników po 12 miesiącach leczenia wykazała, że stosowanie fenylomaślanu glicerolu wiązało się z poprawą jakości życia pacjentów w odniesieniu do danych zarejestrowanych na początku leczenia (średnie zwiększenie liczby punktów kwestionariusza SF-15 o 4 punkty).

Wszyscy pacjenci z badania obejmującego najmłodsze grupy pacjentów pomyślnie zmienili leczenie na fenylomaślan glicerolu, gdzie pomyślną zmianę leczenie definiowano jako brak objawów wskazujących na hiperamonemię oraz poziom amoniaku poniżej 100 $\mu\text{mol/L}$ w ciągu 4 dni od rozpoczęcia badania (HPN-100-009).

Satysfakcję z leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego fenylomaślanem glicerolu wykazało 90% pacjentów z badania HPN-100-007, stanowiącego (dla większości pacjentów) kontynuację randomizowanego badania klinicznego HPN-100-006.

Zdarzeń niepożądanych doświadczyło łącznie 87,3% pacjentów (110 z 126 pacjentów) we wszystkich badaniach długoterminowych trwających do 2 lat. Poważne zdarzenia niepożądane zarejestrowane zostały łącznie u 32 spośród 126 pacjentów (25,4%). Blisko 5% pacjentów zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (4,6%; 5 z 109 pacjentów).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (co najmniej 30% pacjentów) zarejestrowanych w ciągu 12 miesięcy leczenia fenylomaślanem glicerolu u wszystkich pacjentów łącznie należały zakażenia górnych dróg oddechowych (36,5%; 46 z 126 pacjentów). W zakresie poszczególnych badań, oprócz wyżej wspomnianego, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi (co najmniej 30% pacjentów z poszczególnego badania/grupy badanej) były:

- wymioty (31,7% pacjentów z badania HPN-100-007; 52,2% z badania HPN-100-012 SE);
- biegunka (31,3% dzieci w wieku <2 miesięcy z badania HPN-100-009);
- choroba refluksowa przełyku (37,5% dzieci w wieku <2 miesięcy, z badania HPN-100-009);
- hiperamonemia (30,4% pacjentów z badania HPN-100-012 SE);
- kontaktowe zapalenie skóry (35,5% dzieci w wieku <2 miesięcy, z badania HPN-100-009).

Badania długoterminowe >5 lat

Wśród długoterminowych, trwających ponad 5 lat, badań fenylomaślanu glicerolu zidentyfikowano i włączono do analizy 1 jednoramienne badanie kliniczne (HPN-100-011), będące kontynuacją leczenia pacjentów z większości badań długoterminowych trwających ≤2 lat: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE. Badanie to charakteryzowało się wysoką jakością i uzyskało maksymalną liczbę punktów wg skali NICE.

Po 66 miesiącach leczenia fenylomaślanem glicerolu zaobserwowano zmniejszenie stężenia amoniaku w osoczu o ponad połowę, w odniesieniu do danych zarejestrowanych na początku badania. Średni poziom amoniaku we krwi żyłnej pacjentów w czasie 36-miesięcznego okresu obserwacji nie przekraczał górnej granicy normy (35 μmol/L), po czym u kilku pacjentów zanotowano wzrost wahania stężenia amoniaku.

Wśród 88 pacjentów, w czasie 66-miesięcznego okresu obserwacji, zanotowano łącznie 44 przełomy hiperamonemiczne. Wskaźnik przełomów hiperamonemicznych w ujęciu rocznym był niższy w przypadku leczenia fenylomaślanem glicerolu w porównaniu z odsetkiem zarejestrowanym przed włączeniem do badania w całej grupie poddanej analizie. W całej populacji roczny wskaźnik HACs zmniejszył się z 0,56 przed terapią fenylomaślanem glicerolu do 0,29 w 12-miesięcznej przedłużonej analizie bezpieczeństwa, który następnie utrzymany został na tym samym poziomie do końca trwania badania.

Poziom glutaminy, zgodnie ze stężeniem amoniaku, zmniejszał się wraz z długotrwałym przyjmowaniem fenylomaślanu glicerolu w całej populacji, zarówno w grupie dorosłych jak i dzieci.

Wyniki długoterminowego badania HPN-100-011 wykazały iż leczenie fenylomaślanem glicerolu związane było z poprawą wyników w zakresie funkcji poznawczych ocenianych według skali BRIEF u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, która utrzymywała się po 24 miesiącach leczenia GPB. Wyniki innych testów neuropsychologicznych tj. WASI i CBCL były niezmiennie w populacji dzieci przez okres 12 miesięcy. Podobne wyniki w zakresie WASI oraz CVLT-II zanotowano u dorosłych pacjentów - w ciągu 12 miesięcy leczenia nie odnotowano żadnych niekorzystnych zmian.

Ponad 84% pacjentów (74 z 88 pacjentów) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w ciągu 66-miesięcznego okresu obserwacji oraz ponad 35% (31 z 88 pacjentów) doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych. Stosunkowo więcej zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych zarejestrowano w populacji dorosłych pacjentów. U 3 spośród 88 pacjentów zarejestrowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (ponad 15% pacjentów) należały: hiperamonemia (25,0%; 22 z 88 pacjentów) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (17,0%; 15 z 88 pacjentów).

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny kanadyjskiej agencji HTA CADTH dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fenylomaślanu glicerolu w zaburzeniach cyklu mocznikowego.

Odnalezione opracowanie wtórne miało na celu pomóc kanadyjskim decydom opieki zdrowotnej, pracownikom służby zdrowia oraz liderom systemów opieki zdrowotnej w podejmowaniu świadomych decyzji, a tym samym podnoszeniu jakości usług opieki zdrowotnej.

W ramach zidentyfikowanego przeglądu włączono jedno randomizowane badanie kliniczne HPN-100-006, którego wyniki wskazały na równoważność fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w zakresie kontroli poziomu amoniaku. Autorzy przeglądu podkreślają jednak iż wyniki badania należy interpretować z pewną ostrożnością, gdyż nie jest znana minimalna klinicznie istotna różnica w ocenie zmian poziomu amoniaku. W czasie leczenia GPB nie zanotowano żadnego przełomu hiperamonemicznego, podczas gdy w czasie leczenia NaPBA zarejestrowano jeden przełom hiperamonemiczny, który doprowadził do przerwania terapii. U pacjentów leczonych GPB zanotowano większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do pacjentów leczonych NaPBA. Zdarzenia te były na ogół łagodne.

Wyniki analiz zbiorczych badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano dodatkowo 3 analizy zbiorcze obejmujące włączone do głównej części niniejszej analizy badania krótko- i długoterminowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego: Longo 2017, Berry 2014, Diaz 2013.

We wszystkich analizach zbiorczych badań wykazano istotną statystycznie i klinicznie różnicę na korzyść terapii fenylomaślanem glicerolu w porównaniu do fenylomaślanu sodu w zakresie 24-godzinnej kontroli poziomu amoniaku we krwi pacjentów ostatniego dnia leczenia daną interwencją. Podczas leczenia GPB odnotowano także znacząco mniej nieprawidłowych wartości amoniaku (powyżej 35 $\mu\text{mol/L}$) w porównaniu z leczeniem NaPBA. U wszystkich pacjentów zarejestrowano również niższy średni poziom glutaminy podczas leczenia GPB, w porównaniu do NaPBA. Średni poziom amoniaku oraz glutaminy pozostawały w zakresie prawidłowych wartości przez okres 12-miesięcznego leczenia fenylomaślanem glicerolu. Wyniki analiz zbiorczych dowiodły długoterminowej skuteczności GPB, także w zakresie mniejszej liczby przełomów hiperamonemicznych w odniesieniu do 12-miesięcznego okresu obserwacji przed przystąpieniem do danego badania.

Wyniki analiz zbiorczych wykazały, iż leczenie fenylomaślanem glicerolu było na ogół dobrze tolerowane. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Podsumowując, terapia fenylomaślanem glicerolu jest co najmniej porównywalna do fenylomaślanu sodu pod względem skuteczności i bezpieczeństwa jej stosowania u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku ≥ 2 miesięcy. Analiza zbiorcza badań wskazała jednak na wyższą kontrolę poziomu amoniaku i niższą szansę wystąpienia przełomu hiperamonemicznego podczas leczenia fenylomaślanem glicerolu. Terapia GPB zwiększa również szansę pacjentów na prawidłowy wzrost i rozwój przy dobrej jakości życia.

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują iż fenylomaślan glicerolu stosowany u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego wykazuje podobną skuteczność do fenylomaślanu sodu oraz charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Ze względu na wysoką heterogeniczność poszczególnych badań fenylomaślanu glicerolu nie przeprowadzono metaanalizy wyników, jednak dane z odnalezionych analiz zbiorczych badań, włączonych do niniejszego opracowania, wykazały istotną statystycznie i klinicznie różnicę na korzyść terapii fenylomaślanem glicerolu w zakresie kontroli poziomu amoniaku, a co za tym idzie poziomu glutaminy we krwi pacjentów poddanych leczeniu. Długoterminowe stosowanie fenylomaślanu glicerolu wiązało się z uzyskaniem podobnego poziomu skuteczności dla najistotniejszych klinicznie punktów końcowych, jakimi są: poziom amoniaku, poziom glutaminy oraz liczba przełomów hiperamonemicznych.

Wyniki dotyczące preferencji pacjentów odnośnie leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego spośród stosowanych uprzednio fenylomaślanu sodu i fenylomaślanu glicerolu wykazały iż ponad 95% pacjentów wolałoby być leczona fenylomaślanem glicerolu. Ocena preferencji pacjentów, bazująca na ich postrzeganiu choroby i leczenia, stanowi element PRO (ang. *Patient-reported outcome*). Raportowanie wyników skuteczności leczenia z perspektywy pacjenta staje się coraz

powszechniejsze. Większa staje się świadomość, iż leczenie powinno być nie tylko skuteczne pod względem klinicznym, ale również akceptowalne i pożądane przez pacjentów. Kolejnym istotnym klinicznie punktem końcowych badań była jakość życia pacjentów leczonych fenylomaślanem glicerolu, oceniona na podstawie kwestionariusza stanowiącego jeden z modułów zwalidowanego kwestionariusza PedsQL. Analiza wyników wykazała, iż stosowanie fenylomaślanu glicerolu wiązało się z poprawą jakości życia pacjenta w aspekcie jego funkcjonowania fizycznego, psychicznego, społecznego lub/i funkcjonowania w szkole .

Do upośledzenia funkcji poznawczych może dojść nawet u 45% pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Wyniki badań długoterminowych wykazały iż leczenie fenylomaślanem glicerolu związane było z poprawą wyników w zakresie funkcji poznawczych ocenianych według skali BRIEF, która utrzymywała się po 24 miesiącach leczenia GPB. Rozpoczęcie wczesnego leczenia pacjentów, u których obserwowana jest znacząca klinicznie dysfunkcja neuropsychologiczna, daje więc szansę na poprawę wyników w zakresie tego punktu końcowego.

Analiza danych wykazała korzystny profil bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu, choć stosowanie fenylomaślanu glicerolu wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzenia niepożądanego w porównaniu z fenylomaślanem sodu, według jednego z badań pierwotnych.

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

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

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

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

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Ravicti® (fenylomaślan glicerolu), w dawkowaniu zgodnym z ChPL, u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Ravicti® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Obecnie nie ma żadnych substancji finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego. Jedynym

zarejestrowanym w Polsce preparatem, którego wskazanie częściowo pokrywa się ze wskazaniem omawianej interwencji jest fenylomaślan sodu (dotyczy to niedoboru 3 z 6 deficytów enzymów dla fenylomaślanu glicerolu). Fenylomaślan sodu stanowi również komparator we wszystkich kontrolowanych badaniach fenylomaślanu glicerolu.

Ocenianymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności leczenia w niniejszej analizie były:

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

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w krótkoterminowych kontrolowanych badaniach klinicznych fenylomaślanu glicerolu.

Do analizowanych typów badań należały kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji, badania jednoramienne oraz opracowania wtórne.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

- Medline (PubMed): do 10.03.2022,
- EMBASE (Embase.com): do 10.03.2022,
- Cochrane Library: do 10.03.2022.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza █████, a następnie sprawdzona przez drugiego █████. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby █████. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów █████.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych włączono przeglądy systematyczne (pod warunkiem, iż miały sprecyzowane pytanie kliniczne, zdefiniowane źródła danych, strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, podane kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, krytyczną ocenę wyników i ich syntezę) oraz raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Fenylomaślan sodu	Inne komparatory
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • poziom amoniaku w osoczu, • liczba przełomów hiperamonemicznych, • poziom glutaminy w osoczu, • preferencje pacjenta dot. leczenia, • jakość życia, • ocena neuropsychologiczna, • bezpieczeństwo 	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, • badania kontrolowane bez randomizacji, • badania jednoramienne, • przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez 	<ul style="list-style-type: none"> • opisy przypadków, serie przypadków • przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny, • analizy <i>post hoc</i>, • artykuły przeglądowe i pogładowe
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • badania nieopublikowane, których wyniki dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • raporty badań klinicznych, • listy do redakcji • doniesienia konferencyjne
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania █████, a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza █████, pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,

- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Metodykę badania wtórnego zakwalifikowanego do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.2). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.3) opisaną w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Do oceny jakości badań jednoramiennych użyto skali NICE, którą przedstawiono w Aneksie 8.4 (skala NICE).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.

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

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano iloraz szans (*odds ratio*, OR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD) obliczano na podstawie dostępnych danych. W przypadku, gdy w badaniach brakowało informacji o SD, a podane były wartości współczynnika zmienności (CV, ang. *coefficient of variation*), wartość SD obliczano na podstawie wzoru:

$$SD = CV \cdot X_{\text{śr}},$$

gdzie:

CV - współczynnik zmienności (względne odchylenie standardowe)

$X_{\text{śr}}$ – średnia arytmetyczna z próby.

Jeżeli dane dostępne były jedynie na wykresach, do sczytania wartości z wykresów wykorzystywano program WebPlotDigitizer, starając się zachować jak największą dokładność odczytu.

Założono, że w sytuacji, gdy dany punkt końcowy byłby oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, a badania charakteryzowałyby się niską heterogenicznością przeprowadzana zostałaby metaanaliza skuteczności i/lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM. Nie wykonano metaanalizy wyników ponieważ wykazano znaczne rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem schematu leczenia, okresu raportowania, punktów końcowych, a także charakterystyki populacji.

Do analizy wyników z poszczególnych badań wykorzystywano program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 2016.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 przegląd systematyczny kanadyjskiej agencji oceny leków i technologii medycznych (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health).

Zakwalifikowane badanie wtórne zamieszczono w aneksie 8.5.

Celem zidentyfikowanego przeglądu systematycznego CADTH 2017 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii fenylomaślanem glicerolu w przewlekłym leczeniu dorosłych i dzieci (w wieku od 2 lat) z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Informacje zawarte w dokumencie miały za zadanie pomóc kanadyjskim decydentom opieki zdrowotnej, pracownikom służby zdrowia oraz liderom systemów opieki zdrowotnej w podejmowaniu świadomych decyzji, a tym samym podnoszeniu jakości usług opieki zdrowotnej.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, jakość odnalezionego przeglądu systematycznego oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości.

Charakterystykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 4. Szczegółową ocenę jakości badania wtórnego za pomocą skali AMSTAR umieszczono w aneksie 8.2.

Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowaniach wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>CADTH 2017</p> <p>Źródło finansowania: Kanadyjska Agencja Oceny Leków i Technologii Medycznych</p>	<p>Cel: Ocena korzystnego oraz szkodliwego działania fenylomaślanu glicerolu w przewlekłym leczeniu dorosłych i dzieci (w wieku od 2 lat) z zaburzeniami cyklu mocznikowego</p> <p>Synteza wyników: jakościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): Medline (1946-2016), Embase (1974-2016)</p>	<p>Populacja: dorośli oraz dzieci ≥ 2 lat z zaburzeniami cyklu mocznikowego (deficyt CPS1, OTC, ASS, ASL, NAGS lub arginazy), których nie można leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów</p> <p>Porównane interwencje: fenylomaślan glicerolu z fenylomaślanem sodu, benzoosanem sodu, benzoosanem sodu/fenylloctanem sodu, kwasem kargluminowym, BSC (np. kontrola diety, suplementacja wyłącznie aminokwasami, dializa) lub przeszczepem wątroby</p> <p>Punkty końcowe: śmiertelność, przełomy hiperamonemiczne, rozwój poznawczy (np. test IQ, opóźnienia rozwojowe), parametry antropometryczne (np. wzrost, waga, obwód głowy), poziom amoniaku w osoczu, poziom glutaminy, pomiar HRQoL przy pomocy zwalidowanej skali, hospitalizacje, satysfakcja pacjenta z leczenia, AEs, SAEs, WDAEs oraz inne znaczące skutki leczenia</p> <p>Metodyka badań: RCT fazy III (opublikowane lub nieopublikowane)</p>	<p>Włączone badania: 1 RCT (HPN-100-006)*</p> <p>Kluczowe wyniki: Wyniki randomizowanego badania klinicznego wskazały na równoważność fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w zakresie kontroli poziomu amoniaku, mierzonego jako poziom AUC w ciągu 24-godzin ostatniego dnia leczenia daną interwencją. Terapia GPB wykazała podobną skuteczność do NaPBA także w zakresie maksymalnej średniej wartości amoniaku oraz odsetka amoniaku powyżej górnej granicy normy.</p> <p>W czasie leczenia GPB nie zanotowano żadnego przełomu hiperamonemicznego, podczas gdy w trakcie leczenia NaPBA zarejestrowano jeden przełom hiperamonemiczny, który doprowadził do przerwania leczenia.</p> <p>Rozwój poznawczy i HRQoL pacjentów nie były oceniane w badaniu.</p> <p>U pacjentów leczonych GPB zanotowano większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do pacjentów leczonych NaPBA. Zdarzenia te były na ogół łagodne. Leczenie GPB wiązało się z większą liczbą objawów związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi. Leczenie GPB wiązało się jednak z mniejszą liczbą zgłaszanych objawów specyficznych dla zaburzeń cyklu mocznikowego, tj. zaburzenia smaku czy nieprzyjemny zapach skóry.</p> <p>Wyniki długoterminowych, otwartych, jednoramiennych badań opisanych w publikacji wskazują iż przez rok leczenia GPB wartości stężenia amoniaku oraz glutaminy były utrzymywane na podobnym poziomie zarówno u dzieci jak i dorosłych. Liczba przełomów hiperamonemicznych odnotowana przez rok leczenia GPB była niższa w porównaniu do 12-miesięcznego okresu obserwacji przed przystąpieniem do badania. Prawie wszyscy pacjenci w ciągu 12-miesięcy leczenia GPB doświadczyli zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>7/11 pkt.</p> <p>Przegląd umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>Wnioski: Nie wykazano znaczącej różnicy między terapią fenylomaślanem glicerolu a fenylomaślanem sodu w zakresie poziomu amoniaku. Wyniki te należy interpretować jednak z pewną ostrożnością, gdyż nie jest znana minimalna klinicznie istotna różnica w ocenie zmian poziomu amoniaku.</p> <p>Wyniki badań długoterminowych, przedstawionych w publikacji były trudne do interpretacji ze względu na ograniczenia związane z metodyką, liczebnością populacji oraz czasem trwania poszczególnych badań.</p>	
<p>*w załącznikach publikacji przedstawiono także podsumowanie skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w odnalezionych krótko- i długoterminowych badaniach, które nie spełniły kryteriów włączenia do głównej części przeglądu</p>				

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTOWANE].

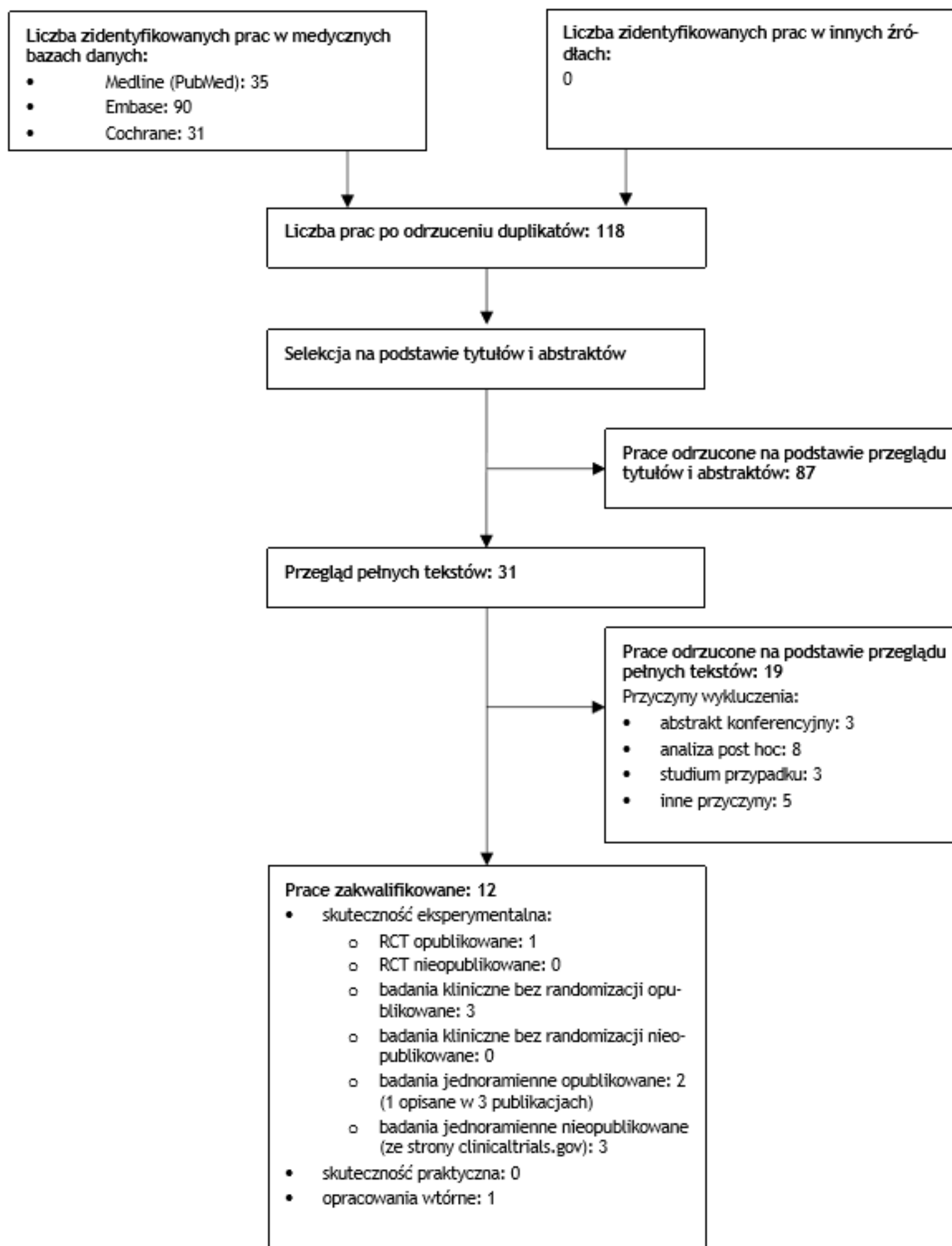
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Do dnia 10.03.2022 roku zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 randomizowane badanie kliniczne typu *cross-over* (HPN-100-006), 3 otwarte badania kliniczne typu *switch-over* bez randomizacji (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012) oraz 5 badań jednoramiennych (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE, HPN-100-011) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego.

Badania pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.6, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.7.

W ramach przeglądu zidentyfikowano dodatkowo 3 analizy zbiorcze obejmujące włączone do głównej części niniejszej analizy badania krótko- i długoterminowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego: Longo 2017, Berry 2014, Diaz 2013. Publikacje te nie spełniły kryteriów włączenia, jednak zdecydowano się opisać ich wyniki dla uzyskania szerszego obrazu skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego. Wyniki odnalezionych analiz zbiorczych zaprezentowane zostały w rozdziale Dyskusja.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

4.2.1.1.1 Badania krótkoterminowe

Do przeglądu systematycznego badań krótkoterminowych włączono 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III typu *cross-over* (HPN-100-006) oraz 3 otwarte badania kliniczne fazy II typu *switch-over* bez randomizacji (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. Badania te zostały opisane w 4 publikacjach (odpowiednio: Diaz 2013, Lee 2010, Lichter-Konecki 2011, Smitch 2013). Wszystkie włączone badania były wieloośrodkowe, 2 badania przeprowadzono w USA (HPN-100-003, HPN-100-012), a pozostałe miały charakter międzynarodowy (HPN-100-006, HPN-100-005). Łącznie w badaniach wzięło udział 85 pacjentów cierpiących na zaburzenia cyklu mocznikowego.

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 5 i Tab. 6.

Wielkość populacji w poszczególnych badaniach wynosiła od 11 do 46 pacjentów (odpowiednio badanie HPN-100-005 i HPN-100-006). W każdym badaniu udział wzięło średnio 21 pacjentów. Czas obserwacji w poszczególnych badaniach wynosił od 10 dni do 10 tygodni (odpowiednio badanie HPN-100-012 i HPN-100-003).

Dwa badania zrealizowane zostały wyłącznie w populacji dorosłych (HPN-100-006, HPN-100-003), a dwa pozostałe w populacji dzieci, w tym jedno kwalifikujące dzieci ≥ 6 lat (HPN-100-005) oraz jedno w populacji między 29 dniem a 6. rokiem życia (HPN-100-012).

We wszystkich badaniach komparatorem dla fenylomaślanu glicerolu (GPB) był fenylomaślan sodu (NaPBA). Wszyscy pacjenci przed przystąpieniem do badań przyjmowali fenylomaślan sodu w ustalonej, niezmiennej dawce przez co najmniej 5 dni w badaniu HPN-100-012, 1 tydzień w badaniach HPN-100-006 i HPN-100-005 oraz 2 tygodnie w badaniu HPN-100-003.

Badanie HPN-100-006 przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych (*ang. cross-over*), w którym czas leczenia wynosił po 2 tygodnie dla fenylomaślanu glicerolu i fenylomaślanu sodu. Pacjenci przyjmowali obie interwencje trzy razy dziennie w dawce równoważnej ilości fenylomaślanów przyjmowanych z fenylomaślanem sodu. Dawka NaPBA ustalana była indywidualnie podczas badania przesiewowego w oparciu o różne czynniki, w tym stopień niedoboru enzymu oraz dietę pacjenta. Maksymalna dawka wynosiła 600 mg/kg masy ciała na dobę u pacjentów o masie poniżej 20 kg oraz 13 g/m² na dobę u pacjentów o masie 20 kg lub więcej. Każdy gram NaPBA zawierał 0,88 g PBA. Z kolei każdy mililitr preparatu Ravicti® zawierał 1,1 g GPB i dostarczał 1,02 g PBA. Dawkę GPB przeliczano w następujący sposób: NaPBA (gramy) $\times 0,95/1,1$ = całkowita dzienna dawka GPB (mililitry). Średnia dawka GPB wynosiła 12,50 (SD=5,529) g dziennie. Maksymalna dzienna dawka GPB wynosiła 17,4 ml, co odpowiadało 20 g NaPBA dziennie. Każdy pacjent zobowiązany był do przestrzegania diety o niskiej zawartości białka i suplementów aminokwasowych przez cały okres trwania badania, zgodnie z wytycznymi badacza i/lub dietetyka.

W badaniach otwartych typu *switch-over*² wszyscy pacjenci przyjmowali w pierwszej kolejności fenylomaślan sodu. Dawka NaPBA ustalana była przez badacza indywidualnie dla każdego pacjenta. Średnia dawka NaPBA wynosiła od 5,28 g do 12,4 g/m² powierzchni ciała dziennie (odpowiednio w badaniach HPN-100-012 i HPN-100-005). Po 5 (HPN-100-012) lub 7 dniach (HPN-100-003, HPN-100-005) pacjenci przyjmowali GPB w dawce odpowiadającej równoważnikowi molowemu PBA dawki NaPBA. W badaniu HPN-100-003 w zależności od przyjmowanej dawki NaPBA pacjenci byli albo bezpośrednio włączani do leczenia GPB (NaPBA w dawce do 200 mg/kg) albo w stopniowych tygodniowych wzrostach dawki dziennie (≤ 50 mg/kg), przy jednoczesnym zmniejszaniu dawki NaPBA (NaPBA powyżej 200 mg/kg). Wszyscy pacjenci podczas trwania badania zachowywali zalecenia dotyczące ilości spożywanego białka w diecie. Dieta ustalona dla każdego pacjenta zależała od jego potrzeb rozwojowych, wieku oraz aktywności resztkowej enzymów.

²w badaniach typu *switch-over* wszyscy pacjenci otrzymują zarówno leczenie eksperymentalne, jak i kontrolne w określonej kolejności i o określonym czasie trwania tj. wszyscy pacjenci przyjmują najpierw jedną (tę samą) interwencję, a następnie kolejną

Tab. 5. Charakterystyka krótkoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
006	22 (USA, Kanada)*	46	28 dni**	Dorośli pacjenci z UCD, w tym z deficytem CPS, OTC i ASS leczeni NaPBA	GPB + NaPBA placebo (46)* Średnia dawka GPB wynosiła 12,50 (SD=5,529) g dziennie. Maksymalna dzienna dawka GPB wynosiła 17,4 ml, co odpowiadało 20 g NaPBA dziennie. GPB i GPB placebo przyjmowane były w postaci płynnej doustnie, przez gastrostomię lub rurkę nosowo-żołądkową***	NaPBA + GPB placebo (46)* Średnia dawka NaPBA wynosiła 12,33 (SD=5,582) g dziennie. Maksymalna dawka wynosiła 600 mg/kg na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 20 kg oraz 13 g/m ² na dobę u pacjentów o masie ciała 20 kg lub więcej. NaPBA i NaPBA placebo przyjmowane były doustnie w postaci tabletek lub proszku do przyjmowania doustnego, nosowo-żołądkowego lub za pomocą rurki***	2 (4,3%)	RCT, DB, cross-over (faza III)
003	2 (USA)*	13	10 tyg.*	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z UCD leczeni NaPBA	Przyjmowanie NaPBA 3 razy dziennie przez 7 dni, następnie przez kolejne 7 dni przyjmowanie GPB (13) Średnia dawka NaPBA wyniosła 191 (SD=44,6) mg/kg/dobę, co odpowiadało 7,54 (SD=1,65) g/m ² (zakres: 4,47-9,10 g/m ² , dwóch pacjentów przyjmowało 20 g dziennie). Po 7 dniach w zależności od przyjmowanej dawki NaPBA pacjenci byli albo bezpośrednio włączani do przyjmowania GPB (NaPBA w dawce do 200 mg/kg) albo w stopniowych tygodniowych wzrostach dawki dziennie ≤50 mg/kg, przy jednoczesnym zmniejszaniu dawki NaPBA (NaPBA powyżej 200 mg/kg). Następnie, po co najmniej 7 dniach przyjmowania wyłącznie GPB pacjenci ponownie otrzymywali NaPBA.***		3 (23,1%)	nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne typu switch-over (faza II)
005	8 (USA, Kanada)*	11	2 tyg.	Dzieci ≥ 6 r.ż. z UCD leczone NaPBA	Przyjmowanie NaPBA 3 razy dziennie przez co najmniej 7 dni, następnie przez kolejne 7 dni przyjmowanie GPB (11) Dawka NaPBA ustalana była przez badacza indywidualnie dla każdego pacjenta. Średnia dawka NaPBA wyniosła dziennie 12,4		0 (0,0%)	nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
					(SD=4,4) g (co odpowiadało średnio 322 mg/kg dziennie lub 10,2 g/m ²), a równoważna do PBA dawka GPB średnio 10,8 mL (co odpowiadało średniej dziennej dawce 0,284 ml/kg lub 313 mg/kg). Dawka GPB odpowiadała równoważnikowi molowemu PBA dawki NaPBA. Każdy pacjent otrzymywał tę samą ilość PBA podczas leczenia obiema interwencjami.***			typu <i>switch-over</i> (faza II)
012	8 (USA)*	15	10 dni [^]	Dzieci ≥29 dni i ≤6 lat z UCD, leczone NaPBA	Przyjmowanie NaPBA 3 lub 4 razy dziennie przez 5 dni, następnie przyjmowanie 3 lub 4 razy dziennie GPB w dawce odpowiadającej tej samej ilości PBA*** Średnia dawka NaPBA wyniosła 5,28 g (SD=2,45) (zakres: 0,8-9,0)		0 (0,0%)	nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne typu <i>switch-over</i> (faza II)
<p>*dane uzupełnione na podstawie clinicaltrials.gov **zmiana interwencji po 14 dniach (<i>cross-over</i>) ***dane uzupełnione na podstawie przeglądu CADTH 2017 [^]wyniki zbierano w 1. dniu (pacjenci przyjmujący NaPBA przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) oraz 10. dniu badania (pacjenci przyjmujący GPB przez 10 dni)</p>								

Tab. 6. Charakterystyka krótkoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Randomizowane badanie kliniczne						
006	IIA	Nie opisane	Tak	<i>non-inferiority</i>	ITT	Horizon Pharma
Krótkoterminowe badania kliniczne bez randomizacji						
003	IIC	Opisane	Nie	<i>non-inferiority</i>	ITT	Horizon Pharma
005	IIC	Opisane	Nie	<i>non-inferiority superiority (dla populacji per-protocol)</i>	ITT** <i>per protocol***</i>	Horizon Pharma
012	IIC	Opisane	Nie	<i>non-inferiority</i>	ITT**	Horizon Pharma
<p>*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)</p> <p>**pacjenci, którzy przyjmowali jakąkolwiek dawkę obu analizowanych interwencji</p> <p>***pacjenci z populacji ITT, którzy: a) wykazywali $\geq 80\%$ zgodności z analizowanym lekiem podczas hospitalizacji (7. i 14. dzień), b) nie przyjmowali benzoesu sodu w ciągu 48 godzin przed 7. i 14. dniem, c) wykazywali różnicę pod względem spożycia białka 7. i 14. dnia badania o $\leq 50\%$ oraz d) mieli wymierną wartość AUC dla amoniaku 7. i 14. dnia.</p>						

4.2.1.1.2 Badania długoterminowe ≤2 lat

Do przeglądu systematycznego badań długoterminowych trwających ≤2 lat włączono 4 jednoramiennie badania kliniczne fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE). Większość odnalezionych badań stanowiło badania nieopublikowane (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE). Badanie HPN-100-009 opisane zostało częściowo w trzech publikacjach: Longo 2021 (populacja dzieci <2 miesięcy życia) Berry 2017 oraz Berry 2018

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 7 i

Tab. 8.

Trzy spośród czterech odnalezionych długoterminowych badań jednoramiennych ≤ 2 lat stanowiły częściowo badania kontynuacyjne. Do badań HPN-100-005 SE, HPN-100-007 oraz HPN-100-012 SE kwalifikowano między innymi pacjentów, którzy ukończyli odpowiednio badanie HPN-100-006, HPN-100-005 lub HPN-100-012, a także nowych pacjentów, z czego tylko w badaniu HPN-100-007 zmieniono kryteria włączenia poprzez zniesienie ograniczenia wiekowego.

Wszystkie włączone badania były wieloośrodkowe, 1 badanie przeprowadzono w USA (HPN-100-012), a pozostałe miały charakter międzynarodowy. Badania obejmowały łącznie 127 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.

Większość badań zrealizowana została w populacji dzieci (HPN-100-005 SE, HPN-100-009, HPN-100-012 SE). Najmłodszą populację stanowili pacjenci poniżej 2. roku życia (HPN-100-009). W badaniu kontynuacyjnym HPN-100-007 nie ograniczono się do konkretnego wieku populacji.

Wielkość populacji w poszczególnych badaniach wynosiła od 17 do 60 pacjentów (odpowiednio badanie HPN-100-005 SE i HPN-100-007). W każdym badaniu udział wzięło średnio 31 pacjentów. Populację największego badania stanowili pacjenci, którzy między innymi ukończyli randomizowane badanie kliniczne HPN-100-006.

Czas obserwacji w poszczególnych badaniach wynosił od 12 do 24 miesięcy. W większości badań było to 12 miesięcy (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE). Badanie HPN-100-009 trwało 24 miesiące.

Wszyscy pacjenci kontynuujący leczenie z badań poprzedzających przyjmowali zwykle tę samą, niezmienną dawkę fenylomaślanu glicerolu. Dawkę dostosowywano, gdy badacz uznał to za wskazane. Maksymalna dzienna dawka fenylomaślanu glicerolu wynosiła 17,4 ml w badaniach HPN-100-005 SE i HPN-100-007.

Tab. 7. Charakterystyka długoterminowych ≤2 lat badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
005 SE (kont. 005)	8 (USA, Kanada)	17	12 miesięcy	Dzieci ≥ 6 r.ż. z UCD, w tym 11 które ukończyły badanie 005	GPB w niezmiennej dawce tj. w badaniu 005 (17) Maksymalna dzienna dawka GPB wynosiła 17,4 ml, co odpowiadało 20 g NaPBA dziennie*	-	0 (0,0%)	badanie jednoramienne (faza III)
007 (kont. 006)	22 (USA, Kanada)	60	12 miesięcy	40 dorosłych pacjentów z UCD, którzy ukończyli badanie 006 oraz 20 innych pacjentów (w tym 11 dorosłych i 9 dzieci)	GPB w niezmiennej dawce tj. w badaniu 006 (60) Maksymalna dzienna dawka GPB wynosiła 17,4 ml, co odpowiadało 20 g NaPBA dziennie*	-	7 (11,7%)	badanie jednoramienne (faza III)
009	17 (USA, Kanada)	27	24 miesiące	Dzieci <2 roku życia z UCD	GPB 3-6 razy dziennie w dawce zależnej od przyjmowania posiłków i uznania badacza	-	10 (38,5%)	badanie jednoramienne (faza IV)
012 SE (kont. 012)	8 (USA)	23	12 miesięcy	Dzieci ≥29 dni i ≤6 lat z UCD, w tym 15 które ukończyły badanie 012	GPB w dawce takiej jak w badaniu 012 (23)	-	2 (8,7%)	badanie jednoramienne (faza III)

*dane uzupełnione na podstawie przeglądu CADTH 2017

Tab. 8. Charakterystyka długoterminowych ≤ 2 lat badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
005 SE (kont. 005)	IID	Opisane	Tak	Badanie niekontrolowane	ITT	Horizon Pharma
007 (kont. 006)	IID	Nie opisane	Tak	Badanie niekontrolowane	<i>per protocol</i>	Horizon Pharma
009	IID	Opisane	b.d.	Badanie niekontrolowane	<i>per protocol</i>	Horizon Pharma
012 SE (kont. 012)	IID	Opisane	Tak	Badanie niekontrolowane	<i>per protocol</i>	Horizon Pharma

*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

4.2.1.1.3 Badanie długoterminowe >5 lat

Do przeglądu systematycznego badań długoterminowych uwzględniających ponad 5-letni okres obserwacji włączono 1 jednoramienne badanie kliniczne fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego (HPN-100-011), będące kontynuacją leczenia pacjentów z większości badań długoterminowych trwających ≤ 2 lat: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE. Schemat powiązania wyżej wymienionych badań przedstawiono na Ryc. 2. Badanie HPN-100-011 opisane zostało w publikacji Diaz 2019.

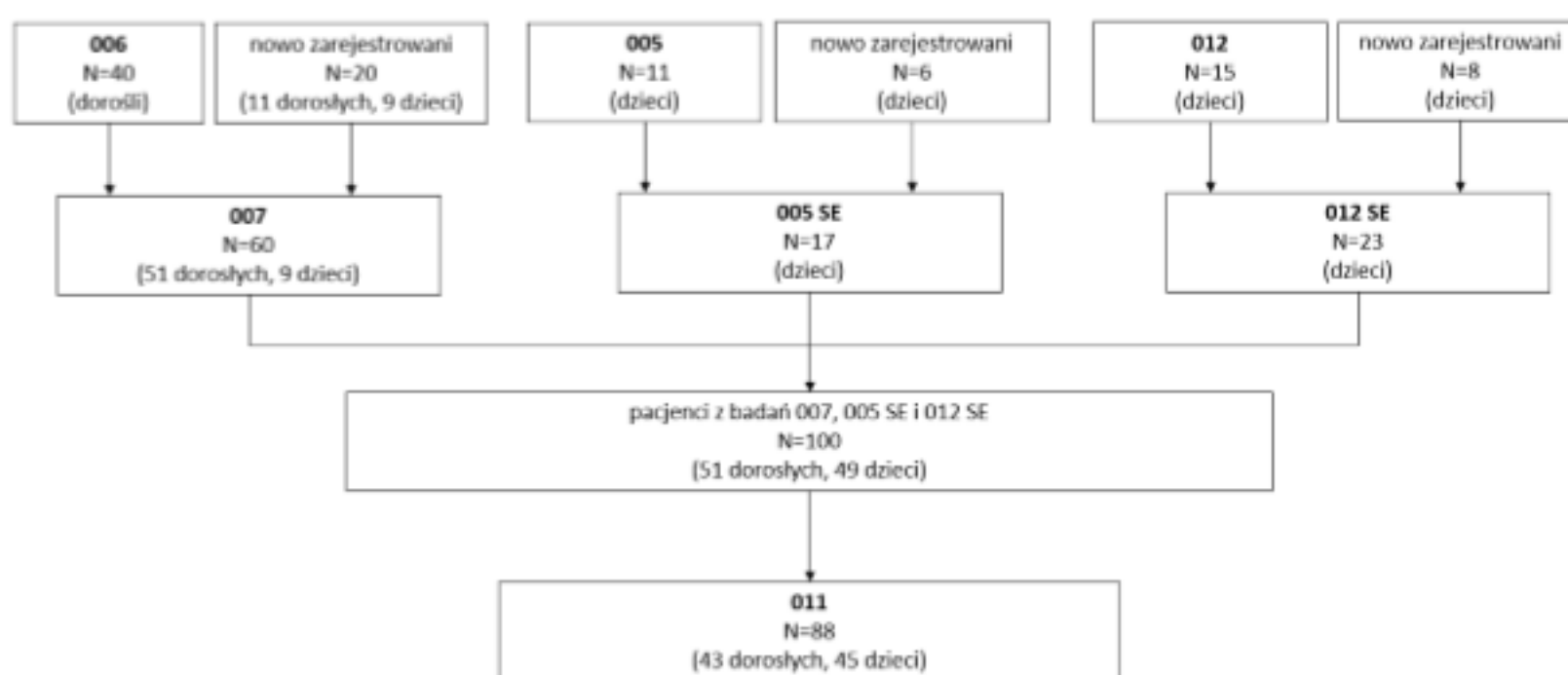
Charakterystykę badania HPN-100-011 włączonego do przeglądu przedstawiono w Tab. 9 i Tab. 10.

Badanie HPN-100-011 było wielośrodkowe, a także miało charakter międzynarodowy. Badanie obejmowało łącznie 88 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, bez ograniczeń do konkretnego wieku populacji.

Czas obserwacji badania, będący kontynuacją trzech innych badań kontynuacyjnych, wynosił 70,3 miesiący. Jednak, uwzględniając czas uczestniczenia każdego pacjenta w badaniu, średni czas obserwacji wyniósł 1,75 lat, a mediana 1,85 lat (zakres od 0 do 5,86 lat, dwóch pacjentów utracono z obserwacji więc nie uznano ich udziału w badaniu).

Wszyscy pacjenci kontynuujący leczenie z badań poprzedzających przyjmowali zwykle tę samą, niezmienną dawkę fenylomaślanu glicerolu. Dawkę dostosowywano, gdy badacz uznał to za stosowne. Średnia dzienna początkowa dawka w badaniu HPN-100-011 równa była 8,21 g/m².

Ryc. 2. Powiązanie odnalezionych badań klinicznych fenylomaślanu glicerolu (HPN-100-006, HPN-100-007, HPN-100-005, HPN-100-005 SE, HPN-100-012, HPN-100-012 SE, HPN-100-011).



Tab. 9. Charakterystyka długoterminowych >5 lat badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
011 (kont. 007, 005 SE, 012 SE)	18 (USA, Kanada)	88	70,3 miesiące*	Pacjenci z UCD, którzy ukończyli 12-miesięczne leczenie w fazach przedłużonych badań: HPN-100-005, HPN-100-006 i HPN-100-012 (45 dzieci, 43 dorosłych)	GPB w początkowej dawce takiej jak w poprzedzających badaniach zakończonych, dawkę dostosowywano, gdy badacz uznał to za stosowne. Średnia dzienna dawka GPB na początku badania wynosiła 8,21 (SD=3,18) g/m ²	-	6 (6,8%)*	badanie jednoramienne (faza IV)
*maksymalny czas trwania badania, średni czas leczenia wynosił 1,75 (SD=1,22), mediana wynosiła 1,85 lat (zakres: 0-5,86 lat, dwóch pacjentów utracono z obserwacji po podpisaniu świadomej zgody na uczestnictwo w badaniu)								

Tab. 10. Charakterystyka długoterminowego >5 lat badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
011 (kont. 007, 005 SE, 012 SE)	IID	Opisane	Tak	Badanie niekontrolowane	<i>per protocol</i>	Horizon Pharma
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)						

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

4.2.1.2.1 Badania krótkoterminowe

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego fenylomaślanu glicerolu HPN-100-006 przedstawione zostały w Tab. 11 i Tab. 12. Badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

W przypadku badań otwartych bez randomizacji typu *switch-over* (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012) nie dokonano oceny ich jakości ze względu na brak zidentyfikowanej właściwej do tego celu skali. Nie przeprowadzono oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook, ponieważ badania te, jak wspomniano wyżej, nie były badaniami randomizowanymi. Nie dokonano również oceny jakości badań za pomocą kwestionariusza NOS, ze względu na to, iż badania te nie stanowiły kohorty (od 11 do 15 pacjentów w poszczególnych badaniach), nie były też badaniami kliniczno-kontrolnymi - pacjenci przyjmujący początkowo fenylomaślan sodu, a następnie fenylomaślan glicerolu stanowili tę samą populację. Niemniej jednak w każdym z tych badań jasno sprecyzowano ich cel, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów, punkty końcowe, w jasny sposób zaprezentowano także wyniki badań. We wszystkich badaniach opisano również metody statystyczne. Dwa spośród trzech badań ukończyli wszyscy pacjenci (HPN-100-005 i HPN-100-012). Część pacjentów z badania HPN-100-003 (23,1%) nie ukończyła badania ze względu na naruszenie protokołu lub wycofanie zgody (łącznie 3 pacjentów).

Tab. 11. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego (HPN-100-006) włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
006	Pacjenci byli randomizowani zgodnie z wygenerowanym komputerowo centralnym schematem randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepione. Zastosowano randomizację z wykorzystaniem wygenerowanego komputerowo centralnego schematu randomizacji, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Badanie podwójnie zaślepione. Zarówno badacze, personel badawczy, w tym farmaceuta byli zaślepieni przez cały okres trwania badania. Obie interwencje podawane były pacjentom w tych samych dawkach.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.*	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
*informacje uzupełnione na podstawie clinicaltrials.gov							

Tab. 12. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego (HPN-100-006) włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
006	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie

4.2.1.2.2 Badania długoterminowe ≤2 lat

Ocenę wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych ≤2 lat włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury zaproponowanej przez NICE (skala NICE).

Według skali NICE maksymalny wynik, jaki oceniane badanie może uzyskać to osiem punktów. Punkty przyznawane są za każdą twierdzącą odpowiedź na pytanie dotyczące ocenianego zagadnienia. Stosując skalę NICE ocenia się takie obszary badania jak:

- lokalizacja badania,
- hipoteza badania,
- kryteria włączenia oraz wykluczenia,
- punkty końcowe badania,
- sposób gromadzenia danych,
- sposób rekrutacji uczestników,
- wyniki badania,
- analiza w podgrupach.

W Tab. 13 ocenie poddano włączone do analizy badania jednoramienne z okresem obserwacji ≤2 lat: HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009 oraz HPN-100-012 SE. Wszystkie badania uzyskały siedem na osiem możliwych punktów do zdobycia. Jeden punkt został odjęty w większości za to, że w opisie badań brakowało przedstawienia wyników w podgrupach pacjentów, co mogło być spowodowane małą liczebnością populacji biorącej udział w danym badaniu. W badaniu HPN-100-009 zabrakło stwierdzenia, iż w opisie badania pacjenci byli włączani kolejno.

Tab. 13. Ocena jakości długoterminowych ≤2 lat badań jednoramiennych włączonych do przeglądu wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Ocena			
	005 SE	007	009	012 SE
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak	Tak	Tak	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak*	Tak*	Nie	Tak*
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie**	Nie	Tak	Nie**
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8	7/8	7/8	7/8
*w większości pacjenci kontynuowali leczenie				
**spowodowane małą liczebnością populacji w badaniu				

4.2.1.2.3 Badania długoterminowe >5 lat

Ocenę wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury zaproponowanej przez NICE (skala NICE).

Według skali NICE maksymalny wynik, jaki oceniane badanie może uzyskać to osiem punktów. Punkty przyznawane są za każdą twierdzącą odpowiedź na pytanie dotyczące ocenianego zagadnienia. Stosując skalę NICE ocenia się takie obszary badania jak:

- lokalizacja badania,
- hipoteza badania,
- kryteria włączenia oraz wykluczenia,
- punkty końcowe badania,
- sposób gromadzenia danych,
- sposób rekrutacji uczestników,
- wyniki badania,
- analiza w podgrupach.

W Tab. 13 ocenie poddano włączone do analizy badanie jednoramienne z okresem obserwacji powyżej 5 lat: HPN-100-011. Badanie to uzyskało maksymalną liczbę punktów.

Tab. 14. Ocena jakości długoterminowych >5 lat badań jednoramiennych włączonych do przeglądu wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Ocena 011
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak*
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	8/8
*w większości pacjenci kontynuowali leczenie	
**spowodowane małą liczebnością populacji w badaniu	

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

4.2.1.3.1 Badania krótkoterminowe

Do wszystkich krótkoterminowych badań fenylomaślanu glicerolu kwalifikowano pacjentów z zaburzeniem cyklu mocznikowego. Do randomizowanego badania klinicznego HPN-100-006 włączano pacjentów ze zdiagnozowanym zaburzeniem cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC) lub syntetazy argininobursztynianowej (ASS). W przypadku pozostałych badań nie ograniczono się do konkretnych deficytów enzymów. Jednakże w badaniu HPN-100-012 zastrzeżono, iż nie może to być niedobór syntetazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS).

Do badań HPN-100-006 oraz HPN-100-003 kwalifikowano wyłącznie dorosłych pacjentów (≥ 18 r.ż.). Pozostałe dwa badania przeprowadzone zostały w populacji dzieci - do badania HPN-100-005 kwalifikowano pacjentów w wieku od 6 do 17 lat, z kolei do badania HPN-100-012 włączano pacjentów w wieku od 29 dni do 6. roku życia.

We wszystkich badaniach kryterium włączenia było przyjmowanie fenylomaślanu sodu w stałej dawce przez co najmniej 5 dni w badaniu HPN-100-012, 7 dni w badaniach HPN-100-006 i HPN-100-005 oraz przez co najmniej 14 dni w badaniu HPN-100-003.

Do kryteriów wykluczenia pacjentów ze wszystkich badań należały: aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakiegokolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, nieprawidłowości kliniczne, laboratoryjne lub schorzenia, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3, przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy oraz w większości badań przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probonecyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badań krótkoterminowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych krótkoterminowych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
006	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat, - zdiagnozowany deficyt enzymu cyklu mocznikowego potwierdzony testami enzymatycznymi lub genetycznymi, - przyjmowanie leczenia NaBPA przez co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badania, - negatywny wynik testu ciążowego 	<ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie analizowanego leku w ciągu 30 dni od rozpoczęcia przyjmowania NaPBA, - aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakiegokolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3. u pacjentów stabilnych klinicznie, - przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probonecyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian) w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> - wydłużenie odstępu QT (QTc) (>450 ms dla mężczyzn lub >460 msec dla kobiet), - inne ciężkie przewlekłe schorzenia, - nadwrażliwość na PAA, PBA lub benzoesan, - poziom kreatyniny równy lub większy niż 1,5x ULN, - przeszczep wątroby
003	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat, - zdiagnozowany deficyt enzymu cyklu mocznikowego potwierdzony testami enzymatycznymi lub genetycznymi, - przyjmowanie leczenia NaBPA przez co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badania, - negatywny wynik testu ciążowego 	<ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie analizowanego leku w ciągu 30 dni od rozpoczęcia przyjmowania NaPBA, - aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakiegokolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3. u pacjentów stabilnych klinicznie, - przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probonocyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian) w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania, - wydłużenie odstępu QT (QTc) (>450 ms dla mężczyzn lub >460 msec dla kobiet), - inne ciężkie przewlekłe schorzenia, - nadwrażliwość na PAA, PBA lub benzoesan, - poziom kreatyniny równy lub większy niż 1,5x ULN, - przeszczep wątroby
005	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 6-17 lat, - zdiagnozowane zaburzenie cyklu mocznikowego (deficyt enzymu lub transportera) potwierdzone testem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, - przyjmowanie niezmiennej dawki NaPBA przez co najmniej 1 tydz. przed przystąpieniem do badania (pacjenci którzy nie przyjmowali NaBPA mogą również zostać włączeni do badania przyjmując NaBPA tak długo aż do otrzymania niezmiennej dawki NaPBA przez co najmniej 1 tydz. przed rozpoczęciem badania), - negatywny wynik testu ciążowego 	<ul style="list-style-type: none"> - poziom amoniaku ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ lub objawy wskazujące na hiperamonemię, - co najmniej 4 przełomy hiperamonemiczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - przyjmowanie analizowanego leku w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania, - aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakiegokolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, - nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3, zdefiniowanego jako poziomy 5-20 razy wyższe od normy (ULN) (ALT/SGPT, AST/SGOT lub GGT), - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probonocyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian) w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania, - wydłużenie odstępu QTc lub odstępu QTc >450 ms, - nadwrażliwość na fenyllooctany lub fenylomaślany, - przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowo-komórkowy, - przyjmowanie leczenia benzoesanem sodu lub kwasem kargluminowym, - karmienie piersią
012	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku od 29 dnia do 6 roku życia, 	<ul style="list-style-type: none"> - poziom amoniaku ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ lub objawy wskazujące na hiperamonemię,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> - podejrzewane lub zdiagnozowane zaburzenie cyklu mocznikowego każdego podtypu, z wyjątkiem niedoboru syntetazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS), - przyjmowanie stałej dawki NaPBA przez co najmniej 5 dni przed rozpoczęciem badania, - nie przyjmowanie benzoesu sodu przed co najmniej 5 dni przed rozpoczęciem badania, - brak choroby współistniejącej, która w ocenie badacza uniemożliwiłaby bezpieczny udział w badaniu, - brak przeszczepu wątroby, w tym przeszczepu wątrobowokomórkowego 	<ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie analizowanego leku w ciągu ostatnich 30 dni, - aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakiegokolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, - nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3, zdefiniowanego jako poziomy 5-20 razy wyższe od normy (ULN) (aminotransferaza alani-nowa, aminotransferaza asparaginianowa lub transpeptydaza gamma-glutamylowa), - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - nadwrażliwość na PAA lub PBA, - przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy, - przyjmowanie leczenia kwasem kargluminowym
*dane uzupełniono na podstawie informacji z clicaltrials.gov		

4.2.1.3.2 Badania długoterminowe ≤2 lat

Do wszystkich badań długoterminowych fenylomaślanu glicerolu (≤2 lat) kwalifikowano pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. W badaniach nie ograniczono się do konkretnych deficytów enzymów. Jednakże w badaniach HPN-100-012 SE oraz HPN-100-009 zastrzeżono, iż nie może to być niedobór syntetazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS).

Większość odnalezionych długoterminowych badań fenylomaślanu glicerolu stanowiły badania kontynuacyjne: HPN-100-007, HPN-100-005 SE oraz HPN-100-012 SE. Do badań HPN-100-007, HPN-100-005 SE, HPN-100-012 SE kwalifikowano między innymi pacjentów, którzy ukończyli odpowiednio badanie HPN-100-006, HPN-100-005, HPN-100-012, a także nowych pacjentów, z czego tylko w badaniu HPN-100-007 zmieniono kryteria włączenia poprzez zniesienie ograniczenia wiekowego.

Większość badań obejmowała populację ≤18 roku życia, a do badania HPN-100-007 kwalifikowano zarówno dorosłych jak i dzieci. Kryterium włączenia do badania kontynuacyjnego HPN-100-007 było ukończenie randomizowanego badania klinicznego HPN-100-006 lub spełnienie jego kryteriów włączenia, jednak nie ograniczono się do konkretnego wieku populacji. Do badania HPN-100-005 SE, stanowiącego kontynuację HPN-100-005, kwalifikowano pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. Do badania 012 SE, będącego kontynuacją HPN-100-12, włączano pacjentów w wieku od 29 dni do 6. roku życia. Z kolei badanie HPN-100-009 dotyczyło wyłącznie pacjentów <2 lat.

Do najczęstszych kryteriów wykluczenia pacjentów z badań należały: poziom amoniaku ≥100 μmol/L lub objawy wskazujące na hiperamonemię, aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakiegokolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, nieprawidłowości kliniczne, laboratoryjne lub schorzenia, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3 oraz przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badań długoterminowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych długoterminowych ≤2 lat badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
005 SE	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 6-17 lat, - zdiagnozowane zaburzenie cyklu mocznikowego (deficyt enzymu lub transportera) potwierdzone testem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, - przyjmowanie niezmiennej dawki NaPBA przez co najmniej 1 tydzień przed przystąpieniem do badania (pacjenci którzy nie przyjmowali NaPBA mogą również zostać włączeni do badania przyjmując NaPBA tak długo aż do otrzymania niezmiennej dawki NaPBA przez co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem badania), - negatywny wynik testu ciążowego 	<ul style="list-style-type: none"> - poziom amoniaku ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ lub objawy wskazujące na hiperamonemię, - co najmniej 4 przełomy hiperamonemiczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - przyjmowanie analizowanego leku w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania, - aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakikolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, - nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3, zdefiniowanego jako poziomy 5-20 razy wyższe od normy (ULN) (ALT/SGPT, AST/SGOT lub GGT), - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probonecyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian) w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania, - wydłużenie odstępu QTc lub odstępu QTc >450 ms, - nadwrażliwość na fenyllooctany lub fenylomaślany, - przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowo-komórkowy, - przyjmowanie leczenia benzoesanem sodu lub kwasem kargluminowym, - karmienie piersią
007	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy ukończyli badanie HPN-100-006 lub nie spełnili kryteriów włączenia do badania HPN-100-006 (np. pacjenci w wieku 6-17 lat, pacjenci z innymi deficytami enzymów w UCD lub osoby dorosłe, które nie przyjmowały NaPBA przez ostatnie 6 miesięcy itp.), - zdiagnozowane zaburzenie cyklu mocznikowego (deficyt enzymu lub transportera) potwierdzone testem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, - negatywny wynik testu ciążowego 	<ul style="list-style-type: none"> - poziom amoniaku ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ lub objawy wskazujące na hiperamonemię, - co najmniej 4 przełomy hiperamonemiczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakikolwiek inny stan współistniejący (oprócz UCD), który mógłby zwiększać poziom amoniaku, - nieprawidłowości kliniczne, laboratoryjne lub schorzenia, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probonecyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian) w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania, - skorygowane wydłużenie odstępu QT (QTc), odstępu QTc >450 ms lub wydłużenie ≥ 60 msec w czasie podczas ostatniego badania HPN-100 (jeśli dotyczy), - nadwrażliwość na fenyllooctany lub fenylomaślany, - przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowo-komórkowy, - karmienie piersią
009	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku do 2 roku życia, - podejrzewanego lub zdiagnozowanego zaburzenie cyklu mocznikowego każdego podtypu, z wyjątkiem nieodboru syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS) 	<ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie analizowanego leku w ciągu ostatnich 30 dni, - niekontrolowana infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakikolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3, zdefiniowanego jako poziomy 5-20 razy wyższe od normy (ULN) (aminotransferaza alani-nowa, aminotransferaza asparaginianowa lub transpeptydaza gamma-glutamyłowa), - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - nadwrażliwość na fenyllooctany lub fenylomaśłany, - przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowo-komórkowy, - hemodializa w momencie rozpoczęcia przyjmowa-nia fenylomaślanu glicerolu, - leczenie UCD fenylomaślanem glicerolu, - przyjmowanie kwasu kargluminowego
012 SE	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku od 29 dnia do 6. roku życia, - podejrzewane lub zdiagnozowane za-burzenie cyklu mocznikowego każdego podtypu, z wyjątkiem niedoboru synte-tazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS), - przyjmowanie stałej dawki NaPBA przez co najmniej 5 dni przed rozpoczęciem badania, - nie przyjmowanie benzoesu sodu przed co najmniej 5 dni przed rozpoczęciem badania, - brak choroby współistniejącej, która w ocenie badacza uniemożliwiłaby bez-pieczny udział w badaniu, - brak przeszczepu wątroby, w tym prze-szczepu wątrobowokomórkowego 	<ul style="list-style-type: none"> - poziom amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ lub objawy wskazu-jące na hiperamonemię, - przyjmowanie analizowanego leku w ciągu ostat-nich 30 dni, - aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub ja-kikolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, - nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stop-nia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjąt-kiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3, zdefiniowanego jako poziomy 5-20 razy wyższe od normy (ULN) (aminotransferaza alani-nowa, aminotransferaza asparaginianowa lub transpeptydaza gamma-glutamyłowa), - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie ba-dacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - nadwrażliwość na PAA lub PBA, - przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowo-komórkowy, - przyjmowanie leczenia kwasem kargluminowym

*dane uzupełniono na podstawie informacji z clinicaltrials.gov

4.2.1.3.3 Badanie długoterminowe >5 lat

Do badania długoterminowego HPN-100-011 kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli badanie HPN-100-007, HPN-100-005 SE lub HPN-100-012 SE. Kryteriami wykluczenia pacjentów z badania były: nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, nadwrażliwość na fenyllooctany lub fenylomaśłany, przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy, ciąża lub karmienie piersią.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania długoterminowego HPN-100-011 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Kryteria włączenia i wykluczenia z długoterminowych >5 lat badań pierwotnych włączonych do analizy.*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
011	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy ukończyli badania HPN-100-005 SE, HPN-100-007 lub HPN-100-012SE, - negatywny wynik testu ciążowego 	<ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - nadwrażliwość na fenyllooctany lub fenylomaśłany, - przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy, - ciąża lub karmienie piersią
*dane uzupełniono na podstawie informacji z clinicaltrials.gov		

4.2.1.4 Opis populacji

4.2.1.4.1 Badania krótkoterminowe

Do krótkoterminowych badań fenylomaślanu glicerolu kwalifikowano pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), w tym z niedoborem karbamoiltransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS I), arginazy (ARG), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia [HHH]). W większości poszczególnych badań pierwotnych największą grupę stanowili pacjenci z niedoborem OTC. Wyjątek stanowiło badanie HPN-100-012, w którym większość (53,3%) stanowili pacjenci z niedoborem ASL. W żadnym z badań nie ograniczono się jednak do populacji z jednym podtypem zaburzenia cyklu mocznikowego. Odsetek pacjentów z danym podtypem UCD w analizowanych badaniach przedstawiono na Ryc. 3.

Średni wiek populacji zakwalifikowanych do poszczególnych badań mieścił się w zakresie od 2,87-38,2 lat (odpowiednio badanie HPN-100-012 i HPN-100-003). Dwa badania przeprowadzone zostały wyłącznie w populacji dorosłych ≥ 18 r.ż. (HPN-100-006 oraz HPN-100-003). Pozostałe dwa badania obejmowały dzieci i/lub młodzież do 18. roku życia, w tym jedno dotyczyło wyłącznie pacjentów <6 lat (HPN-100-012).

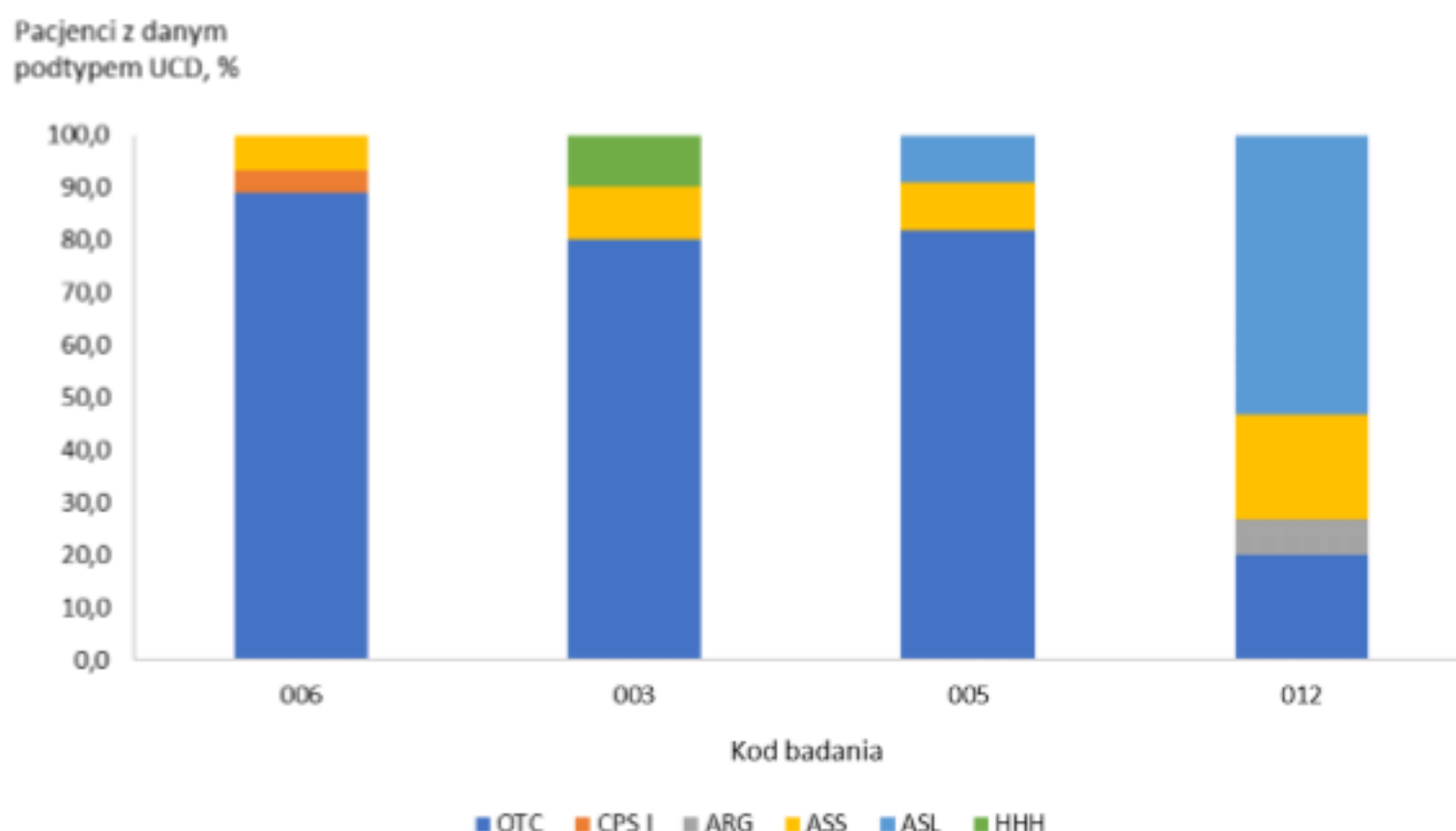
Wiek pacjentów w momencie rozpoznania zaburzenia cyklu mocznikowego był różny w poszczególnych grupach badanych. U większości pacjentów z badań HPN-100-005 i HPN-100-012 wiek w czasie diagnozy choroby wynosił ≤ 2 lat, z kolei w badaniach obejmujących wyłącznie dorosłych pacjentów większość zdiagnozowana została powyżej 2. roku życia.

Rozkład płci w populacji był zróżnicowany w poszczególnych grupach badanych. W 3 spośród 4 badań krótkoterminowych większość stanowiła płeć żeńska - od 60,0% do 90,9%. W przypadku badania HPN-100-012 odnotowano nieznaczną przewagę mężczyzn - 53,3%. We wszystkich badaniach większość populacji stanowili pacjenci rasy białej - od 60,0% do 81,7%.

Szczegółową charakterystykę populacji w badaniach krótkoterminowych zawiera Tab. 18.

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań krótkoterminowych wraz z podziałem na główne przyczyny przedstawiono w Tab. 19.

Ryc. 3. Odsetek pacjentów z danym podtypem UCD w krótkoterminowych badaniach fenylomaślanu glicerolu.



Tab. 18. Porównanie charakterystyki pacjentów z krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do opracowania.

Cecha	006 (N=45*)	003 (N=10**)	005 (N=11)	012 (N=15)
	NaPBA/GPB	NaPBA→GPB	NaPBA→GPB	NaPBA→GPB
Wiek, lata (SD)	32,73 (13,5)	38,2 (17,9)	10,18 (3,9)	2,87 (1,9)
Płeć męska, n(%)	14 (31,1)	4 (40,0)	1 (9,1)	8 (53,3)
Rasa biała, n(%)***	35 (77,8)	6 (60,0)	9 (81,8)	12 (80,0)
Podtyp UCD, n (%)				
OTC	40 (88,9)	8 (80,0)	9 (81,8)	3 (20,0)
CPS I	2 (4,4)	-	-	-
ARG	-	-	-	1 (6,7)
ASS	3 (6,7)	1 (10,0)	1 (9,1)	3 (20,0)
ASL	-	-	1 (9,1)	8 (53,3)
HHH	-	1 (10,0)	-	-
Wiek w momencie diagnozy, n(%)				
≤2 lat	10 (22,2)	3 (30,0)	6 (54,5)	15 (100,0)
>2 lat	35 (77,7)	7 (70,0)	5 (45,5)	0 (0,0)
Leczenie NaPBA, m-ce (SD)	128,57 (97,4)	108,48 (b.d.)	74,68 (48,2)	19,3 (17,2)
Dawka NaPBA przed badaniem, g/dzień (SD)	14,54 (6,8)	190,79 (44,6)^	12,41 (4,3)	5,28 (2,5)
HACs w ciągu ostatnich 12 miesięcy				
liczba HACs	18	b.d.	7	b.d.
pacjenci z ≥1 HACs, n(%)	9 (20,0)	b.d.	4 (36,4)	b.d.
* pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku				
** pacjenci, którzy ukończyli badanie				
*** dane uzupełnione na podstawie przeglądu CADTH 2017				
^ dane uzupełnione na podstawie clinicaltrials.gov				

Tab. 19. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w krótkoterminowych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	006 (N=46)	003 (N=13)	005 (N=11)	012 (N=15)
Przerwanie leczenia, n (%)	2 (4,3%)	3 (23,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)				
Działania niepożądane	1 (2,2%)		-	-
Naruszenie protokołu badania	-	2 (15,4%)	-	-
Wycofanie zgody	1 (2,2%)*	1 (7,7%)	-	-
*dane uzupełnione na podstawie clinicaltrials.gov				

4.2.1.4.2 Badania długoterminowe ≤2 lat

Do długoterminowych badań fenylomaślanu glicerolu (≤2 lat) kwalifikowano pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), w tym z niedoborem karbamoiltransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS I), arginazy (ARG), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia [HHH]).

Średni wiek populacji zakwalifikowanych do poszczególnych badań mieścił się w zakresie od 0,36-28,8 lat (odpowiednio badanie HPN-100-009 i HPN-100-007). Większość badań długoterminowych ≤2 lat obejmowało dzieci i/lub młodzież do 18. roku życia (HPN-100-005 SE, HPN-100-012 SE, HPN-100-009), w tym jedno dotyczyło wyłącznie pacjentów <2 lat (HPN-100-009). Do badania będącego kontynuacją badania randomizowanego HPN-100-006 dołączono grupę dzieci, które stanowiły 15% populacji (badanie HPN-100-007).

Wiek pacjentów w momencie rozpoznania zaburzenia cyklu mocznikowego był różny w poszczególnych grupach badanych. Wszyscy pacjenci z badania HPN-100-009 zostali zdiagnozowani w wieku ≤2 lat.

Rozkład płci w populacji był zróżnicowany w poszczególnych grupach badanych. W 3 spośród 4 badań długoterminowych ≤2 lat większość stanowiła płeć żeńska - od 52,2% do 82,4%. W przypadku badania HPN-100-009 odnotowano nieznaczną przewagę mężczyzn - 53,8%.

Szczegółową charakterystykę populacji w badaniach długoterminowych ≤2 lat zawiera Tab. 20.

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań długoterminowych ≤2 lat wraz z podziałem na główne przyczyny przedstawiono odpowiednio w Tab. 21.

Tab. 20. Porównanie charakterystyki pacjentów z długoterminowych badań klinicznych ≤2 lat włączonych do opracowania.

Cecha	005 SE* (N=17)	007* (N=60)	009 (N=26)	012 SE* (N=23)
	GPB	GPB	GPB	GPB
Wiek, lata (SD)	10 (3,5)	28,8 (13,9)	0,36 (b.d.)	≤18
Płeć męska, n(%)	3 (17,6)	19 (31,7)	14 (53,8)	11 (47,8)
Wiek w momencie diagnozy, n(%)				
≤2 lat	b.d.	b.d.	26 (100,0)	b.d.
>2 lat	b.d.	b.d.	-	b.d.

*nie odnaleziono charakterystyki populacji dla łącznej grupy pacjentów (nowo zarejestrowanych i dołączonych do pacjentów z badania pierwotnego)

Tab. 21. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w długoterminowych badaniach klinicznych ≤ 2 lat zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	005 SE (N=17)	007 (N=60)	009 (N=26)	012 SE (N=23)
Przerwanie leczenia, n (%)	1 (5,9%)	7 (11,7%)	10 (38,5%)	2 (8,7%)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)				
Działania niepożądane	-	1 (1,7%)*	2 (7,7%)	1 (4,3%)
Utrata z obserwacji	-	-	1 (3,8%)	-
Naruszenie protokołu badania	-	-	6 (23,1%)	1 (4,3%)
Wycofanie zgody	1 (5,9%)	5 (8,3%)*	1 (3,8%)	-
Inne	-	1 (1,7%)*	-	-

4.2.1.4.3 Badanie długoterminowe >5 lat

Do badania długoterminowego HPN-100-011 kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli badanie HPN-100-007, HPN-100-005 SE lub HPN-100-012 SE, a więc pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), w tym z niedoborem karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS I), arginazy (ARG), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia [HHH]). Większość pacjentów (69,3%) cierpiała jednak na niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC).

Średni wiek populacji, stanowiącej dzieci i dorosłych, zakwalifikowanej do badania HPN-100-011 wyniósł 20 lat. u nieznacznej większości pacjentów wiek w czasie diagnozy choroby wynosił powyżej 2. roku życia. Płeć żeńska stanowiła większość - 65,9%.

Szczegółową charakterystykę populacji w badaniu HPN-100-011 zawiera Tab. 22.

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podziałem na główne przyczyny przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 22. Charakterystyka pacjentów z długoterminowych >5 lat badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Cecha	011 (N=88) GPB
Wiek, lata (SD)	20,0 (15,8)
Płeć męska, n(%)	30 (34,1)
Podtyp UCD, n (%)	
OTC	61 (69,3)
CPS I	-
ARG	2 (2,3)
ASS	9 (10,2)
ASL	13 (14,8)
HHH	3 (3,4)
Wiek w momencie diagnozy, n(%)	
≤2 lat	42 (47,7)
>2 lat	46 (52,3)

Tab. 23. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w długoterminowych >5 lat badań pierwotnych włączonych do analizy.

Parametr	011 (N=88)
Przerwanie leczenia, n (%)	6 (6,8%)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)	
Działania niepożądane	3 (3,4%)
Utrata z obserwacji	3 (3,4%)

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

4.2.1.5.1 Badania krótkoterminowe

W większości odnalezionych badań krótkoterminowych w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano bezpieczeństwo (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012). Poziom amoniaku jako pierwszorzędowy punkt końcowy monitorowano w randomizowanym badaniu klinicznym HPN-100-006 oraz w badaniu HPN-100-003. W przypadku pozostałych badań bezpieczeństwo i poziom amoniaku oceniane były jako drugorzędowy punkt końcowy.

W większości badań krótkoterminowych drugorzędowym punktem końcowym była procentowa ocena stężenia amoniaku powyżej górnej granicy normy (ULN) w ostatnim dniu leczenia daną interwencją lub częstość wystąpienia stężenia amoniaku powyżej górnej granicy normy w ciągu całego leczenia. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe, które powtarzały się w badaniach, to liczba przełomów hiperamonemicznych (HACs), stężenie fenyllooctanów (PAA), stężenie fenylomaślanów (PBA) oraz stężenie fenylloacetyloglutaminy (PAGN).

Zestawienie punktów końcowych z badań krótkoterminowych zawarto w poniższej tabeli.

Tab. 24. Zestawienie punktów końcowych krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
006	- wartość AUC dla amoniaku w czasie 24h od otrzymania pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia	<ul style="list-style-type: none"> - korelacja między wartością fenylloacetyloglutaminy (PAGN) wydalanej z moczem w ciągu 24h a wartością AUC dla amoniaku we krwi żyłnej w ciągu 24h w 28. dniu leczenia, - maksymalne stężenie amoniaku w grupie NaPBA w porównaniu do GPB w ciągu 24h od otrzymania pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia, - procent stężenia amoniaku powyżej górnej granicy normy (ULN) w grupie NaPBA w porównaniu do GPB w 14. i 28. dniu leczenia, - liczba oraz stopień nasilenia przełomów hiperamonemicznych w ciągu 29 dni, - liczba zdarzeń niepożądanych w ciągu 29 dni, - maksymalne stężenie fenyllooctanów (PAA) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h po otrzymaniu pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia, - maksymalne stężenie fenylomaślanów (PBA) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h po otrzymaniu pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia, - maksymalne stężenie fenylloacetyloglutaminy (PAGN) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h po otrzymaniu pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia, - wartość fenylloacetyloglutaminy (PAGN) wydalanej z moczem w ciągu 24h w grupie NaPBA i GPB w 14. dniu leczenia
003	<ul style="list-style-type: none"> - maksymalna wartość amoniaku we krwi żyłnej oraz znormalizowana czasem średnia wartość AUC (TNAUC) w ciągu 24h po otrzymaniu pierwszej dawki w 1. tyg. leczenia wyłącznie NaBPA lub GPB oraz w 1. tyg. po każdym zwiększeniu dawki, - liczba pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w czasie przyjmowania wyłącznie NaBPA (do 4. tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> - farmakokinetyka (parametry PK analizowanych interwencji i ich metabolitów w osoczu i moczu w ciągu 1. tyg. przyjmowania wyłącznie NaBPA lub GPB), - ocena preferencji pacjenta co do stosowania NaBPA lub GPB po zakończeniu badania

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
	lub GPB (do 10. tygodni), - liczba pacjentów, którzy doświadczyli poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie przyjmowania wyłącznie NaBPA (do 4. tyg.) lub GPB (do 10. tygodni)	
005	- liczba zdarzeń niepożądanych w czasie zmian interwencji (<i>switch over</i>) w ciągu 1 tyg. leczenia daną interwencją (łącznie 2 tyg.)	- kontrola poziomu amoniaku we krwi w 7. (NaPBA) oraz 14. dniu (GPB), - maksymalne stężenie amoniaku ostatniego dnia leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaBPA) vs. 14 dzień (GPB), - średni poziom amoniaku ostatniego dnia leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaBPA) vs. 14 dzień (GPB), - procent stężenia amoniaku powyżej górnej granicy normy (ULN) w grupie NaPBA w porównaniu do GPB w 7. i 14. dniu leczenia, - wartość fenyloacetyloglutaminy (PAGN) wydalanej z moczem w ciągu 24h w grupie NaPBA vs. GPB w 7. (NaPBA) oraz 14. dniu (GPB), - stężenie fenylooctanów (PAA) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h w ostatnim dniu leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaBPA) vs. 14 dzień (GPB), - stężenie fenylomaślanów (PBA) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h w ostatnim dniu leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaBPA) vs. 14 dzień (GPB), - stężenie fenyloacetyloglutaminy (PAGN) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h w ostatnim dniu leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaBPA) vs. 14 dzień (GPB)
012	- zdarzenia niepożądane w ciągu 2 tyg. leczenia	- wartość AUC dla amoniaku w czasie 24h od otrzymania pierwszej dawki w 1. (NaPBA) i 10. dniu leczenia (GPB), - częstość wystąpienia stężenia amoniaku powyżej górnej granicy normy (ULN) w grupie NaPBA w porównaniu do GPB w ciągu 2 tyg.

4.2.1.5.2 Badania długoterminowe ≤2 lat

W dwóch odnalezionych badaniach długoterminowych ≤2 lat w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano bezpieczeństwo stosowania terapii fenylomaślanem glicerolu (HPN-100-007, HPN-100-012 SE). W badaniu HPN-100-009 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano odsetek pacjentów, którzy pomyślnie zmienili leczenie na fenylomaślan glicerolu z kontrolowanym poziomem amoniaku (np. brak objawów klinicznych, poziom amoniaku <100 μmol/L).

We wszystkich badaniach długoterminowych ≤2 lat w ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniano liczbę przełomów hiperamonemicznych, w dwóch badaniach ustalano także ich przyczynę. W większości badań monitorowano poziom amoniaku. Jakość życia pacjentów oceniona została w badaniu HPN-100-005 za pomocą kwestionariusza SF-15, stanowiącego jeden z modułów zwalidowanego kwestionariusza PedsQL (Varni 2001, Varni 2003).

Zestawienie punktów końcowych z badań długoterminowych zawarto w poniższej tabeli. Podsumowanie kwestionariusza wykorzystanego w badaniu HPN-100-005 przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 25. Zestawienie punktów końcowych długoterminowych badań klinicznych ≤2 lat włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
005 SE	-	- liczba oraz przyczyny wystąpienia przełomów hiperamonemicznych w ciągu 1 roku, - jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SF-15 (zmiana wyników po 1. roku leczenia w odniesieniu do danych zarejestrowanych na początku badania)
007	- liczba zdarzeń niepożądanych w ciągu 1 roku	- liczba oraz przyczyny wystąpienia przełomów hiperamonemicznych w ciągu 1 roku, - poziom amoniaku we krwi żyłnej w ciągu 1 roku, - ocena satysfakcji pacjentów ze stosowania GPB w 3. tygodniu leczenia
009	- odsetek pacjentów, którzy pomyślnie zmienili leczenie na GPB z kontrolowanym poziomem amoniaku (np. brak objawów klinicznych, poziom amoniaku <100 μmol/L) w grupie dzieci od 2. miesiąca do 2 roku życia do . 4 dnia leczenia, - odsetek pacjentów, którzy pomyślnie zmienili leczenie na GPB z kontrolowanym poziomem amoniaku (np. brak objawów klinicznych, poziom amoniaku <100 μmol/L) w grupie dzieci <2 miesiąca życia do . 4 dnia leczenia	- liczba przełomów hiperamonemicznych od 8 dnia do 6 miesiąca leczenia, - liczba pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs), poważnych TEAEs, zgonu i przerwania leczenia ze względu na TEAEs (od przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki), - zmiana poziomu aminokwasów (kwas glutaminowy, glutamina z kwasem glutaminowym, izoleucyna, leucyna, walina) t po 1 tyg. oraz po 2., 3., 4., 5., 6., 9., 12., 15. i 24 miesiącu leczenia w porównaniu do danych zarejestrowanych na początku leczenia, - zmiana BMI po 7 dniach leczenia oraz 2., 3., 4., 5., 6., 9., 12., 15., 18. i 24 miesiącach w porównaniu do danych zarejestrowanych na początku leczenia, - zmiana BSA leczenia oraz 2., 3., 4., 5., 6., 9., 12., 15., 18. i 24 miesiącach w porównaniu do danych zarejestrowanych na początku leczenia, - poziom AUC, minimalna oraz maksymalna wartość fenylomaślanów, fenyllooctanów, fenylloacetyloglutaminy w osoczu w ciągu 24h w 1. i 2. dniu przyjmowania GPB z przełomem hiperamonemicznym, - ocena poziomu fenyllooctanów wydalanych z moczem (w 1 dniu leczenia, do 18. miesiąca), fenylloacetyloglutaminy wydalanej z moczem u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 roku życia (do 18 miesiąca), - ocena poziomu fenyllooctanów wydalanych z moczem (w 1 dniu leczenia, do 18. miesiąca), fenylloacetyloglutaminy wydalanej z moczem u dzieci w wieku <2 miesiąca życia (do 15 miesiąca)
012 SE	- zdarzenia niepożądane w ciągu 12 miesięcy leczenia	- liczba przełomów hiperamonemicznych w ciągu 1. roku leczenia

Tab. 26. Skale i kwestionariusze wykorzystane w długoterminowych ≤2 lat badaniach klinicznych fenylomaślanu glicerolu.

Skala/kwestionariusz	Charakterystyka
SF-15 (ang. <i>Short form-15 general health survey</i>)	Kwestionariusz oceny jakości życia pozwalający na ocenę pacjenta z uwzględnieniem funkcjonowania fizycznego (5 pytań), psychicznego (4 pytania), społecznego (3 pytania) oraz funkcjonowania w szkole (3 pytania). Każda z domen oceniana była w 5-punktowej skali Likerta w zakresie od 0 („nigdy”) do 4 („prawie zawsze”) lub w 3-punktowej skali (0-„wcale”, 2-„czasami” lub 4-„dużo”). Każda z domen normalizowana była do skali od 0 do 100 w następujący sposób: 0=100, 1=75, 2=50, 3=25 i 4=0. Całkowita

	<p>ocena wynosiła od 0 do 100 punktów (uśredniona z każdego obszaru funkcjonowania).</p> <p>Wyższe wartości punktów w zakresie od 0 do 100 uzyskane przez pacjenta wskazały na mniejszy wpływ na stan zdrowia.</p> <p>Kwestionariusz SF-15 stanowi jeden z modułów zwalidowanego kwestionariusza PedsQL (Varni 2001, Varni 2003). Kwestionariusz zamieszczono w aneksie 8.8.1.</p>
--	--

4.2.1.5.3 Badanie długoterminowe >5 lat

W ramach pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano bezpieczeństwo stosowania terapii fenylomaślanem glicerolu. Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano poziom amoniaku, liczbę przełomów hiperamonemicznych oraz ich przyczynę, a także iloraz inteligencji (IQ) wg skali inteligencji Wechslera (WASI), zachowanie dzieci przy użyciu Listy Zachowań Dziecięcych (CBCL), funkcje poznawcze (skala BRIEF) oraz wynik kalifornijskiego testu uczenia się językowego (CVLT).

Zestawienie punktów końcowych z badania długoterminowego HPN-100-011 zawarto w poniższej tabeli. Podsumowanie skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu zestawiono w Tab. 28.

Tab. 27. Zestawienie punktów końcowych długoterminowych badań > 5 lat włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
011	- liczba pacjentów z co najmniej 1 zdarzeniem niepożądanym od świadomej zgody na przystąpienie do badania do 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (do 66 miesięcy)	<ul style="list-style-type: none"> - średni znormalizowany poziom amoniaku od świadomej zgody na przystąpienie do badania do 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (do 66 miesięcy), - liczba przełomów hiperamonemicznych od świadomej zgody na przystąpienie do badania do 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (do 66 miesięcy), - przyczyny wystąpienia przełomów 58 hiperamonemicznych od świadomej zgody na przystąpienie do badania do 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (do 66 miesięcy), - ocena IQ wg skali WASI na początku leczenia, w 12., 24., 36., 48. miesiącu oraz na ostatniej wizycie (do 66 miesiąca), - średni wynik zachowania dzieci mierzony przy użyciu Listy Zachowań Dziecięcych (CBCL) w 12., 24. miesiącu oraz na ostatniej wizycie (do 66 miesiąca), - średni wynik skali oceny funkcji poznawczych (BRIEF) w 12., 24. miesiącu oraz na ostatniej wizycie (do 66 miesiąca), - średni wynik kalifornijskiego testu uczenia się językowego (CVLT) w 12., 24., 36., 48. miesiącu oraz na ostatniej wizycie (do 66 miesiąca)

Tab. 28. Skale i kwestionariusze wykorzystane w długoterminowych > 5 lat badaniach klinicznych fenylomaślanu glicerolu.

Skala/kwestionariusz	Charakterystyka
BRIEF (ang. <i>Behavior Rating Inventory of Executive Function</i>)	Skala służąca do oceny funkcji poznawczych związanych z zachowaniem w szkole i w domu dzieci oraz młodzieży. Formularz oceny składa się z 86 zagadnień w dwóch różnych formach dla rodziców i nauczycieli.
CBCL (ang. <i>Child Behavior Checklist</i>)	Kwestionariusz do oceny zachowań dziecięcych. Istnieją dwie wersje tego narzędzia - licząca 99 pozycji wersja dla dzieci w wieku 1,5-5 lat oraz licząca 113 pozycji wersja dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Zachowania dziecka ocenia się na trzypunktowej skali: „nigdy”, „czasami”,

	„często”. CBCL dotyczy zarówno zachowań internalizacyjnych (np. depresja, lęk, wycofanie), jak i eksternalizacyjnych (np. agresja, przestępczość, nadpobudliwość).
CVLT (ang. <i>California Verbal Learning Test</i>)	Kalifornijski Test Ucznienia się Językowego służy do pomiaru zdolności uczenia się i zapamiętywania materiału werbalnego. CVLT składa się z trzech list słów: Listy A, Listy B i listy słów do rozpoznania. Badany uczy się Listy A poprzez pięciokrotne jej powtórzenie bezpośrednio po prezentacji, następnie odtwarza je po krótkim odroczeniu (prezentacja Listy B), po długim odroczeniu (po 20 min., w trakcie których badany wykonuje testy niewerbalne) oraz rozpoznaje na liście 44 słowa. Ocenie ilościowej poddaje się 21 wskaźników wykonania CVLT. Orientacyjny czas otrzymania wyników to ok. 60 minut.
WASI (ang. <i>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence</i>)	Skala inteligencji ogólnej lub IQ zaprojektowana do oceny określonych zdolności poznawczych dzieci, młodzieży i dorosłych.

4.3 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmierności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

W wyniku przeglądu do analizy zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne typu *cross-over*, 3 otwarte badania kliniczne typu *switch-over* bez randomizacji oraz 5 badań jednoramiennych fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. Randomizowane badanie kliniczne oraz badania otwarte bez randomizacji stanowiły badania krótkoterminowe, z kolei badania jednoramienne - badania długoterminowe z okresem obserwacji ≤ 2 lat oraz > 5 lat (jedno badanie). Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy, a większość także międzynarodowy (z wyjątkiem HPN-100-003, HPN-100-012, HPN-100-012 SE).

4.3.1 Badania krótkoterminowe

Okres obserwacji w badaniach krótkoterminowych różnił się między badaniami i wynosił od 10 dni w HPN-100-012 do 10 tygodni w badaniu HPN-100-003. We wszystkich badaniach stosowaną interwencją był fenylomaślan glicerolu, a komparatorem fenylomaślan sodu. Przed rozpoczęciem leczenia fenylomaślanem glicerolu wszyscy pacjenci przyjmowali fenylomaślan sodu. Badanie HPN-100-006 przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych (*ang. cross-over*), w którym czas leczenia wynosił po 2 tygodnie dla fenylomaślanu glicerolu i fenylomaślanu sodu. W badaniach otwartych typu *switch-over* wszyscy pacjenci przyjmowali w pierwszej kolejności fenylomaślan sodu, następnie fenylomaślan glicerolu. Przy zmianach interwencji nie zastosowano okresu wymywania leku (względny etyczny). Liczebność populacji była niewielka i wynosiła od 11 do 46 pacjentów.

Badania różniły się między sobą zastosowanymi dawkami fenylomaślanu glicerolu, które równoważne były ilości fenylomaślanów przyjmowanych podczas leczenia fenylomaślanem sodu. Dawkowanie fenylomaślanu sodu ustalane były przez badacza dla każdego pacjenta indywidualnie, przede wszystkim na podstawie powierzchni ciała, tolerancji białka oraz wymagania dobowego spożycia białka w diecie. Zakres średnich dawek fenylomaślanu sodu w poszczególnych badaniach wynosił od 5,28 do 12,4 g dziennie. Różnice w dawkach wynikały głównie z różnego wieku, a tym samym powierzchni ciała pacjentów.

Wiek populacji różnił się w poszczególnych badaniach. Do dwóch badań kwalifikowano wyłącznie dorosłych pacjentów (≥ 18 r.ż.). Pozostałe dwa badania przeprowadzone zostały w populacji dzieci - do jednego kwalifikowano pacjentów w wieku od 6 do 17 lat (HPN-100-005), z kolei drugie badanie obejmowało pacjentów w wieku od 29 dni do 6. roku życia (HPN-100-

012). Średni wiek populacji zakwalifikowanych do poszczególnych badań mieścił się w zakresie od 2,87-38,2 lat.

Wiek pacjentów w momencie rozpoznania zaburzenia cyklu mocznikowego był różny w poszczególnych grupach badanych. U większości pacjentów z badań HPN-100-005 i HPN-100-012 wiek w czasie diagnozy choroby wynosił ≤ 2 lat, z kolei w badaniach obejmujących wyłącznie dorosłych pacjentów większość zdiagnozowana została powyżej 2. roku życia.

Do wszystkich badań kwalifikowano pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym z niedoborem karbamoylotransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy karbamoylofosforanowej I (CPS I), arginazy (ARG), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL) i hiperamonem ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytulinemia [HHH]). W większości poszczególnych badań pierwotnych największą grupę stanowili pacjenci z niedoborem OTC. Wyjątek stanowiło badanie HPN-100-012, w którym większość (53,3%) stanowili pacjenci z niedoborem ASL. W żadnym z badań nie ograniczono się jednak do populacji z jednym podtypem zaburzenia cyklu mocznikowego.

Rozkład płci w populacji był zróżnicowany w poszczególnych grupach badanych. W 3 spośród 4 badań krótkoterminowych większość stanowiła płeć żeńska - od 60,0% do 90,9%. W przypadku badania HPN-100-012 odnotowano nieznaczną przewagę mężczyzn - 53,3%. We wszystkich badaniach większość populacji stanowili pacjenci rasy białej - od 60,0% do 81,7%.

W większości odnalezionych badań krótkoterminowych w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano bezpieczeństwo. Poziom amoniaku jako pierwszorzędowy punkt końcowy monitorowano w randomizowanym badaniu klinicznym HPN-100-006 oraz w badaniu HPN-100-003. Pod względem drugorzędowych punktów końcowych wiele parametrów pokrywało się między badaniami: procent stężenia amoniaku powyżej górnej granicy normy w ostatnim dniu leczenia daną interwencją lub częstość wystąpienia stężenia amoniaku powyżej górnej granicy normy w ciągu całego leczenia, liczba przełomów hiperamonemicznych, stężenie fenyllooctanów, stężenie fenylomaślanów oraz stężenie fenylloacetylogutamininy.

Przedstawiona ocena heterogeniczności badań wskazuje na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem schematu leczenia (1 badanie typu *cross-over* i 3 badania typu *switch-over*), dawkowania, okresu obserwacji (od 10 dni do 10 tygodni), liczebności populacji (od 11 do 46 pacjentów), a także charakterystyki pacjentów, obejmującej średni wiek pacjentów (od 2,87 do 38,2 lat), wiek pacjentów w momencie rozpoznania zaburzenia cyklu mocznikowego oraz rozkład płci. W związku z powyższym w niniejszej analizie klinicznej wyniki badań krótkoterminowych analizowano oddzielnie.

4.3.2 Badania długoterminowe ≤ 2 lat

Okres obserwacji w badaniach długoterminowych różnił się między badaniami i wynosił od 12 miesięcy w badaniach HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE do 24 miesięcy w badaniu HPN-100-009. We wszystkich badaniach stosowaną interwencją był fenylomaślan glicerolu.

Trzy spośród czterech długoterminowych badań stanowiły częściowo badania kontynuacyjne. Do badań HPN-100-005 SE, HPN-100-007 oraz HPN-100-012 SE kwalifikowano między innymi pacjentów, którzy ukończyli odpowiednio badanie HPN-100-006, HPN-100-005 lub HPN-100-012, a także nowych pacjentów, z czego tylko w badaniu HPN-100-007 zmieniono kryteria

włączenia poprzez zniesienie ograniczenia wiekowego. Wszyscy pacjenci kontynuujący leczenie z badań poprzedzających przyjmowali zwykle tę samą, niezmienną dawkę fenylomaślanu glicerolu. Dawkę dostosowywano, gdy badacz uznał to za stosowne.

Wiek populacji różnił się w poszczególnych badaniach. Średni wiek populacji zakwalifikowanych do poszczególnych badań mieścił się w zakresie od 0,36-28,8 lat. Większość badań zrealizowana została w populacji dzieci (HPN-100-005 SE, HPN-100-012 SE, HPN-100-009). Najmłodszą populację stanowili pacjenci poniżej 2 roku życia (HPN-100-009). W badaniu kontynuacyjnym HPN-100-007 nie ograniczono się do konkretnego wieku populacji.

Wiek pacjentów w momencie rozpoznania zaburzenia cyklu mocznikowego był różny w poszczególnych grupach badanych. Wszyscy pacjenci z badania HPN-100-009 zostali zdiagnozowani w wieku ≤ 2 lat.

Wszyscy pacjenci cierpieli na zaburzenia cyklu mocznikowego, w tym niedobór karbamoilo-transferazy ornitynowej (OTC), syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS I), arginazy (ARG), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia [HHH]).

Rozkład płci w populacji był zróżnicowany w poszczególnych grupach badanych. W 3 spośród 4 badań większość stanowiła płeć żeńska - od 52,2% do 82,4%. W przypadku badania HPN-100-009 odnotowano nieznaczną przewagę mężczyzn - 53,8%.

W większości odnalezionych badań długoterminowych w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano bezpieczeństwo. We wszystkich badaniach długoterminowych w ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniano liczbę przelomów hiperamonemicznych, w dwóch badaniach ustalano także ich przyczynę.

Przedstawiona ocena heterogeniczności badań wskazuje na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem okresu obserwacji (od 12 do 24 miesięcy), liczebności populacji (od 17 do 60 pacjentów), a także charakterystyki pacjentów, obejmującej średni wiek pacjentów (od 0,36 do 28,8 lat), wiek pacjentów w momencie rozpoznania zaburzenia cyklu mocznikowego oraz rozkład płci. W związku z powyższym w niniejszej analizie klinicznej wyniki badań długoterminowych analizowano oddzielnie.

4.4 Analiza skuteczności

Skuteczność terapii fenylomaślanem glicerolu w zaburzeniach cyklu mocznikowego oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego typu *cross-over* (HPN-100-006), 3 otwartych badań klinicznych typu *switch-over* (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012) oraz 5 badań jednoramiennych (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-011, HPN-100-012 SE). Skuteczność terapii oceniano z podziałem na badania krótkoterminowe (badania z grupą kontrolną) oraz długoterminowe ≤ 2 i > 5 lat (badania jednoramienne).

4.4.1 Badania krótkoterminowe

Skuteczność krótkoterminowej terapii fenylomaślanem glicerolu w zaburzeniach cyklu mocznikowego oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego typu *cross-over* oraz 3 otwartych badań klinicznych typu *switch-over* bez randomizacji, odpowiednio: HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012. We wszystkich badaniach komparatorem dla fenylomaślanu glicerolu (GPB) był fenylomaślan sodu (NaPBA). Wszyscy pacjenci przed przystąpieniem do badań przyjmowali fenylomaślan sodu w ustalonej, niezmiennej dawce przez co najmniej 5 dni w badaniu HPN-100-012, 1 tydzień w badaniach HPN-100-006 i HPN-100-005 oraz 2 tygodnie w badaniu HPN-100-003. Przy zmianach interwencji nie zastosowano okresu wymywania leku (względy etyczne).

Ze względu na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem schematu leczenia (1 badanie typu *cross-over* i 3 badania typu *switch-over*), okresu raportowania punktów końcowych (10 dni w badaniu HPN-100-012, 2 tygodnie w badaniach HPN-100-003 i HPN-100-005, 4 tygodnie w badaniu HPN-100-006), a także charakterystyki populacji (podrozdział 4.2.1.4.1) nie przeprowadzono metaanalizy wyników, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

Ze względu na brak możliwości wykonania metaanalizy wyników zdecydowano się zaprezentować wyniki analizy zbiorczej badań krótkoterminowych (HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005), przedstawione w publikacji randomizowanego badania klinicznego HPN-100-006 - Diaz 2013. Wyniki innych zidentyfikowanych analiz zbiorczych badań przedstawiono w podrozdziale 6.3.2.

Wyniki badań krótkoterminowych dotyczące porównania parametrów farmakokinetycznych leków w czasie stosowania fenylomaślanu glicerolu i fenylomaślanu sodu przedstawiono w aneksie 8.10.1.

4.4.1.1 Poziom NH_3 w osoczu

4.4.1.1.1 AUC_{0-24h} NH_3

24-godzinna kontrola poziomu amoniaku we krwi żyłnej pacjentów od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu lub fenylomaślanu sodu ostatniego dnia leczenia daną interwencją przeprowadzona została we wszystkich badaniach krótkoterminowych. Wartości AUC (ang. *area under the curve*) dla amoniaku w czasie 24 godzin od otrzymania pierwszej dawki leku w ostatnim dniu leczenia daną interwencją stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w randomizowanym badaniu klinicznym (HPN-100-006).

Analiza wyników ze wszystkich badań krótkoterminowych wykazała równoważność fenylomaślanu glicerolu do fenylomaślanu sodu pod względem średniej wartości AUC zarejestrowanej dla amoniaku w czasie 24 godzin (Tab. 29). Niemniej jednak, niższe średnie wartości

stężenia amoniaku zaobserwowano w trakcie przyjmowania GPB w porównaniu do NaPBA w każdej grupie badanej.

W publikacji Diaz 2013, w której przedstawione zostały wyniki randomizowanego badania klinicznego HPN-100-006, analizie zbiorczej poddano 3 badania krótkoterminowe: HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005. Wyniki analizy zbiorczej badań wykazały istotnie statystycznie niższe wartości stężenia amoniaku w grupie fenylomaślanu glicerolu w porównaniu do fenylomaślanu sodu ($p < 0,05$).

Tab. 29. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: $AUC_{0-24h} NH_3$.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [$\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$]	SD	N	średnia [$\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$]	SD	N	
006	4 tygodnie*	865,9	660,5	44	976,6	865,4	44	-110,70 (-432,37; 210,97) p=0,50
003^^	1 tydzień^	724	315,0	10	1303,5	1082,3	10	-306,50 (-1005,10; 392,10) p=0,39
005	1 tydzień**	603,8	187,9	11	814,6	322,4	11	-210,80 (-431,30; 9,70) p=0,06
012	10 dni***	647,63	379,9	13	914,43	630,2	15	-266,80 (-646,76; 113,16) p=0,17

* pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (cross-over)
 **pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)
 ***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA oraz ostatniego dnia leczenia GPB; po 1. dniu badania pacjenci przyjmujący NaPBA (przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) rozpoczęli przyjmowanie GPB przez 10 dni
 ^ pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę
 ^^ dane dostępne w publikacji Diaz 2013

4.4.1.1.2 TNAUC $_{0-24h} NH_3$

Znormalizowana czasem 24-godzinna kontrola stężenia amoniaku we krwi żyłnej pacjentów od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu lub fenylomaślanu sodu ostatniego dnia leczenia daną interwencją przeprowadzona została w badaniach: HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012. Wartość TNAUC (ang. *time-normalized area under the curve*) dla amoniaku w czasie 24 godzin od otrzymania pierwszej dawki leku w ostatnim dniu leczenia daną interwencją stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu HPN-100-003.

Analiza wyników wykazała równoważność fenylomaślanu glicerolu do fenylomaślanu sodu pod względem wartości TNAUC zarejestrowanej dla amoniaku w czasie 24 godzin (Tab. 30). Niemniej jednak, niższe średnie wartości stężenia amoniaku zaobserwowano w trakcie przyjmowania GPB w porównaniu do NaPBA w każdej grupie badanej.

Tab. 30. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: TNAUC_{0-24h} NH₃.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [μmol/L]	SD	N	średnia [μmol/L]	SD	N	
003*	1 tydzień**	26,5	10,7	10	38,4	19,6	10	-11,90 (-25,74; 1,94) p=0,09
005*	1 tydzień***	28,7	14,9	11	37,8	20,3	11	-9,07 (-23,94; 5,80) p=0,23
012	10 dni [^]	25	b.d.	13	37	b.d.	15	n/a

*wyniki przedstawiono na podstawie danych z clinicaltrials.gov
**pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)
[^] pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA oraz ostatniego dnia leczenia GPB; po 1. dniu badania pacjenci przyjmujący NaPBA (przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) rozpoczęli przyjmowanie GPB przez 10 dni

4.4.1.1.3 Maksymalne stężenie NH₃ w ciągu 24h

Maksymalną wartość amoniaku we krwi żyłnej pacjentów zarejestrowaną w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu lub fenylomaślanu sodu ostatniego dnia leczenia daną interwencją monitorowano we wszystkich badaniach krótkoterminowych. Maksymalna wartość amoniaku mierzona w ciągu tych 24 godzin stanowiła pierwszorzędkowy punkt końcowy w badaniu HPN-100-003.

W większości uwzględnionych badań krótkoterminowych maksymalna wartość amoniaku przedstawiona została w postaci średniej maksymalnej wartości stężenia zarejestrowanej w ciągu 24 godzin. Z kolei w badaniu HPN-100-012 przedstawiono maksymalną wartość stężenia amoniaku, która zarejestrowana została u jednego z pacjentów w danej grupie badanej. Analiza wyników wykazała równoważność fenylomaślanu glicerolu do fenylomaślanu sodu pod względem średniej maksymalnej wartości amoniaku zarejestrowanej w czasie 24 godzin (Tab. 31). Niemniej jednak, niższe maksymalne stężenie amoniaku zaobserwowano w trakcie przyjmowania GPB w porównaniu do NaPBA w każdej grupie badanej. Niższą maksymalną wartość amoniaku w grupie GPB w porównaniu do NaPBA zarejestrowano również w badaniu HPN-100-012 (Tab. 32).

Tab. 31. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie maksymalne stężenie NH₃ w ciągu 24 h.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [μmol/L]	SD	N	średnia [μmol/L]	SD	N	
006	4 tygodnie*	60,9	46,2	44	70,8	66,7	44	-9,89 (-33,87; 14,09) p=0,42
003	1 tydzień**	56,3	27,9	10	79,1	40,0	10	-22,80 (-53,03; 7,43) p=0,14
005	1 tydzień***	47,8	12,8	11	55,7	21,6	11	-7,89 (-22,73; 6,95) p=0,31
012	10 dni [^]	39	b.d.	13	53	b.d.	15	n/a

*pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (*cross-over*)
**pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)

Bada- nie	Czas obser- wacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [μmol/L]	SD	N	średnia [μmol/L]	SD	N	
^ pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA oraz ostatniego dnia leczenia GPB; po 1. dniu badania pacjenci przyjmujący NaPBA (przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) rozpoczęli przyjmowanie GPB przez 10 dni								

Tab. 32. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: maksymalne stężenie NH₃ w ciągu 24 h.

Bada- nie	Czas obser- wacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		maks. stęż. [μmol/L]	SD	N	maks. stęż. [μmol/L]	SD	N	
012	10 dni*	1513,5	n/a	13	1974,8	n/a	15	n/a
*pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA oraz ostatniego dnia leczenia GPB; po 1. dniu badania pacjenci przyjmujący NaPBA (przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) rozpoczęli przyjmowanie GPB przez 10 dni								

4.4.1.1.4 Minimalne stężenie NH₃ w ciągu 24h

Minimalną wartość amoniaku we krwi żyłnej pacjentów w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu lub fenylomaślanu sodu ostatniego dnia leczenia daną interwencją zarejestrowano w badaniu HPN-100-012. Analiza wyników wykazała niższą minimalną wartość amoniaku zarejestrowaną w grupie NaPBA w porównaniu do GPB (Tab. 33).

Tab. 33. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: minimalne stężenie NH₃ w ciągu 24 h.

Bada- nie	Czas obser- wacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		min. stęż. [μmol/L]	SD	N	min. stęż. [μmol/L]	SD	N	
012	10 dni*	258,6	n/a	13	189,3	n/a	15	n/a
*pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA oraz ostatniego dnia leczenia GPB; po 1. dniu badania pacjenci przyjmujący NaPBA (przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) rozpoczęli przyjmowanie GPB przez 10 dni								

4.4.1.1.5 Odsetek wartości NH₃ powyżej górnej granicy normy

Odsetek wartości amoniaku powyżej górnej granicy normy (35 μmol/L; ULN, ang. *upper limit of normal*), wyznaczony na podstawie analizy próbek krwi pacjentów przyjmujących odpowiednio fenylomaślanu glicerolu oraz fenylomaślanu sodu, zarejestrowano we wszystkich badaniach krótkoterminowych.

Odsetek próbek, w których poziom amoniaku przekraczał górną granicę normy, mieścił się w zakresie od 15,0 do 35,6% w grupach przyjmujących GPB oraz od 18,4 do 39,6% w grupach NaPBA (Tab. 34).

Tab. 34. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: odsetek wartości NH₃ powyżej ULN.

Badanie	Czas obserwacji	GPB				NaPBA			
		n _{próbek}	N _{próbek}	%	N	n _{próbek}	N _{próbek}	%	N
006	4 tygodnie*	122	343	35,6	44	125	345	36,2	44
003	1 tydzień**	b.d.	b.d.	27,0	10	b.d.	b.d.	39,6	10

Badanie	Czas obserwacji	GPB				NaPBA			
		n _{próbek}	N _{próbek}	%	N	n _{próbek}	N _{próbek}	%	N
005	1 tydzień ^{***}	24	76	31,6	11	14	76	18,4	11
012	10 dni [^]	8	53	15,0	13	22	58	38,0	15

*pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (*cross-over*)
**pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w nieziennej dawce
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)
[^]pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA oraz ostatniego dnia leczenia GPB; po 1. dniu badania pacjenci przyjmujący NaPBA (przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) rozpoczęli przyjmowanie GPB przez 10 dni

4.4.1.2 Liczba przełomów hiperamonemicznych

Liczbę przełomów hiperamonemicznych (co najmniej jednokrotnie zarejestrowane stężenie amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$, HACs, ang. *hyperammonemic crises*) monitorowano w badaniach HPN-100-006 oraz HPN-100-005.

W żadnej z analizowanych grup przyjmujących GPB nie zarejestrowano przypadku wystąpienia przełomu hiperamonemicznego. W randomizowanym badaniu HPN-100-006 u jednego z pacjentów zanotowano przełom hiperamonemiczny w trakcie leczenia NaPBA. Wyniki przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: liczba przełomów hiperamonemicznych.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
006	4 tygodnie*	0	44	0,0	1	45	2,2	0,33 (0,01; 8,41) p=0,50	-0,02 (-0,08; 0,04) p=0,51
005	1 tydzień**	0	11	0,0	0	11	0,0	n/a	n/a

* po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (*cross-over*)
**pacjenci przyjmowali NaPBA przez pierwszy tydzień leczenia, a przez następny GPB

4.4.1.3 Poziom glutaminy w osoczu

Poziom glutaminy, jako jednego z produktów rozkładu amoniaku (obok mocznika), monitorowany był we wszystkich uwzględnionych badaniach krótkoterminowych. Ocenie poddano wyniki zarejestrowane ostatniego dnia leczenia odpowiednio fenylomaślanem glicerolu oraz fenylomaślanem sodu.

Analiza wyników wykazała równoważność fenylomaślanu glicerolu do fenylomaślanu sodu pod względem stężenia glutaminy w osoczu (Tab. 36). Jednakże niższe średnie wartości stężenia glutaminy zaobserwowano w trakcie przyjmowania GPB w porównaniu do NaPBA w każdej grupie badanej (zgodnie ze stężeniem amoniaku). Ponadto, według jednego z testów na istotność statystyczną (test Wilcoxon) różnica obserwowana w badaniu HPN-100-006 była istotna statystycznie.

W publikacji Diaz 2013, w której przedstawione zostały wyniki randomizowanego badania klinicznego HPN-100-006, analizie zbiorczej poddano 3 badania krótkoterminowe: HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005. Wyniki analizy zbiorczej badań wykazały istotnie statystycznie niższe wartości stężenia glutaminy w grupie fenylomaślanu glicerolu w porównaniu do

fenylomaślanu sodu (średnia (SD): 740,7 (262,8) vs. 792,7 (247,3) $\mu\text{mol/L}$; $p=0,006$ w sparowanym teście t , $p=0,004$ w teście Wilcoxona).

Tab. 36. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: stężenie glutaminy.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p -value
		średnia [$\mu\text{mol/L}$]	SD	N	średnia [$\mu\text{mol/L}$]	SD	N	
006	4 tygodnie*	761,2	243,2	44	805,5	246,6	44	-44,30 (-146,64; 58,04) $p=0,40$ $p^a=0,064$ $p^b=0,048$
003	1 tydzień^	751,0	410,5	10	815,2	315,6	10	-64,20 (-385,15; 256,75) $p=0,70$
005	1 tydzień**	630,3	187,3	11	725,1	204,1	11	-94,80 (-258,55; 68,95) $p=0,26$
012	10 dni***	677	b.d.	13	731	b.d.	15	ns^^

* pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (*cross-over*)
**pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA oraz ostatniego dnia leczenia GPB; po 1. dniu badania pacjenci przyjmujący NaPBA (przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) rozpoczęli przyjmowanie GPB przez 10 dni
^ pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę
^^wg danych z publikacji różnica nie istotna statystycznie
^a p -value z publikacji źródłowej uzyskane z pomocą sparowanego testu t
^b p -value z publikacji źródłowej uzyskane w teście Wilcoxona

4.4.1.4 Preferencje pacjenta dotyczące leczenia

Preferencje pacjentów odnośnie leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego spośród stosowanych uprzednio fenylomaślanu sodu oraz fenylomaślanu glicerolu stanowiły istotny klinicznie punkt końcowy badań: HPN-100-003 oraz HPN-100-005, oceniany ostatniego dnia leczenia. Ocena preferencji pacjentów, bazująca na ich postrzeganiu choroby i leczenia, stanowi element PRO (ang. *Patient-reported outcome*). Raportowanie wyników skuteczności leczenia z perspektywy pacjenta staje się coraz powszechniejsze. Większa staje się świadomość, iż leczenie powinno być nie tylko skuteczne pod względem klinicznym, ale również akceptowalne i pożądane przez pacjentów.

Wyniki badań wskazały, iż ponad 95% pacjentów uczestniczących w obu badaniach preferowała przyjmowanie fenylomaślan glicerolu. Szczegóły przedstawiono w Tab. 37.

Tab. 37. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: preferencje pacjenta dot. leczenia.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			OR (95% CI), p -value	RD (95% CI), p -value
		n	N	%	n	N	%		
003	2 tygodnie*	9	10	90,0	1	10	10,0	81,00 (4,36; 1504,46) $p=0,003$	0,80 (0,54; 1,06) $p<0,001$
005	2 tygodnie**	11	11	100,0	0	11	0,0	158,24 (15,69; 1595) $p<0,001$	1,00 (0,84; 1,16) $p<0,001$

*pacjenci stosowali najpierw NaPBA, a następnie GPB przez co najmniej 7 dni
**pacjenci przez pierwsze 7 dni przyjmowali NaPBA, a przez kolejne 7 dni GPB

4.4.2 Badania długoterminowe do 2 lat

Skuteczność długoterminowej, trwającej do 2 lat, terapii fenylomaślanem glicerolu w zaburzeniach cyklu mocznikowego oceniano na podstawie 4 badań jednoramiennych: HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE.

Trzy spośród czterech odnalezionych długoterminowych, trwających do 2 lat, badań jednoramiennych stanowiły częściowo badania kontynuacyjne (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE). Do badań HPN-100-005 SE, HPN-100-007 oraz HPN-100-012 SE kwalifikowano między innymi pacjentów, którzy ukończyli odpowiednio badanie HPN-100-006, HPN-100-005 lub HPN-100-012, a także nowych pacjentów, z czego tylko w badaniu HPN-100-007 zmieniono kryteria włączenia poprzez zniesienie ograniczenia wiekowego.

Wszyscy pacjenci kontynuujący leczenie przed przystąpieniem do badań przyjmowali fenylomaślan sodu w ustalonej, niezmiennej dawce przez co najmniej 5 dni w badaniu poprzedzającym HPN-100-012 SE (HPN-100-012) oraz 1 tydzień w badaniach HPN-100-007 (HPN-100-006) i HPN-100-005 SE (HPN-100-005).

Czas obserwacji wynosił 12 miesięcy w badaniach HPN-100-007 i HPN-100-012 SE (uwzględniając odpowiednie badania poprzedzające - krótkoterminowe) oraz niecałe 12 miesięcy w przypadku badania HPN-100-005 SE (od 15 dnia, będącym zakończeniem badania kontrolowanego, do roku) oraz HPN-100-009.

W badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodszych pacjentów wyniki prezentowane były dla dwóch grup wiekowych: dzieci od 2. miesiąca życia do 2 lat oraz dzieci poniżej 2. miesiąca życia.

Ze względu na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem okresu raportowania punktów końcowych (12 miesięcy w badaniach: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE oraz 24 w badaniu HPN-100-009), a także charakterystyki populacji (podrozdział 4.2.1.4.2) nie przeprowadzono metaanalizy wyników, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii fenylomaślanem glicerolu w badaniach długoterminowych przedstawiono w oparciu o punkty końcowe raportowane w badaniach krótkoterminowych, będących w większości badaniami poprzedzającymi. Wyjątek stanowiła ocena jakości życia pacjentów przeprowadzona w badaniu HPN-100-005 SE, której wyniki zamieszczono w niniejszym podrozdziale (jedyne badanie pierwotne spośród wszystkich zakwalifikowanych do niniejszej analizy uwzględniające ten punkt końcowy).

Wyniki badania HPN-100-009 dotyczące parametrów farmakokinetycznych zarejestrowanych w czasie przyjmowania fenylomaślanu glicerolu przedstawiono w aneksie 8.10.2.

4.4.2.1 Poziom NH_3 w osoczu

Zmianę stężenia amoniaku we krwi żyłnej pacjentów leczonych fenylomaślanem glicerolu oceniano w dwóch jednoramiennych badaniach otwartych: HPN-100-007, będącym (dla większości pacjentów) kontynuacją randomizowanego badania klinicznego HPN-100-006 oraz HPN-100-009, obejmującym dzieci w wieku <2 miesięcy. Wyniki badania HPN-100-007 wskazały na brak znaczącej różnicy w zakresie stężenia amoniaku, które nie przekraczało górnej granicy normy ($35 \mu\text{mol/L}$), między początkiem a 12. miesiącem obserwacji ($\text{MD}=-3,42$;

95%CI: -10,01; 3,16; $p=0,31$), co świadczy o niezmiennym w czasie skuteczności terapii fenylomaślanem glicerolu. Wyniki badania HPN-100-009 wskazały na zmniejszenie stężenia amoniaku w czasie 3 dni od rozpoczęcia terapii GPB ($p=0,21$). Dane zaprezentowano w Tab. 38.

Tab. 38. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: stężenie NH_3 .

Ba- da- nie	Punkt czasowy badania	GPB			MD (95% CI), p-value
		średnia [$\mu\text{mol/L}$]	SD	N	
007	początek	27,6	15,9	60	-3,42 (-10,01; 3,16) $p=0,31$
	12. miesiąc	24,2	20,6	60	
009	początek	94,3	b.d.	16	$p=0,21$
	zakończenie okresu przejściowego*	50,4	b.d.	16	

*3 dni

4.4.2.2 Przelomy hiperamonemiczne

Przelomy hiperamonemiczne (co najmniej jednokrotnie zarejestrowane stężenie amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$, HACs, ang. *hyperammonemic crises*) oceniano we wszystkich jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat jako liczbę przelomów w ciągu całego okresu obserwacji, liczbę pacjentów, która doświadczyła co najmniej jednego przelomu lub jako częstość jego wystąpienia.

W badaniach HPN-100-007, HPN-100-012 SE, HPN-100-009 (populacja dzieci w wieku < 2 miesięcy) ocenie poddano liczbę przelomów hiperamonemicznych zarejestrowanych w ciągu 12 lub 24 miesięcy trwania badania (Tab. 39). Przy założeniu, iż liczba przelomów równa jest liczbie pacjentów, którzy doświadczyli omawianego punktu końcowego odsetek pacjentów z tym zdarzeniem wyniósł odpowiednio od 20,0 do 52,2%.

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej jednego przelomu hiperamonemicznego w ciągu 12 miesięcy obserwacji rejestrowany był w badaniu HPN-100-005 oraz HPN-100-009 (populacja dzieci w wieku < 2 miesięcy) i wyniósł odpowiednio 17,6% oraz 31,3% (Tab. 40).

Z kolei w badaniu HPN-100-009 wyznaczono częstość wystąpienia przelomu hiperamonemicznego, jako iloraz sumy HACs i liczby dni od dnia 8. badania do 6 miesięcy lub dni podczas których pacjenci przyjmowali GPB (w zależności od tego, która liczba jest mniejsza). Wyniki zaprezentowano dla dwóch różnych grup wiekowych: dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat oraz dzieci poniżej 2 miesięcy. Częstość wystąpienia HACs wyniosła odpowiednio 0,005 oraz 0,003 (Tab. 41).

Tab. 39. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: liczba przelomów hiperamonemicznych.

Badanie	Czas obserwacji	GPB		
		n	N	%*
007	12 miesięcy	12	60	20,0
012 SE	12 miesięcy	12	23	52,2
009, dzieci w wieku < 2 mies.	24 miesiące	7	16	43,8

*przy założeniu, że u jednego pacjenta można było zarejestrować maksymalnie 1 HACs

Tab. 40. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: liczba pacjentów z ≥1 przełomem hiperamonemicznym.

Badanie, grupa badana	Czas obserwacji	GPB		
		n	N	%
005 SE	12 miesięcy*	3	17	17,6
009, dzieci w wieku <2 mies.	24 miesiące	5	16	31,3

* od 15 dnia, będącym zakończeniem badania kontrolowanego, do roku

Tab. 41. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: częstość wystąpienia przełomu hiperamonemicznego*.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB	
			częstość wystąpienia	N
009	od 8. dnia do 6 m-ca	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	0,005	9
		dzieci w wieku <2 mies.	0,003	16

*obliczana jako iloraz sumy HACs i liczby dni od dnia 8. badania do 6 miesięcy lub dni podczas których pacjenci przyjmowali GPB (w zależności od tego, która liczba jest mniejsza)

4.4.2.3 Poziom glutaminy w osoczu

Zmianę poziomu glutaminy, jako jednego z produktów rozkładu amoniaku (obok mocznika), monitorowano w badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodsze grupy pacjentów. Wyniki zbierano po 7 dniach oraz po 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15 i 24 miesiącach leczenia fenylomaślanem glicerolu w grupie dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy oraz od 2 miesięcy do 2 lat.

Poniżej w Tab. 42 przedstawiono zmianę stężenia glutaminy zarejestrowaną w 12. i 24. miesiącu leczenia fenylomaślanem glicerolu w porównaniu do wartości zarejestrowanych na początku badania. W obu grupach badanych (dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy oraz od 2 miesięcy do 2 lat) po 12 miesiącach leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenia glutaminy w osoczu. Z kolei po 24 miesiącach obserwacji zmniejszenie poziomu glutaminy zarejestrowano wyłącznie w grupie dzieci <2 miesiąca życia.

Tab. 42. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: stężenie glutaminy.

Badanie	Punkt czasowy w badaniu	Grupa badana	GPB		
			[μmol/L]	SD	N
009	wartość na początku badania	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	750,4	309,0	7
	średnia zmiana w 12. miesiącu		-450,5	386,7	3
	średnia zmiana w 24. miesiącu		195,0	554,4	2
	wartość na początku badania	dzieci w wieku <2 mies.	508,8	337,2	15
	średnia zmiana w 12. miesiącu		-181,5	118,6	4
	średnia zmiana w 24. miesiącu		-219,9	279,8	8

4.4.2.4 Ocena jakości życia SF-15

Ocena jakości życia przeprowadzona za pomocą kwestionariusza SF-15 (ang. *Short form-15 general health survey*) po 12 miesiącach leczenia fenylomaślanem glicerolu stanowiła istotny klinicznie punkt końcowy badania HPN-100-005 SE. Kwestionariusz pozwolił na ocenę pacjenta z uwzględnieniem jego funkcjonowania fizycznego, psychicznego, społecznego oraz

funkcjonowania w szkole (aneks 8.8.1). Wyższe wartości punktów w zakresie od 0 do 100 uzyskane w tym kwestionariuszu wskazują na mniejszy wpływ na stan zdrowia.

Analiza wyników wykazała, że stosowanie fenylomaślanu glicerolu wiązało się z poprawą jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-15. Stosowania GPB powodowało średnie zwiększenie liczby punktów kwestionariusza SF-15 o 4 punkty. Wyniki przedstawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-15.

Badanie	Czas obserwacji	GPB		
		średnia zmiana	SD	N
005 SE	12 miesięcy	4,0	10,7	15

4.4.2.5 Odsetek pacjentów z pozytywną zmianą interwencji na GPB

Odsetek pacjentów z pozytywną zmianą interwencji na fenylomaślan glicerolu, rozumianą jako brak objawów wskazujących na hiperamonemię oraz poziom amoniaku poniżej 100 µmol/L, oceniony został w badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodsze grupy pacjentów.

Analiza wyników wykazała, że żaden z pacjentów, który rozpoczął przyjmowanie fenylomaślanu glicerolu, nie wykazał objawów wskazujących na hiperamonemię oraz poziom amoniaku powyżej 100 µmol/L w ciągu 4 dni od rozpoczęcia badania. Wyniki zaprezentowano w Tab. 44.

Tab. 44. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: odsetek pacjentów z pozytywną zmianą interwencji na GPB.

Badanie	Punkt czasowy badania	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
009	do 4. dnia	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	10	10	100,0
		dzieci w wieku <2 mies.	16	16	100,0

4.4.2.6 Satysfakcja z leczenia GPB

Satysfakcja pacjentów odnośnie leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego fenylomaślanem glicerolu oceniana była w jednoramiennym badaniu otwartym HPN-100-007, będącym (dla większości pacjentów) kontynuacją randomizowanego badania klinicznego HPN-100-006. Pacjenci w 3. tygodniu leczenia zostali zapytani o to czy są usatysfakcjonowani z przebiegu leczenia fenylomaślanem glicerolu. Wyniki badania wskazały, iż 90% pacjentów przyjmujących GPB była zadowolona z przebiegu leczenia. Dana przedstawiono w Tab. 45.

Tab. 45. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: satysfakcja z leczenia.

Badanie	Punkt czasowy badania	GPB		
		n	N	%
007	3. tydzień	45	50	90,0

4.4.3 Badania długoterminowe powyżej 5 lat

Skuteczność długoterminowej, trwającej powyżej 5 lat, terapii fenylomaślanem glicerolu w zaburzeniach cyklu mocznikowego oceniano na podstawie badania HPN-100-011, będącego kontynuacją leczenia pacjentów z badań długoterminowych do 2 lat: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE.

Wszyscy pacjenci kontynuujący leczenie przed przystąpieniem do badań przyjmowali fenylomaślan sodu w ustalonej, niezmienniej dawce przez co najmniej 5 dni w badaniu poprzedzającym HPN-100-012 SE (HPN-100-012) oraz 1 tydzień w badaniach HPN-100-007 (HPN-100-006) i HPN-100-005 SE (HPN-100-005).

Ocenę skuteczności fenylomaślanu glicerolu prowadzono przez okres 66 miesięcy. Wyniki prezentowano oddzielnie dla dwóch grup wiekowych: dzieci oraz dorosłych.

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii fenylomaślanem glicerolu w badaniu HPN-100-011 przedstawiono w oparciu o punkty końcowe raportowane w badaniach poprzedzających. Wyjątek stanowiła ocena neuropsychologiczna pacjentów przeprowadzona po 24 miesiącach leczenia GPB, stanowiąca istotny klinicznie punkt końcowy.

4.4.3.1 Poziom NH_3 w osoczu

Stężenie amoniaku we krwi żyłnej pacjentów leczonych fenylomaślanem glicerolu poddano ocenie w badaniu HPN-100-011, będącym kontynuacją leczenia pacjentów z badań długoterminowych do 2 lat: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE. Wyniki zbierano po 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 54, 60 i 66 miesiącach leczenia fenylomaślanem glicerolu w grupie dorosłych oraz dzieci.

Poniżej w Tab. 46 przedstawiono wartości stężenia amoniaku zarejestrowane na początku badania, w 12., 24. i 66. miesiącu oraz na koniec leczenia fenylomaślanem glicerolu (tylko dwoje pacjentów ukończyło 66-miesięczny okres obserwacji). W obu grupach badanych (dzieci oraz dorośli) po 66 miesiącach leczenia fenylomaślanem glicerolu zaobserwowano zmniejszenie stężenia amoniaku w osoczu o ponad połowę, w porównaniu do danych zarejestrowanych na początku badania. Biorąc jednak pod uwagę koniec leczenia każdego z pacjentów, stężenie amoniaku pozostawało niezmiennie w przypadku populacji dzieci oraz większe w przypadku dorosłych. Zmianę średniego stężenia amoniaku w ciągu 66 miesięcy leczenia u wszystkich pacjentów oraz w subgroupach dorosłych i dzieci przedstawiono na Ryc. 4. Stężenie amoniaku w czasie 36-miesięcznego leczenia fenylomaślanem glicerolu u wszystkich pacjentów łącznie mieściło się w granicach normy (do $35 \mu\text{mol/L}$).

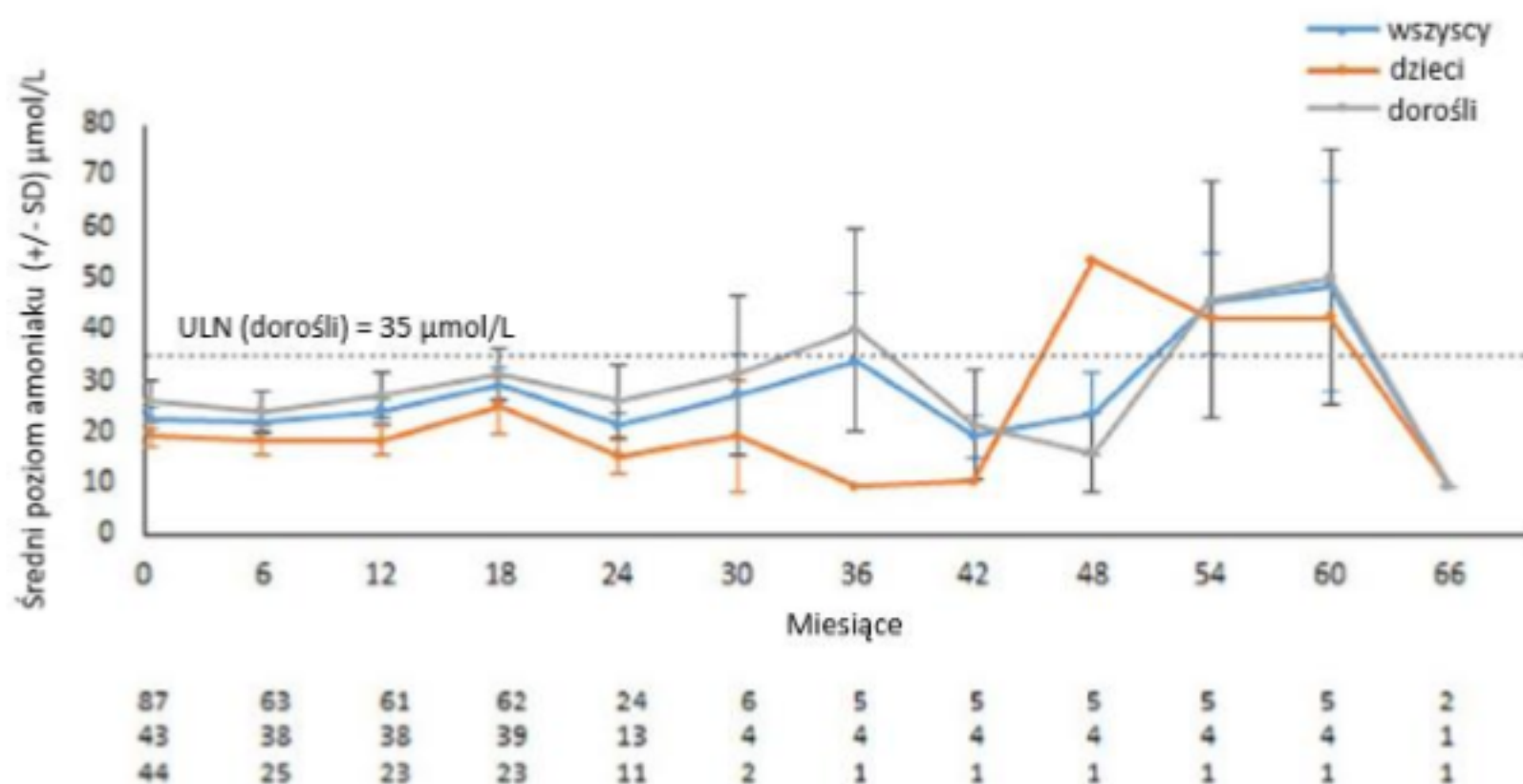
Tab. 46. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: stężenie NH_3 .

Badanie	Punkt czasowy w badaniu	Grupa badana	GPB		
			średnia [$\mu\text{mol/L}$]	SD	N
011	początek badania	dzieci	19,4	16,4	44
	12. miesiąc		18,2	13,8	23
	24. miesiąc		15,4	11,9	11
	66. miesiąc		9,3	-	1
	koniec leczenia*		20,4	14,5	39

początek badania	dorośli	26,0	23,4	43
12. miesiąc		27,8	20,4	38
24. miesiąc		26,0	12,6	13
66. miesiąc		9,3	-	1
koniec leczenia*		32,3	31,2	33

* tylko jeden z pacjentów w danej grupie badanej ukończył 66-miesięczny okres obserwacji

Ryc. 4. Zmiana stężenia amoniaku w ciągu 66 miesięcy leczenia pacjentów fenylomaślanem glicerolu w badaniu HPN-100-011 (Diaz 2019, zmodyfikowane).



4.4.3.2 Liczba przełomów hiperamonemicznych

Liczbę przełomów hiperamonemicznych (co najmniej jednokrotnie zarejestrowane stężenie amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$, HACs, ang. *hyperammonemic crises*) monitorowano w badaniu HPN-100-011, będącym kontynuacją leczenia pacjentów z badań długoterminowych do 2 lat: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE, przez okres 66 miesięcy.

W czasie 66-miesięcznego okresu obserwacji zanotowano łącznie 44 przełomy hiperamonemiczne wśród 88 pacjentów. Wskaźnik przełomów hiperamonemicznych w ujęciu rocznym był niższy w przypadku leczenia fenylomaślanem glicerolu w porównaniu z odsetkiem zarejestrowanym przed włączeniem do badania w całej grupie poddanej analizie. W całej populacji roczny wskaźnik HACs zmniejszył się z 0,56 przed terapią fenylomaślanem glicerolu do 0,29 w 12-miesięcznej fazie przedłużonej, który następnie utrzymany został na tym samym poziomie do końca trwania badania. Do najczęściej zgłaszanych czynników wywołujących przełom hiperamonemiczny należały: choroba współistniejąca (22,7%), zakażenie (13,6%) oraz niestosowanie się do zaleceń lekarza (13,6%). Wyniki zaprezentowano Tab. 47.

Tab. 47. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: liczba przełomów hiperamonemicznych.

Bada- nie	Grupa ba- dana	Parametr	12 m-cy przed rozpoczęciem leczenia GPB	12 m-cy le- czenia GPB	≤5,86 lat le- czenia GPB
011	Dzieci (N=45)	pacjenci z HAC, n (%)	19 (42,2)	11	11 (24,4)
		liczba HACs	35	16	22
		roczny wskaźnik HAC na 1 pacjenta*	0,78	0,36	0,35
	Dorośli (N=43)	pacjenci z HAC, n (%)	8 (18,6)	6 (14,0)	10 (23,3)
		liczba HACs	14	9	22
		roczny wskaźnik HAC na 1 pacjenta*	0,33	0,21	0,24**
	Wszyscy (N=88)	pacjenci z HAC, n (%)	27 (30,7)	17 (19,3)	21 (23,9)
		liczba HACs	49	25	44
		roczny wskaźnik HAC na 1 pacjenta*	0,56	0,29	0,29
*roczny wskaźnik HACs jako liczba HACs dzielona przez pacjento-lata z uwzględnieniem dawkowania					
**wskaźnik HAC u dorosłych jest wyższy w czasie leczenia GPB ze względu na 1 pacjenta, który doświadczył dwóch przełomów hiperamonemicznych w czasie 45 dni uczestniczenia w badaniu					

4.4.3.3 Poziom glutaminy

Zmianę poziomu glutaminy monitorowano w badaniu HPN-100-011, będącym kontynuacją leczenia pacjentów z badań długoterminowych do 2 lat: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE, przez okres 66 miesięcy.

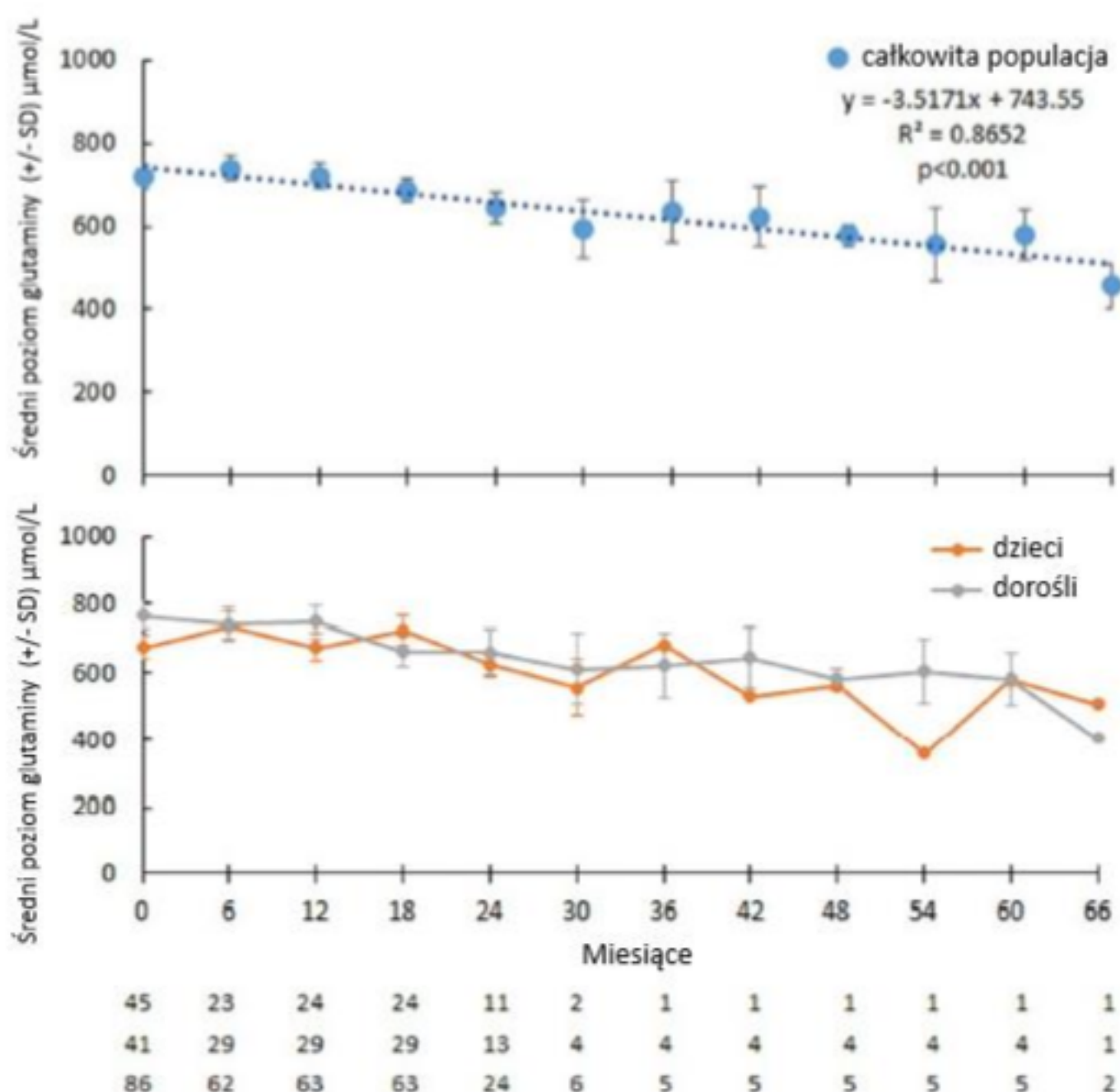
Poziom glutaminy zmniejszał się wraz z długotrwałym przyjmowaniem fenylomaślanu glicerolu w całej populacji, zarówno w grupie dorosłych jak i dzieci. Graficzną zmianę stężenia glutaminy w ciągu 66 miesięcy obserwacji przedstawiono na Ryc. 5. Dane liczbowe zestawiono w Tab. 48.

Tab. 48. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: poziom glutaminy.

Badanie	Punkt czasowy w bada- niu	Grupa badana	GPB		
			średnia [μmol/L]	SD	N
011**	początek badania	wszyscy pacjenci	721,7	b.d	86
	12. miesiąc		721,7	b.d	63
	24. miesiąc		644,3	b.d	24
	66. miesiąc		458,8	b.d	2
	początek badania	dzieci	670,7	b.d	45
	12. miesiąc		675,7	b.d	24
	24. miesiąc		619,7	b.d	11
	66. miesiąc		506,1	b.d	1
	początek badania	dorośli	768,3	b.d	41
	12. miesiąc		742,8	b.d	29
	24. miesiąc		656,3	b.d	13

66. miesiąc	396,3	b.d	1
*tylko jeden z pacjentów w danej grupie badanej ukończył 66-miesięczny okres obserwacji			
**dane odczytane z wykresu			

Ryc. 5. Zmiana stężenia glutaminy w ciągu 66 miesięcy leczenia pacjentów fenylomaślanem glicerolu w badaniu HPN-100-011 (Diaz 2019, zmodyfikowane).



4.4.3.4 Ocena neuropsychologiczna

Wyniki testów neuropsychologicznych pacjentów oceniane były w badaniu HPN-100-011, będącym kontynuacją leczenia pacjentów z badań długoterminowych do 2 lat: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE. Monitorowane zmiany w zakresie neuropsychologii obejmowały ocenę:

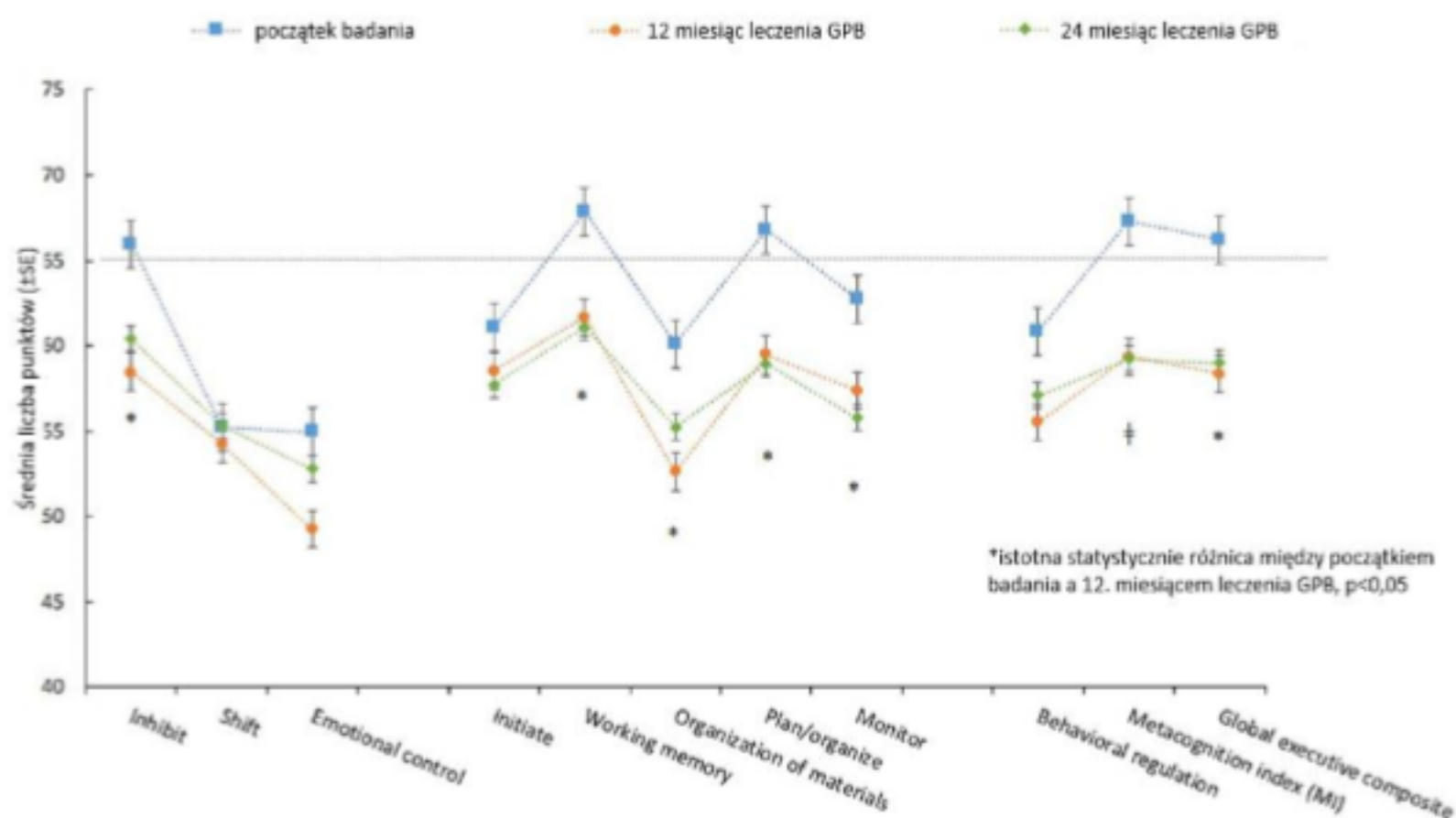
- ilorazu inteligencji (IQ) według skali WASI u pacjentów ≥ 6 . roku życia,
- zachowania dzieci ≥ 5 lat przy użyciu Listy Zachowań Dziecięcych (CBCL),
- funkcji poznawczych według skali BRIEF u dzieci ≥ 5 . roku życia oraz
- wyniku kalifornijskiego testu uczenia się językowego u dorosłych (druga edycja, CVLT-II).

Zmiany w zakresie tych punktów końcowych monitorowane były przez okres 66 miesięcy. Testy neuropsychologiczne wykonano na początku badania, następnie co 12 miesięcy oraz podczas ostatniej wizyty.

Wyniki dotyczące funkcji poznawczych ocenionych według skali BRIEF zarejestrowano u 30 spośród 45 dzieci włączonych do badania HPN-100-011 (14 dzieci było <5 roku życia, 1 dziecko nie posługiwało się językiem angielskim). Analizie poddano 19 pacjentów, u których zarejestrowano wyniki skali BRIEF na początku badania poprzedzającego, na początku oraz w 12. miesiącu niniejszego badania długoterminowego uzupełniającego (24 miesiące leczenia GPB). Dane wykraczające poza te punkty czasowe nie zostały poddane analizie ze względu na niewielką liczbę pacjentów, u których zarejestrowano wyniki w skali BRIEF (6 na 21 pacjentów). Wyniki badania wskazały, iż leczenie fenylomaślanem glicerolu związane było z poprawą w zakresie funkcji poznawczych, która utrzymywała się po 24 miesiącach leczenia GPB. Wyniki w zakresie wszystkich domen skali uległy poprawie lub pozostały niezmiennie w stosunku do wartości zarejestrowanych na początku badania. Wyniki 5 domen, w zakresie których na początku badania zanotowano znaczącą klinicznie dysfunkcję, z biegiem czasu uległy poprawie i pozostały stabilne do 2. roku leczenia. Różnice w zakresie tych 5 domen między wartościami zarejestrowanymi na początku badania oraz w 1. roku leczenia GPB były istotne statystycznie. Zmiany w zakresie tego punktu końcowego przedstawiono na Ryc. 6

Wyniki pozostałych testów neuropsychologicznych (WASI, CBCL) przeprowadzonych w populacji dzieci oraz dorosłych pozostawały niezmiennie w czasie, z wyjątkiem kalifornijskiego testu uczenia się językowego (wyniki CVLT-II, które wskazywały na poprawę od punktu początkowego do 24. miesiąca ($p < 0,05$; $N=12$) względem zdolności uczenia się i zapamiętywania materiału werbalnego z Listy A powtórzonego bezpośrednio po prezentacji, następnie po krótkim odroczeniu, po długim odroczeniu oraz na koniec rozpoznania na liście zapamiętanych słów).

Ryc. 6. Zmiana średniej liczby punktów w zakresie domen skali BRIEF pacjentów leczonych GPB z badania długoterminowego HPN-100-011 (Diaz 2019, zmodyfikowane).



4.5 Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo terapii fenylomaślanem glicerolu w zaburzeniach cyklu mocznikowego oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego typu *cross-over*, (HPN-100-006), 3 otwartych badań klinicznych typu *switch-over* (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012) oraz 5 badań jednoramiennych (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-011, HPN-100-012 SE). Skuteczność terapii oceniano z podziałem na badania krótkoterminowe (badania z grupą kontrolną) oraz długoterminowe ≤ 2 i > 5 lat (badania jednoramienne).

4.5.1 Badania krótkoterminowe

Bezpieczeństwo krótkoterminowej terapii fenylomaślanem glicerolu w zaburzeniach cyklu mocznikowego oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego typu *cross-over* oraz 3 otwartych badań klinicznych typu *switch-over* bez randomizacji, odpowiednio: HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012. We wszystkich badaniach komparatorem dla fenylomaślanu glicerolu (GPB) był fenylomaślan sodu (NaPBA). Wszyscy pacjenci przed przystąpieniem do badań przyjmowali fenylomaślan sodu w ustalonej, niezmiennej dawce przez co najmniej 5 dni w badaniu HPN-100-012, 1 tydzień w badaniach HPN-100-006 i HPN-100-005 oraz 2 tygodnie w badaniu HPN-100-003. Przy zmianach interwencji nie zastosowano okresu wymywania leku.

Ze względu na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem schematu leczenia (1 badanie typu *cross-over* i 3 badania typu *switch-over*), okresu raportowania punktów końcowych (10 dni w badaniu HPN-100-012, 2 tygodnie w badaniach HPN-100-003 i HPN-100-005, 4 tygodnie w badaniu HPN-100-006), a także charakterystyki populacji (podrozdział 4.2.1.4.1) nie przeprowadzono metaanalizy wyników, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

4.5.1.1.1 Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego było parametrem bezpieczeństwa monitorowanym we wszystkich uwzględnionych badaniach. W badaniach HPN-100-006, HPN-100-003 oraz HPN-100-005 nie wykazano istotnie większej szansy na osiągnięcie omawianego punktu końcowego w grupie fenylomaślanu glicerolu (GPB) w porównaniu do fenylomaślanu sodu (NaPBA). Natomiast w badaniu HPN-100-012 wykazano większą szansę na wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego w grupie GPB w porównaniu z NaPBA, co wynikać może z faktu, iż zdarzenia niepożądane w grupie NaPBA odnotowywano tylko 1. dnia (pacjenci przyjmowali NaPBA przez co najmniej 5 dni), a zdarzenia w grupie GPB przez 10 dni trwania leczenia. Wyniki przedstawiono w Tab. 49.

Tab. 49. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			p-value [^]
		n	N	%	n	N	%	
006	4 tygodnie*	27	44	61,4	23	45	51,1	0,330
003	1 tydzień**	5	10	50,0	7	13	53,8	0,855
005	1 tydzień**	4	11	36,4	2	11	18,2	0,338
012	10 dni***	6	15	40,0	0	15	0,0	0,006

*po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (*cross-over*)

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			p-value [^]
		n	N	%	n	N	%	
**zdarzenia niepożądane zgłaszane w ciągu 7 dni stosowania NaPBA przed przyjmowaniem GPB oraz 7 dni leczenia wyłącznie GPB po zakończeniu leczenia NaPBA								
***wyniki zbierano w 1. dniu (pacjenci przyjmujący NaPBA przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) oraz przez 10 dni trwania badania (pacjenci przyjmujący GPB przez 10 dni)								
[^] na podstawie własnych obliczeń (test na równość frakcji)								

4.5.1.1.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane monitorowane były w większości badań krótkoterminowych: HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-012. Żadna z analizowanych grup przyjmujących fenylomaślan glicerolu, dla których dostępne były dane dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie wykazała istotnie większej szansy na osiągnięcie omawianego punktu końcowego w porównaniu z fenylomaślanem sodu. Wyniki przedstawiono w Tab. 50.

Tab. 50. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			p-value [^]
		n	N	%	n	N	%	
006	4 tygodnie*	1	44	2,27	1	45	2,2	0,987
003	1 tydzień**	0	10	0,0	2	13	15,4	0,194
012	10 dni***	0	15	0,0	0	15	0,0	n/a
*po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (cross-over)								
**zdarzenia niepożądane zgłaszane w ciągu 7 dni stosowania NaPBA przed przyjmowaniem GPB oraz 7 dni leczenia wyłącznie GPB po zakończeniu leczenia NaPBA								
***wyniki zbierano w 1. dniu (pacjenci przyjmujący NaPBA przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) oraz przez 10 dni trwania badania (pacjenci przyjmujący GPB przez 10 dni)								
[^] na podstawie własnych obliczeń (test na równość frakcji)								

4.5.1.1.3 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia monitorowane były w badaniu HPN-100-006 i HPN-100-012. Żadna z analizowanych grup przyjmujących fenylomaślan glicerolu, dla których dostępne były dane dotyczące zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, nie wykazała istotnie większego ryzyka na osiągnięcie omawianego punktu końcowego w porównaniu z fenylomaślanem sodu. Wyniki przedstawiono w Tab. 51.

Tab. 51. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			p-value [^]
		n	N	%	n	N	%	
006	4 tygodnie*	0	44	0,0	1	45	2,2	0,320
012	10 dni***	0	15	0,0	0	15	0,0	n/a
*po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (cross-over)								
**zdarzenia niepożądane zgłaszane w ciągu 7 dni stosowania NaPBA przed przyjmowaniem GPB oraz 7 dni leczenia wyłącznie GPB po zakończeniu leczenia NaPBA								
***wyniki zbierano w 1. dniu (pacjenci przyjmujący NaPBA przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) oraz przez 10 dni trwania badania (pacjenci przyjmujący GPB przez 10 dni)								
[^] na podstawie własnych obliczeń (test na równość frakcji)								

4.5.1.1.4 Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe monitorowane były we wszystkich uwzględnionych badaniach. Zaburzenia te dotyczyły: bólu brzucha, nudności, wymiotów, biegunki, niestrawności, wzdęć, dyskomfortu w jamie brzusznej, dyskomfortu w jamie ustnej, zgagi, choroby refluksowej przełyku, suchości w ustach oraz zaparc. Analiza danych z badań klinicznych nie wykazała istotnej różnicy między grupą GPB a grupą przyjmującą NaPBA pod względem ryzyka wystąpienia bólu brzucha, nudności, wymiotów, biegunki, niestrawności, dyskomfortu w jamie brzusznej, dyskomfortu w jamie ustnej, zgagi, choroby refluksowej przełyku, suchości w ustach czy zaparc. W randomizowanym badaniu HPN-100-006 wykazano większą szansę na wystąpienie wzdęć w grupie GPB w porównaniu z NaPBA. Wyniki przedstawiono w Tab. 52.

Tab. 52. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			p-value [^]
		n	N	%	n	N	%	
Ból brzucha								
006	4 tygodnie*	3	44	6,8	2	45	4,44	0,627
003	1 tydzień**	0	10	0,0	2	13	15,4	0,194
005	1 tydzień**	2	11	18,2	0	11	0,0	0,138
012	pocz. leczenia. i 10. dzień***	0	15	0,0	3	15	20,0	0,068
Nudności								
006	4 tygodnie*	1	44	2,3	3	45	6,7	0,317
003	1 tydzień**	0	10	0,0	2	13	15,4	0,194
012	pocz. leczenia. i 10. dzień***	0	15	0,0	3	15	20,0	0,068
Wymioty								
006	4 tygodnie*	3	44	6,8	2	45	4,4	0,627
005	1 tydzień**	1	11	9,1	0	11	0,0	0,306
012	pocz. leczenia. i 10. dzień***	1	15	6,7	5	15	33,3	0,068
Biegunka								
006	4 tygodnie*	7	44	15,9	3	45	6,7	0,167
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Niestrawność								
006	4 tygodnie*	2	44	4,6	3	45	6,7	0,664
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Wzdęcia								
006	4 tygodnie*	6	44	13,6	1	45	2,2	0,046
003	1 tydzień**	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Dyskomfort w jamie brzusznej								
006	4 tygodnie*	0	44	0,0	3	45	6,7	0,081
Dyskomfort w jamie ustnej								
006	4 tygodnie*	0	44	0,0	2	45	4,4	0,157
012	pocz. leczenia. i 10. dzień***	0	15	0,0	1	15	6,7	0,309
Zgaga								
012	pocz. leczenia. i 10. dzień***	0	15	0,0	1	15	6,7	0,309
Choroba refluksowa przełyku								
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Suchość w ustach								

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			p-value [^]
		n	N	%	n	N	%	
003	1 tydzień**	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Zaparcia								
003	1 tydzień**	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
*po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (<i>cross-over</i>)								
**zdarzenia niepożądane zgłaszane w ciągu 7 dni stosowania NaPBA przed przyjmowaniem GPB oraz 7 dni leczenia wyłącznie GPB po zakończeniu leczenia NaPBA								
***dane przedstawiono na początku leczenia (pacjenci przyjmowali NaPBA przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania do 1. dnia badania) oraz w 10. dniu trwania badania (pacjenci przyjmowali GPB do 10. dnia)								
[^] na podstawie własnych obliczeń (test na równość frakcji)								

4.5.1.1.5 Zdarzenia związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania monitorowane były we wszystkich uwzględnionych badaniach. Zaburzenia te dotyczyły: hiperamonemii, wzrostu poziomu amoniaku, spadku apetytu, wzrostu apetytu oraz odwodnienia. Analiza danych z badań klinicznych nie wykazała istotnej różnicy między grupą GPB a grupą przyjmującą NaPBA pod względem zaburzeń metabolizmu i odżywiania, w tym ryzyka wystąpienia hiperamonemii, wzrostu poziomu amoniaku, spadku apetytu, wzrostu apetytu czy odwodnienia. Wyniki przedstawiono w Tab. 53.

Tab. 53. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			p-value [^]
		n	N	%	n	N	%	
Hiperamonemia								
006	4 tygodnie*	0	44	0,0	1	45	2,2	0,320
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
005	1 tydzień**	0	11	0,0	0	11	0,0	n/a
Wzrost poziomu amoniaku								
006	4 tygodnie*	2	44	4,6	1	45	2,2	0,544
Spadek apetytu								
006	4 tygodnie*	3	44	6,8	2	45	4,4	0,627
005	1 tydzień**	0	11	0,0	1	11	9,1	0,306
Wzrost apetytu								
006	4 tygodnie*	0	44	0,0	2	45	4,4	0,157
003	1 tydzień**	3	10	30,0	1	13	7,7	0,162
Odwodnienie								
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
*po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (<i>cross-over</i>)								
**zdarzenia niepożądane zgłaszane w ciągu 7 dni stosowania NaPBA przed przyjmowaniem GPB oraz 7 dni leczenia wyłącznie GPB po zakończeniu leczenia NaPBA								
***dane przedstawiono na początku leczenia (pacjenci przyjmowali NaPBA przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania do 1. dnia badania) oraz w 10. dniu trwania badania (pacjenci przyjmowali GPB do 10. dnia)								
[^] na podstawie własnych obliczeń (test na równość frakcji)								

4.5.1.1.6 Zdarzenia związane z zaburzeniami układu nerwowego

Zaburzenia układu nerwowego monitorowane były w większości badań krótkoterminowych: HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-012. Zaburzenia te dotyczyły: bólu głowy, zawrotów głowy, encefalopatii, zaburzenia smaku, drżenia, oczopląsu oraz klonusu. Analiza danych z badań klinicznych nie wykazała istotnej różnicy między grupą GPB a grupą przyjmującą NaPBA pod względem ryzyka wystąpienia bólu głowy, encefalopatii, zaburzenia smaku, drżenia, oczopląsu oraz klonusu. W randomizowanym badaniu HPN-100-006 wykazano większą szansę na wystąpienie zawrotów głowy w grupie NaPBA w porównaniu z GPB. Wyniki przedstawiono w Tab. 54.

Tab. 54. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia układu nerwowego.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			p-value [^]
		n	N	%	n	N	%	
Ból głowy								
006	4 tygodnie*	6	44	13,6	4	45	8,9	0,478
012	pocz. leczenia. i 10. dzień***	0	15	0,0	1	15	6,7	0,309
Zawroty głowy								
006	4 tygodnie*	0	44	0,0	4	45	8,9	0,043
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Encefalopatia								
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Zaburzenia smaku								
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Drżenie								
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Oczopląs								
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Klonus								
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
*po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (<i>cross-over</i>)								
**zdarzenia niepożądane zgłaszane w ciągu 7 dni stosowania NaPBA przed przyjmowaniem GPB oraz 7 dni leczenia wyłącznie GPB po zakończeniu leczenia NaPBA								
***dane przedstawiono na początku leczenia (pacjenci przyjmowali NaPBA przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania do 1. dnia badania) oraz w 10. dniu trwania badania (pacjenci przyjmowali GPB do 10. dnia)								
[^] na podstawie własnych obliczeń (test na równość frakcji)								

4.5.1.1.7 Zdarzenia związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zdarzenia związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia monitorowane były w badaniu HPN-100-003. Zaburzenia te dotyczyły: kaszlu, bólu gardła i krtani oraz kataru. Analiza danych z badania nie wykazała istotnej różnicy między grupą GPB a grupą przyjmującą NaPBA pod względem ryzyka wystąpienia kaszlu, bólu gardła i krtani czy kataru. Wyniki przedstawiono w Tab. 55.

Tab. 55. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			p-value [^]
		n	N	%	n	N	%	
Kaszel								
003	1 tydzień*	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Ból gardła i krtani								
003	1 tydzień*	2	10	20,0	0	13	0,0	0,092
Katar								
003	1 tydzień*	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
*zdarzenia niepożądane zgłaszane w ciągu 7 dni stosowania NaPBA przed przyjmowaniem GPB oraz 7 dni leczenia wyłącznie GPB po zakończeniu leczenia NaPBA								
[^] na podstawie własnych obliczeń (test na równość frakcji)								

4.5.1.1.8 Zdarzenia związane z zaburzeniem skóry i tkanki podskórnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej były parametrem bezpieczeństwa monitorowanym we wszystkich uwzględnionych badaniach. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej raportowane w badaniach klinicznych dotyczyły kontaktowego zapalenia skóry oraz jej nieprzyjemnego zapachu. Analiza danych z badań nie wykazała istotnej różnicy między grupą GPB a grupą przyjmującą NaPBA pod względem ryzyka wystąpienia kontaktowego zapalenia skóry. W badaniu HPN-100-012 odnotowano zwiększone ryzyko na pojawienie się nieprzyjemnego zapachu skóry w grupie NaPBA w porównaniu z GPB (może wynikać z samych objawów choroby - zaburzeniom cyklu moczniowego na skutek gromadzenia się amoniaku w organizmie towarzyszy nieprzyjemny „amoniakalny” zapach z ust lub potu). Wyniki przedstawiono w Tab. 56 .

Tab. 56. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zakażenia skóry i tkanki podskórnej.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			p-value [^]
		n	N	%	n	N	%	
Kontaktowe zapalenie skóry								
006	4 tygodnie*	2	44	4,6	0	45	0,0	0,148
005	1 tydzień**	1	11	9,1	0	11	0,0	0,306
Nieprzyjemny zapach skóry								
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
012	pocz. leczenia. i 10. dzień***	0	15	0,0	6	15	40,0	0,006
*po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (cross-over)								
**zdarzenia niepożądane zgłaszane w ciągu 7 dni stosowania NaPBA przed przyjmowaniem GPB oraz 7 dni leczenia wyłącznie GPB po zakończeniu leczenia NaPBA								
***dane przedstawiono na początku leczenia (pacjenci przyjmowali NaPBA przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania do 1. dnia badania) oraz w 10. dniu trwania badania (pacjenci przyjmowali GPB do 10. dnia)								
[^] na podstawie własnych obliczeń (test na równość frakcji)								

4.5.1.1.9 Zdarzenia związane z zaburzeniami psychicznymi

Zaburzenia psychiczne monitorowane były w większości badań krótkoterminowych: HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-012. Zaburzenia te dotyczyły: jądłowstrętu, drażliwości, pobudzenia, nadmiernej płaczliwości oraz ogólnych zmian stanu psychicznego. Analiza danych

z badań klinicznych nie wykazała istotnej różnicy między grupą GPB a grupą przyjmującą NaPBA pod względem ryzyka wystąpienia jadłowstrętu, drażliwości, pobudzenia, nadmiernej płaczliwości oraz ogólnych zmian stanu psychicznego. Wyniki przedstawiono w Tab. 57.

Tab. 57. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia psychiczne.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			p-value [^]
		n	N	%	n	N	%	
Jadłowstręt								
006	4 tygodnie*	1	44	2,3	2	45	4,4	0,570
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
012	pocz. leczenia. i 10. dzień***	0	15	0,0	3	15	20,0	0,068
Drażliwość, pobudzenie, nadmierna płaczliwość								
012	pocz. leczenia. i 10. dzień***	0	10	0,0	3	15	20,0	0,132
Ogólna miana stanu psychicznego								
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
*po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (cross-over)								
**zdarzenia niepożądane zgłaszane w ciągu 7 dni stosowania NaPBA przed przyjmowaniem GPB oraz 7 dni leczenia wyłącznie GPB po zakończeniu leczenia NaPBA								
***dane przedstawiono na początku leczenia (pacjenci przyjmowali NaPBA przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania do 1. dnia badania) oraz w 10. dniu trwania badania (pacjenci przyjmowali GPB do 10. dnia)								
[^] na podstawie własnych obliczeń (test na równość frakcji)								

4.5.1.1.10 Zakażenia i zarażenia

Zakażenia i zarażenia monitorowane były w badaniach HPN-100-003 oraz HPN-100-005. Zdarzenia te dotyczyły zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zakażeń wirusem opryszczki pospolitej, zakażeń ucha oraz zakażeń górnych dróg oddechowych. Analiza danych z badań nie wykazała istotnej różnicy między grupą GPB a grupą przyjmującą NaPBA pod względem ryzyka wystąpienia zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zakażeń wirusem opryszczki pospolitej, zakażeń ucha oraz zakażeń górnych dróg oddechowych. Wyniki przedstawiono w Tab. 58.

Tab. 58. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zakażenia i zarażenia.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			p-value [^]
		n	N	%	n	N	%	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
003	1 tydzień*	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej								
003	1 tydzień*	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Zakażenie ucha								
005	1 tydzień*	1	11	9,1	0	11	0,0	0,306
Zakażenia górnych dróg oddechowych								
005	1 tydzień*	1	11	9,1	0	11	0,0	0,306
*zdarzenia niepożądane zgłaszane w ciągu 7 dni stosowania NaPBA przed przyjmowaniem GPB oraz 7 dni leczenia wyłącznie GPB po zakończeniu leczenia NaPBA								
[^] na podstawie własnych obliczeń (test na równość frakcji)								

4.5.1.1.11 Inne

Do innych raportowanych zdarzeń niepożądanych w uwzględnionych badaniach krótkoterminowych należały: zmęczenie, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, wzrost wagi, limfadenopatia, szmery serca, letarg lub senność, nietolerancja białka, uczucie głodu, dreszcze oraz nieprawidłowości w odchodach. Analiza danych z badań klinicznych nie wykazała istotnej różnicy między grupą GPB a grupą przyjmującą NaPBA pod względem ryzyka wystąpienia zmęczenia, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, wzrostu wagi, limfadenopatii, szmerów serca, letargu lub senności, uczucia głodu, dreszczy oraz nieprawidłowości w odchodach. W badaniu HPN-100-012 wykazano większą szansę na wystąpienie nietolerancji białka w grupie NaPBA w porównaniu z GPB. Wyniki przedstawiono w Tab. 59.

Tab. 59. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zmęczenie, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, wzrost wagi, limfadenopatia, szmery serca, letarg lub senność, nietolerancja białka, uczucie głodu, dreszcze, nieprawidłowości w odchodach.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			p-value [^]
		n	N	%	n	N	%	
Zmęczenie								
006	4 tygodnie*	3	44	6,8	1	45	2,2	0,295
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Ból pleców								
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Wzrost wagi								
003	1 tydzień**	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Limfadenopatia								
005	1 tydzień**	0	11	0,0	1	11	9,1	0,306
Szmery serca								
005	1 tydzień**	0	11	0,0	1	11	9,1	0,306
Letarg lub senność								
012	pocz. leczenia. i 10. dzień***	0	15	0,0	3	15	20,0	0,068
Nietolerancja białka								
012	pocz. leczenia. i 10. dzień***	0	15	0,0	4	15	26,7	0,032
Uczucie głodu								
003	1 tydzień**	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Dreszcze								
003	1 tydzień**	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Nieprawidłowości w odchodach								
003	1 tydzień**	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
*po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (<i>cross-over</i>)								
**zdarzenia niepożądane zgłaszane w ciągu 7 dni stosowania NaPBA przed przyjmowaniem GPB oraz 7 dni leczenia wyłącznie GPB po zakończeniu leczenia NaPBA								
***dane przedstawiono na początku leczenia (pacjenci przyjmowali NaPBA przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania do 1. dnia badania) oraz w 10. dniu trwania badania (pacjenci przyjmowali GPB do 10. dnia)								
[^] na podstawie własnych obliczeń (test na równość frakcji)								

4.5.2 Badania długoterminowe do 2 lat

Bezpieczeństwo długoterminowej, trwającej do 2 lat, terapii fenylomaślanem glicerolu w zaburzeniach cyklu mocznikowego oceniano na podstawie 4 badań jednoramiennych: HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE.

Trzy spośród czterech odnalezionych długoterminowych, trwających do 2 lat, badań jednoramiennych stanowiły częściowo badania kontynuacyjne (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE). Do badań HPN-100-005 SE, HPN-100-007 oraz HPN-100-012 SE kwalifikowano między innymi pacjentów, którzy ukończyli odpowiednio badanie HPN-100-006, HPN-100-005 lub HPN-100-012, a także nowych pacjentów, z czego tylko w badaniu HPN-100-007 zmieniono kryteria włączenia poprzez zniesienie ograniczenia wiekowego.

Wszyscy pacjenci kontynuujący leczenie przed przystąpieniem do badań przyjmowali fenylomaślan sodu w ustalonej, niezmienniej dawce przez co najmniej 5 dni w badaniu poprzedzającym HPN-100-012 SE (HPN-100-012) oraz 1 tydzień w badaniach HPN-100-007 (HPN-100-006) i HPN-100-005 SE (HPN-100-005).

Czas obserwacji zdarzeń niepożądanych wynosił 12 miesięcy w badaniach HPN-100-007 i HPN-100-012 SE (uwzględniając odpowiednie badania poprzedzające - krótkoterminowe) oraz niecałe 12 miesięcy w przypadku badań HPN-100-005 SE (od 15 dnia, będącym zakończeniem badania kontrolowanego, do roku) oraz HPN-100-009.

W badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodszych pacjentów wyniki prezentowane były dla dwóch grup wiekowych: dzieci od 2. miesiąca życia do 2 lat oraz dzieci poniżej 2. miesiąca życia.

Ze względu na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem okresu raportowania punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa (12 miesięcy w badaniach: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE oraz 24 w badaniu HPN-100-009), a także charakterystyki populacji (podrozdział 4.2.1.4.2) nie przeprowadzono metaanalizy wyników, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa terapii fenylomaślanem glicerolu w badaniach długoterminowych przedstawiono w oparciu o punkty końcowe raportowane w badaniach krótkoterminowych, będących w większości badaniami poprzedzającymi.

4.5.2.1.1 Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego było parametrem bezpieczeństwa monitorowanym we wszystkich uwzględnionych badaniach. W większości badań długoterminowych do 2 lat co najmniej 80% pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia fenylomaślanem glicerolu. Wyjątek stanowiło badanie HPN-100-005 SE, w którym co najmniej 1 zdarzenie niepożądane zarejestrowano u 23,5% pacjentów. Wyniki przedstawiono w Tab. 60.

Tab. 60. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
005 SE	12 miesięcy*	wszyscy pacjenci	4	17	23,5
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	59	60	98,3

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	8	10	80,0
		dzieci w wieku <2 mies.	16	16	100,0
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	23	23	100,0

*ściślej - od 15 dnia, będącym zakończeniem badania kontrolowanego HPN-100-005, do roku
**od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dnia po przyjęciu ostatniej dawki, średni czas leczenia w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat wyniósł 9,13 miesięcy (SD=6,838), a w grupie dzieci w wieku do 2 miesięcy 10,67 miesięcy (SD=6,142)

4.5.2.1.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane monitorowane były we wszystkich badaniach długoterminowych do 2 lat. W grupie pacjentów w wieku <2 miesięcy w badaniu HPN-100-009 nie zarejestrowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. W przypadku pozostałych grup badanych w większości odsetek ten nie przekraczał 50%. Wyniki przedstawiono w Tab. 61.

Tab. 61. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
005 SE	12 miesięcy*	wszyscy pacjenci	3	17	17,6
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	12	60	20,0
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	6	10	60,0
		dzieci w wieku <2 mies.	0	16	0,0
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	11	23	47,8

*ściślej - od 15 dnia, będącym zakończeniem badania kontrolowanego HPN-100-005, do roku
**od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dnia po przyjęciu ostatniej dawki, średni czas leczenia w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat wyniósł 9,13 miesięcy (SD=6,838), a w grupie dzieci w wieku do 2 miesięcy 10,67 miesięcy (SD=6,142)

4.5.2.1.3 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia monitorowane były w badaniach HPN-100-007, HPN-100-009 i HPN-100-012 SE. W każdej z analizowanych grup badanych jeden pacjent zrezygnował z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki przedstawiono w Tab. 62.

Tab. 62. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	1	60	1,7
009	12 miesięcy*	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	1	10	10,0
		dzieci w wieku <2 mies.	1	16	6,3
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	1	23	4,3

*od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dnia po przyjęciu ostatniej dawki, średni czas leczenia w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat wyniósł 9,13 miesięcy (SD=6,838), a w grupie dzieci w wieku do 2 miesięcy 10,67 miesięcy (SD=6,142)

4.5.2.1.4 Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe monitorowane były we wszystkich uwzględnionych badaniach. Zaburzenia te dotyczyły: bólu brzucha, nudności, wymiotów, biegunki, niestrawności, wzdęć, dyskomfortu w jamie brzusznej, choroby refluksowej przełyku oraz zaparć. Wyniki przedstawiono w Tab. 63.

Najczęściej występujące (co najmniej 30% pacjentów) w poszczególnych grupach badanych zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi to:

- wymioty (31,7% pacjentów z badania HPN-100-007; 52,2% z badania HPN-100-012 SE),
- biegunka (31,3% pacjentów, stanowiących dzieci w wieku <2 miesięcy, z badania HPN-100-009),
- choroba refluksowa przełyku (37,5% pacjentów, stanowiących dzieci w wieku <2 miesięcy, z badania HPN-100-009).

Tab. 63. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Ból brzucha					
005 SE	12 miesięcy*	wszyscy pacjenci	3	17	17,6
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	6	60	10,0
Nudności					
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	13	60	21,7
Wymioty					
005 SE	12 miesięcy*	wszyscy pacjenci	4	17	23,5
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	19	60	31,7
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	0	10	0,0
		dzieci w wieku <2 mies.	2	16	12,5
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	12	23	52,2
Biegunka					
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	11	60	18,3
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	1	10	10,0
		dzieci w wieku <2 mies.	5	16	31,3
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	6	23	26,1
Niestrawność					
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	4	60	6,7
Wzdęcia					
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	3	60	5,0
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	0	10	0,0
		dzieci w wieku <2 mies.	3	16	18,8
Dyskomfort w jamie brzusznej					
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	4	60	6,7
Choroba refluksowa przełyku					
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	0	10	0,0
		dzieci w wieku <2 mies.	6	16	37,5
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	2	23	8,7

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Zaparcia					
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	4	60	6,7
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	2	10	20,0
		dzieci w wieku <2 mies.	2	16	12,5
*ściślej - od 15 dnia, będącym zakończeniem badania kontrolowanego HPN-100-005, do roku					
**od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dnia po przyjęciu ostatniej dawki, średni czas leczenia w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat wyniósł 9,13 miesięcy (SD=6,838), a w grupie dzieci w wieku do 2 miesięcy 10,67 miesięcy (SD=6,142)					

4.5.2.1.5 Zdarzenia związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania monitorowane były we wszystkich uwzględnionych badaniach. Zaburzenia te dotyczyły: hiperamonemii, wzrostu poziomu amoniaku, spadku apetytu, wzrostu apetytu oraz odwodnienia. Wyniki przedstawiono w Tab. 64. Najczęściej występujące (co najmniej 30% pacjentów) w poszczególnych grupach badanych zdarzenie niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania to hiperamonemia (30,4% pacjentów z badania HPN-100-012 SE).

Tab. 64. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Hiperamonemia					
005 SE	12 miesięcy*	wszyscy pacjenci	3	17	17,6
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	9	60	15,0
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	0	10	0,0
		dzieci w wieku <2 mies.	2	16	12,5
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	7	23	30,4
Wzrost poziomu amoniaku					
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	1	10	10,0
		dzieci w wieku <2 mies.	1	16	6,25
Spadek apetytu					
005 SE	12 miesięcy*	wszyscy pacjenci	2	17	11,8
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	8	60	13,3
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	0	10	0,0
		dzieci w wieku <2 mies.	1	16	6,3
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	3	23	13,0
Wzrost apetytu					
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	3	60	5,0
Odwodnienie					
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	0	10	0,0
		dzieci w wieku <2 mies.	2	16	12,5
*ściślej - od 15 dnia, będącym zakończeniem badania kontrolowanego HPN-100-005, do roku					
**od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dnia po przyjęciu ostatniej dawki, średni czas leczenia w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat wyniósł 9,13 miesięcy (SD=6,838), a w grupie dzieci w wieku do 2 miesięcy 10,67 miesięcy (SD=6,142)					

4.5.2.1.6 Zdarzenia związane z zaburzeniami układu nerwowego

Zaburzenia układu nerwowego monitorowane były w większości badań długoterminowych do 2 lat: HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009. Zaburzenia te dotyczyły: bólu głowy, zawrotów głowy oraz drżenia. Wyniki przedstawiono w Tab. 65. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami układu nerwowego należały bóle i zawroty głowy (odpowiednio 16,7% oraz 15,0% pacjentów z badania HPN-100-007).

Tab. 65. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zaburzenia układu nerwowego.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Ból głowy					
005 SE	12 miesięcy*	wszyscy pacjenci	2	17	11,8
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	10	60	16,7
Zawroty głowy					
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	9	60	15,0
Drżenie					
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	3	60	5,0
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	0	10	0,0
		dzieci w wieku <2 mies.	1	16	6,3
*ściślej - od 15 dnia, będącym zakończeniem badania kontrolowanego HPN-100-005, do roku					
**od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dnia po przyjęciu ostatniej dawki, średni czas leczenia w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat wyniósł 9,13 miesięcy (SD=6,838), a w grupie dzieci w wieku do 2 miesięcy - 10,67 miesięcy (SD=6,142)					

4.5.2.1.7 Zdarzenia związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zdarzenia związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia monitorowane były we wszystkich uwzględnionych badaniach. Zaburzenia te dotyczyły: kaszlu, bólu gardła i krtani oraz kataru. Wyniki przedstawiono w Tab. 66. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia należał kaszel (26,1% i 25,0% pacjentów odpowiednio z badania HPN-100-012 SE i HPN-100-009, stanowiących dzieci w wieku <2 miesięcy).

Tab. 66. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Kaszel					
005 SE	12 miesięcy*	wszyscy pacjenci	2	17	11,8
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	8	60	13,3
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	2	10	20,0
		dzieci w wieku <2 mies.	4	16	25,0
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	6	23	26,1
Ból gardła i krtani					
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	7	60	11,7
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	0	10	0,0

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
		dzieci w wieku <2 mies.	1	16	6,3
Katar					
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	4	60	6,7
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	1	10	10,0
		dzieci w wieku <2 mies.	0	16	0,0
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	4	23	17,4
*ściślej - od 15 dnia, będącym zakończeniem badania kontrolowanego HPN-100-005, do roku					
**od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dnia po przyjęciu ostatniej dawki, średni czas leczenia w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat wyniósł 9,13 miesięcy (SD=6,838), a w grupie dzieci w wieku do 2 miesięcy 10,67 miesięcy (SD=6,142)					

4.5.2.1.8 Zdarzenia związane z zaburzeniem skóry i tkanki podskórnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej były parametrem bezpieczeństwa monitorowanym we wszystkich uwzględnionych badaniach. Zaburzenia skóry i tkanki skórnej raportowane w badaniach klinicznych dotyczyły kontaktowego zapalenia skóry oraz jej nieprzyjemnego zapachu (może wynikać z samych objawów choroby - zaburzeniom cyklu mocznikowego na skutek gromadzenia się amoniaku w organizmie towarzyszy nieprzyjemny „amoniakalny” zapach z ust lub potu). Wyniki przedstawiono w Tab. 68. Najczęściej występujące (co najmniej 30% pacjentów) w poszczególnych grupach badanych zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej to kontaktowe zapalenie skóry (35,5% pacjentów z badania 009, stanowiących dzieci w wieku <2 miesięcy).

Tab. 67. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zakażenia skóry i tkanki podskórnej.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Kontaktowe zapalenie skóry					
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	1	10	10,0
		dzieci w wieku <2 mies.	6	16	37,5
Nieprzyjemny zapach skóry					
005 SE	12 miesięcy*	wszyscy pacjenci	2	17	11,8
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	4	60	6,7
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	2	23	8,7
*ściślej - od 15 dnia, będącym zakończeniem badania kontrolowanego HPN-100-005, do roku					
**od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dnia po przyjęciu ostatniej dawki, średni czas leczenia w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat wyniósł 9,13 miesięcy (SD=6,838), a w grupie dzieci w wieku do 2 miesięcy 10,67 miesięcy (SD=6,142)					

4.5.2.1.9 Zdarzenia związane z zaburzeniami psychicznymi

Zaburzenia psychiczne monitorowane były w badaniu HPN-100-009. Zaburzenia te dotyczyły drażliwości. Drażliwość zarejestrowana została u 6,3% pacjentów, stanowiących dzieci w wieku <2 miesięcy. Wyniki przedstawiono w Tab. 68.

Tab. 68. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zaburzenia psychiczne.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Drażliwość					
009	12 miesięcy*	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	0	10	0,0
		dzieci w wieku <2 mies.	1	16	6,3
*od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dnia po przyjęciu ostatniej dawki, średni czas leczenia w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat wyniósł 9,13 miesięcy (SD=6,838), a w grupie dzieci w wieku do 2 miesięcy 10,67 miesięcy (SD=6,142)					

4.5.2.1.10 Zakażenia i zarażenia

Zakażenia i zarażenia monitorowane były w badaniach HPN-100-005 SE, HPN-100-007 oraz HPN-100-012 SE. Zdarzenia te dotyczyły zakażeń ucha oraz górnych dróg oddechowych. Wyniki przedstawiono w Tab. 69. Najczęściej występujące w poszczególnych grupach badanych zakażenia i zarażenia to zakażenia górnych dróg oddechowych - od 23,5% do 60,9% pacjentów, odpowiednio w badaniu HPN-100-005 SE oraz HPN-100-012 SE.

Tab. 69. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zakażenia i zarażenia.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Zakażenie ucha					
009	12 miesięcy*	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	0	10	0,0
		dzieci w wieku <2 mies.	3	16	18,8
Zakażenia górnych dróg oddechowych					
005 SE	12 miesięcy*	wszyscy pacjenci	4	17	23,5
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	19	60	31,7
009	12 miesięcy*	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	4	10	40,0
		dzieci w wieku <2 mies.	5	16	31,3
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	14	23	60,9
*ściślej - od 15 dnia, będącym zakończeniem badania kontrolowanego HPN-100-005, do roku					
**od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dnia po przyjęciu ostatniej dawki, średni czas leczenia w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat wyniósł 9,13 miesięcy (SD=6,838), a w grupie dzieci w wieku do 2 miesięcy 10,67 miesięcy (SD=6,142)					

4.5.2.1.11 Inne

Do innych raportowanych zdarzeń niepożądanych w uwzględnionych badaniach długoterminowych do 2 lat, które pojawiały się w badaniach krótkoterminowych, należały: zmęczenie, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, limfadenopatia, letarg lub senność. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, spośród wyżej wymienionych, należało zmęczenie (11,7% pacjentów z badania HPN-100-007). Wyniki przedstawiono w Tab. 70.

Tab. 70. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zmęczenie, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, limfadenopatia, letarg lub senność.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Zmęczenie					

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	7	60	11,7
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	0	10	0,0
		dzieci w wieku <2 mies.	1	16	6,3
Ból pleców					
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	4	60	6,7
Limfadenopatia					
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	2	23	8,7
Letarg lub senność					
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	2	23	8,7
*od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dnia po przyjęciu ostatniej dawki, średni czas leczenia w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat wyniósł 9,13 miesięcy (SD=6,838), a w grupie dzieci w wieku do 2 miesięcy 10,67 miesięcy (SD=6,142)					

4.5.3 Badania długoterminowe powyżej 5 lat

Bezpieczeństwo długoterminowej, trwającej powyżej 5 lat, terapii fenylomaślanem glicerolu w zaburzeniach cyklu mocznikowego oceniano na podstawie badania HPN-100-011, będącego kontynuacją leczenia pacjentów z badań długoterminowych do 2 lat: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE.

Wszyscy pacjenci kontynuujący leczenie przed przystąpieniem do badań przyjmowali fenylomaślan sodu w ustalonej, niezmiennej dawce przez co najmniej 5 dni w badaniu poprzedzającym HPN-100-012 SE (HPN-100-012) oraz 1 tydzień w badaniach HPN-100-007 (HPN-100-006) i HPN-100-005 SE (HPN-100-005).

Zdarzenia niepożądane rejestrowano od momentu świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu (maksymalnie do 7 dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu poprzedzającym) do 66 miesięcy. Wyniki przedstawiono oddzielnie dla dwóch grup wiekowych: dzieci oraz dorosłych.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa terapii fenylomaślanem glicerolu w badaniu HPN-100-011 przedstawiono w oparciu o punkty końcowe raportowane w badaniach poprzedzających.

4.5.3.1.1 Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane

W badaniu HPN-100-011 ponad 84% pacjentów doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w ciągu 66-miesięcznego okresu obserwacji. Stosunkowo więcej zdarzeń niepożądanych zarejestrowano w populacji dorosłych pacjentów. Wyniki przedstawiono w Tab. 71.

Tab. 71. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
011	66 miesięcy*	dzieci	34	45	75,6
		dorośli	40	43	93,0

*od momentu świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu (do 7 dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu poprzedzającym) do 66 miesięcy

4.5.3.1.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważnych zdarzeń niepożądanych doświadczyło ponad 35% pacjentów z badania HPN-100-011. Stosunkowo więcej poważnych zdarzeń niepożądanych zarejestrowano w populacji dorosłych pacjentów. Wyniki przedstawiono w Tab. 72.

Tab. 72. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
011	66 miesięcy*	dzieci	12	45	26,7
		dorośli	19	43	44,2

*od momentu świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu (do 7 dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu poprzedzającym) do 66 miesięcy

4.5.3.1.3 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Spośród 88 pacjentów z badania HPN-100-011 u 3 zarejestrowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Wyniki przedstawiono w Tab. 73.

Tab. 73. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
011	66 miesięcy*	dzieci	1	45	2,2
		dorośli	2	43	4,7

*od momentu świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu (do 7 dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu poprzedzającym) do 66 miesięcy

4.5.3.1.4 Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe monitorowane w badaniu HPN-100-011, które uwzględniono w badaniach poprzedzających, dotyczyły: nudności, wymiotów oraz biegunki. Dane pochodzące z badania uwzględniały zdarzenia niepożądane zgłaszane przez $\geq 10\%$ dorosłych pacjentów lub dzieci. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi należały wymioty (13,3% dorosłych pacjentów oraz 11,6% populacji dzieci). Wyniki przedstawiono w Tab. 74.

Tab. 74. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Nudności					
011	66 miesięcy*	dzieci	2	45	4,4
		dorośli	4	43	9,3
Wymioty					
011	66 miesięcy*	dzieci	6	45	13,3
		dorośli	5	43	11,6
Biegunka					
011	66 miesięcy*	dzieci	3	45	6,7
		dorośli	7	43	16,3

*od momentu świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu (do 7 dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu poprzedzającym) do 66 miesięcy

4.5.3.1.5 Zdarzenia związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe monitorowane w badaniu HPN-100-011, które uwzględniono w badaniach poprzedzających, dotyczyły wzrostu hiperamonemii, poziomu amoniaku oraz odwodnienia. Dane pochodzące z badania uwzględniały zdarzenia niepożądane zgłaszane przez $\geq 10\%$ dorosłych pacjentów lub dzieci. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania należała hiperamonemia (27,9% populacji dorosłych oraz 22,2% populacji dzieci). Wyniki przedstawiono w Tab. 75.

Tab. 75. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Hiperamonemia					
011	66 miesięcy*	dzieci	10	45	22,2
		dorośli	12	43	27,9
Wzrost poziomu amoniaku					
011	66 miesięcy*	dzieci	0	45	0,0
		dorośli	1	43	2,3
Odwodnienie					
011	66 miesięcy*	dzieci	1	45	2,2
		dorośli	3	43	7,0
*od momentu świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu (do 7 dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu poprzedzającym) do 66 miesięcy					

4.5.3.1.6 Zdarzenia związane z zaburzeniami układu nerwowego

Zaburzenia układu nerwowego monitorowane w badaniu HPN-100-011, które uwzględniono w badaniach poprzedzających, dotyczyły bólu głowy oraz zawrotów głowy. Dane pochodzące z publikacji badania uwzględniały zdarzenia niepożądane zgłaszane przez $\geq 10\%$ dorosłych pacjentów lub dzieci. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami układu nerwowego należał ból głowy (13,3% populacji dzieci oraz 7,0% populacji dorosłych). Wyniki przedstawiono w Tab. 76.

Tab. 76. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: zaburzenia układu nerwowego.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Ból głowy					
011	66 miesięcy*	dzieci	6	45	13,3
		dorośli	3	43	7,0
Zawroty głowy**					
011	66 miesięcy*	dzieci	1	45	2,2
		dorośli	4	43	9,3
*od momentu świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu (do 7 dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu poprzedzającym) do 66 miesięcy					
**na podstawie danych z clinicaltrials.gov					

4.5.3.1.7 Zdarzenia związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zdarzenia związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia monitorowane w badaniu HPN-100-011, które uwzględniono w badaniach poprzedzających, dotyczyły kaszlu oraz bólu gardła i krtani. U 6,8% pacjentów zanotowano kaszel, u 5,7% ból gardła i krtani. Wyniki przedstawiono w Tab. 77.

Tab. 77. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.**

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Kaszel					
011	66 miesięcy*	dzieci	3	45	6,7
		dorośli	3	43	7,0
Ból gardła i krtani					
011	66 miesięcy*	dzieci	2	45	4,4
		dorośli	3	43	7,0
*od momentu świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu (do 7 dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu poprzedzającym) do 66 miesięcy					
**na podstawie danych z clinicaltrials.gov					

4.5.3.1.8 Zakażenia i zarażenia

Zakażenia i zarażenia monitorowane w badaniu HPN-100-011, które uwzględniono w badaniach poprzedzających, dotyczyły zakażeń ucha oraz zakażeń górnych dróg oddechowych. Dane pochodzące z publikacji badania uwzględniały zdarzenia niepożądane zgłaszane przez $\geq 10\%$ dorosłych pacjentów lub dzieci. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami i zarażeniami należały zakażenia górnych dróg oddechowych. Wyniki przedstawiono w Tab. 78.

Tab. 78. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniu długoterminowym HPN-100-011: zakażenia i zarażenia.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Zakażenie ucha**					
011	66 miesięcy*	dzieci	3	45	6,7
		dorośli	0	43	0,0
Zakażenia górnych dróg oddechowych					
011	66 miesięcy*	dzieci	7	45	15,6
		dorośli	8	43	18,6
*od momentu świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu (do 7 dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu poprzedzającym) do 66 miesięcy					
**na podstawie danych z clinicaltrials.gov					

4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

W dniu 10.03.2022 r. przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu.

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie fenylomaślanu glicerolu.

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA), w dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) dotyczące leku Ravicti® zamieszczono informacje dotyczące najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Ravicti® (EPAR Ravicti).

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Ravicti® (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 20 osób) to biegunka, wzdęcia, ból głowy, zmniejszenie apetytu, wymioty, zmęczenie, nudności oraz nieprzyjemny zapach skóry (może wynikać z samych objawów choroby - zaburzeniom cyklu mocznikowego na skutek gromadzenia się amoniaku w organizmie towarzyszy nieprzyjemny „amoniakalny” zapach z ust lub potu).

Leku Ravicti® nie należy stosować w leczeniu ostrej hiperamonemii (nagły wzrost poziomu amoniaku we krwi).

Na stronie internetowej FDA odnaleziono dokument z grudnia 2018 roku, w którym zwrócono uwagę na neurotoksyczność jednego z głównych metabolitów fenylomaślanu glicerolu - fenyllooctanu. Do objawów wskazujących na neurotoksyczność (odwracalną) fenyllooctanów zgłaszanych przez pacjentów, u których stężenie fenyllooctanów przekraczało 500 µg/ml, należały: senność, zmęczenie, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, niedosłuch, zaburzenia pamięci oraz zaostrzenie wcześniej istniejącej neuropatii. W przypadku wystąpienia wymiotów, nudności, bólu głowy, senności lub splątania, których nie da się wytłumaczyć wysokim poziomem amoniaku lub innymi chorobami współistniejącymi, rozważyć należy potencjalną neurotoksyczność fenyllooctanów, która może wymagać zmniejszenia dawki fenylomaślanu glicerolu. W dokumencie zwrócono również uwagę na pacjentów z niewydolnością trzustki lub zespołem złego wchłaniania jelitowego, u których należy uważnie monitorować poziom amoniaku, gdyż przez małą ilość/brak enzymów trzustkowych lub choroby jelit preparat Ravicti® może nie być właściwie przyswajany (proces hydrolizy leku, zachodzący w jelicie cienkim dzięki enzymom trzustkowym pozwala na wchłanianie fenylomaślanu do krwioobiegu). Po dopuszczeniu produktu Ravicti® do obrotu do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów należały: nieprzyjemny zapach ciała, w tym skóry, włosów i moczu (może wynikać z samych objawów choroby - zaburzeniom cyklu mocznikowego na skutek gromadzenia się amoniaku w organizmie towarzyszy nieprzyjemny „amoniakalny” zapach z ust lub potu), odruch wymiotny oraz zaburzenia smaku lub pieczenie w jamie ustnej (FDA Ravicti).

Ponadto, na stronie FDA odnaleziono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®) zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FEARS, ang. *FDA Adverse Event Reporting System*). Informacje te dotyczyły kwestii oznakowania produktu leczniczego związanej ze stabilnością oraz instrukcją podawania leku (FDA Ravicti).

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Ravicti® znaleziono poniższe informacje dotyczące bezpieczeństwa (ChPL Ravicti).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Tab. 79. Wykaz działań niepożądanych w badaniach klinicznych (ChPL Ravicti).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Infekcja wirusowa przewodu pokarmowego
Zaburzenia endokrynologiczne	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	$\geq 1/100$ do $< 1/10$	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia
	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Hipoalbuminemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	$\geq 1/100$ do $< 1/10$	Jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	$\geq 1/100$ do $< 1/10$	Zawroty głowy, ból głowy, drżenia
	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Opaczne odczuwanie smaku, letarg, parestezja, nadpobudliwość psychoruchowa, senność, zaburzenia mowy
	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Dezorientacja, obniżenie nastroju

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

Dzieci i młodzież

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

W dodatkowym, długoterminowym (24 miesiące), niekontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym bezpieczeństwo produktu leczniczego RAVICTI oceniono u 16 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku poniżej 2 miesięcy oraz u 10 dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat. Mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła 10 miesięcy (zakres od 2 do 20 miesięcy), a mediana czasu ekspozycji na lek u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat wynosiła 9 miesięcy (zakres od 0,2 do 20,3 miesiąca). Działania niepożądane produktu leczniczego podsumowano poniżej.

Tab. 80. Wykaz działań niepożądanych produktu leczniczego u pacjentów poniżej 2 miesięcy (ChPL Ravicti).

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

Tab. 81. Wykaz działań niepożądanych produktu leczniczego u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat (ChPL Ravicti).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

5 Ograniczenia

Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizy jest ograniczona liczba badań, stanowiących najwyższy poziom wiarygodności (wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)). W toku przeszukiwań medycznych baz danych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne (II A), 3 kontrolowane badania otwarte bez randomizacji (II C) oraz 5 badań jednoramiennych (II D). Jednak mała liczba badań o najwyższym poziomie wiarygodności może być spowodowane rzadkością występowania zaburzeń cyklu mocznikowego.

Do przeglądu systematycznego badań krótkoterminowych włączono 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III typu *cross-over* (HPN-100-006) oraz 3 otwarte badania kliniczne fazy II typu *switch-over* bez randomizacji (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

Włączone do przeglądu randomizowane badanie kliniczne fenylomaślanu glicerolu charakteryzowało się wysoką jakością (niskie ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane). W przypadku badań otwartych bez randomizacji typu *switch-over* nie dokonano oceny ich jakości ze względu na brak zidentyfikowanej właściwej do tego celu skali. Niemniej jednak w każdym z tych badań jasno sprecyzowano ich cel, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów, punkty końcowe, w jasny sposób zaprezentowano także wyniki badań. We wszystkich badaniach opisane zostały również metody statystyczne. Dwa spośród trzech badań ukończone zostały przez wszystkich pacjentów (HPN-100-005 i HPN-100-012). Część pacjentów z badania HPN-100-003 (23,1%) nie ukończyła badania ze względu na naruszenie protokołu lub wycofanie zgody (łącznie 3 pacjentów).

We wszystkich badaniach kontrolowanych komparatorem dla fenylomaślanu glicerolu był fenylomaślan sodu. Wszyscy pacjenci przed przystąpieniem do badań przyjmowali fenylomaślan sodu w ustalonej, niezmiennej dawce przez co najmniej 5 dni w badaniu HPN-100-012, 1 tydzień w badaniach HPN-100-006 i HPN-100-005 oraz 2 tygodnie w badaniu HPN-100-003. We wszystkich badaniach zakładano hipotezę zerową *non-inferiority* oraz w badaniu HPN-100-005 także *superiority* dla populacji *per protocol*.

Zakwalifikowane badania różniły się pod względem schematu leczenia. Badanie HPN-100-006 przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych (*ang. cross-over*), w którym czas leczenia wynosił po 2 tygodnie dla fenylomaślanu glicerolu i fenylomaślanu sodu. W badaniach otwartych typu *switch-over* wszyscy pacjenci przyjmowali w pierwszej kolejności fenylomaślan sodu.

Badania różniły się między sobą zastosowanymi dawkami fenylomaślanu glicerolu, które równoważne były ilości fenylomaślanów przyjmowanych podczas leczenia fenylomaślanem sodu. Dawkowanie fenylomaślanu sodu ustalane były przez badacza dla każdego pacjenta indywidualnie, przede wszystkim na podstawie powierzchni ciała, tolerancji białka oraz wymagania dobowego spożycia białka w diecie. Zakres średnich dawek fenylomaślanu sodu w poszczególnych badaniach wynosił od 5,28 do 12,4 g dziennie. Różnice w dawkach wynikały głównie z różnego wieku, a tym samym powierzchni ciała pacjentów.

Wszystkie badania przeprowadzone zostały na względnie niewielkiej liczbie uczestników tj. od 11 do 46 pacjentów. Łącznie w badaniach wzięło udział 85 pacjentów cierpiących na zaburzenia cyklu mocznikowego. Jednak niewielka populacja biorąca udział w badaniach jest spowodowana rzadkością występowania zaburzeń cyklu mocznikowego.

Do badań fenylomaślanu glicerolu kwalifikowano pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), w tym z niedoborem karbamoiltransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy karbamoilofosforanowej I (CPS I), arginazy (ARG), syntetazy argininobursztynianowej (ASS), liazy argininobursztynianowej (ASL) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia [HHH]). W większości poszczególnych badań pierwotnych największą grupę stanowili pacjenci z niedoborem OTC. Wyjątek stanowiło badanie HPN-100-012, w którym większość (53,3%) stanowili pacjenci z niedoborem ASL. W żadnym z badań nie ograniczono się jednak do populacji z jednym podtypem zaburzenia cyklu mocznikowego.

Wiek populacji różnił się w poszczególnych badaniach. Dwa badania zrealizowane zostały wyłącznie w populacji dorosłych (HPN-100-006, HPN-100-003), a dwa pozostałe w populacji dzieci, w tym jedno kwalifikujące dzieci ≥ 6 lat (HPN-100-005) oraz jedno w populacji między 29 dniem a 6. rokiem życia (HPN-100-012).

Rozkład płci w populacji był zróżnicowany w poszczególnych grupach badanych. W 3 spośród 4 badań krótkoterminowych większość stanowiła płeć żeńska - od 60,0% do 90,9%. W przypadku badania HPN-100-012 odnotowano nieznaczną przewagę mężczyzn - 53,3%.

Zidentyfikowane badania różniły się także czasem obserwacji, który w poszczególnych badaniach wynosił od 10 dni do 10 tygodni (odpowiednio badanie HPN-100-012 i HPN-100-003).

Ze względu na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem schematu leczenia (1 badanie typu *cross-over* i 3 badania typu *switch-over*), okresu raportowania punktów końcowych (10 dni w badaniu HPN-100-012, 2 tygodnie w badaniach HPN-100-003 i HPN-100-005, 4 tygodnie w badaniu HPN-100-006), a także charakterystyki populacji niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników, co stanowi jedno z głównych ograniczeń niniejszej analizy.

Jednym z ograniczeń niniejszej analizy jest także kwestia rozbieżności w zakresie analizy wyników włączonych badań krótkoterminowych. W publikacji randomizowanego badania klinicznego różnicę między dwiema analizowanymi grupami, pod kątem istotności statystycznej, w zakresie danych punktów końcowych wyznaczano za pomocą sparowanego testu *t* oraz testu Wilcoxa. W zakresie jednego z punktów końcowych tj. stężenie glutaminy różnica między wynikami uzyskanymi w obu badanych grupach była według jednego testu istotną statystycznie, z kolei według drugiego nie.

Jednym z ograniczeń analizy jest również brak danych dotyczących jakości życia pacjentów w badaniach krótkoterminowych, szczególnie w randomizowanym badaniu klinicznym.

Do analizy klinicznej badań długoterminowych trwających ≤ 2 lat włączono 4 jednoramienne badania kliniczne fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE). Większość odnalezionych badań stanowiło badania nieopublikowane (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE). Badanie HPN-100-009 opisane zostało częściowo w trzech publikacjach: Longo 2021 (populacja dzieci < 2 miesięcy życia) Berry 2017 oraz Berry 2018.

Trzy spośród czterech odnalezionych długoterminowych badań jednoramiennych ≤ 2 lat stanowiły częściowo badania kontynuacyjne (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE).

Do badań HPN-100-005 SE, HPN-100-007 oraz HPN-100-012 SE kwalifikowano między innymi pacjentów, którzy ukończyli odpowiednio badanie krótkoterminowe HPN-100-006, HPN-100-005 lub HPN-100-012, a także nowych pacjentów, z czego tylko w badaniu HPN-100-007 zmieniono kryteria włączenia poprzez zniesienie ograniczenia wiekowego.

Ocenę wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzono wg procedury zaproponowanej przez NICE (skala NICE). Wszystkie badania uzyskały siedem na osiem możliwych punktów do zdobycia. Jeden punkt został odjęty w większości za to, że w opisie badań brakowało przedstawienia wyników w podgrupach pacjentów, co mogło być spowodowane małą liczebnością populacji biorącej udział w danym badaniu. Z kolei w badaniu HPN-100-009 zabrakło stwierdzenia, iż w opisie badania pacjenci byli włączani kolejno.

Wielkość populacji w poszczególnych badaniach była zróżnicowana i wynosiła od 17 do 60 pacjentów (odpowiednio badanie HPN-100-005 SE i HPN-100-007). W każdym badaniu udział wzięło średnio 31 pacjentów. Populację największego badania stanowili pacjenci, którzy między innymi ukończyli randomizowane badanie kliniczne HPN-100-006.

Wiek populacji różnił się w badaniach. Średni wiek populacji zakwalifikowanych do poszczególnych badań mieścił się w zakresie od 0,36-28,8 lat (odpowiednio badanie HPN-100-009 i HPN-100-007). Większość badań zrealizowana została w populacji dzieci (HPN-100-005 SE, HPN-100-012 SE, HPN-100-009). Najmłodszą populację stanowili pacjenci poniżej 2 roku życia (HPN-100-009). W badaniu kontynuacyjnym HPN-100-007 nie ograniczono się do konkretnego wieku populacji.

Rozkład płci w populacji był zróżnicowany w poszczególnych grupach badanych. W 3 spośród 4 badań długoterminowych ≤ 2 lat większość stanowiła płeć żeńska - od 52,2% do 82,4%. W przypadku badania HPN-100-009 odnotowano nieznaczną przewagę mężczyzn - 53,8%.

Czas obserwacji w poszczególnych badaniach wynosił od 12 do 24 miesięcy. W większości badań było to 12 miesięcy (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE). Badanie HPN-100-009 trwało 24 miesiące.

Ze względu na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem okresu obserwacji (od 12 do 24 miesięcy), liczebności populacji (od 17 do 60 pacjentów), a także charakterystyki pacjentów, obejmującej głównie średni wiek pacjentów (od 0,36 do 28,8 lat), niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników.

Do przeglądu systematycznego badań długoterminowych trwających ponad 5 lat włączono 1 jednoramienne badanie kliniczne fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego (HPN-100-011), będące kontynuacją leczenia pacjentów z większości badań długoterminowych trwających ≤ 2 lat: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE. Badanie to trwało 70,3 miesięcy i obejmowało łącznie 88 pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego, bez ograniczeń do konkretnego wieku populacji.

Ocenę wiarygodności badania jednoramiennego badania klinicznego HPN-100-011 przeprowadzono wg procedury zaproponowanej przez NICE (skala NICE). Badanie to uzyskało maksymalną liczbę punktów.

Ograniczenie analizy stanowiła także kwestia brakujących danych tj. brak informacji o wartości SD lub SE, a także podanie wyłącznie odsetka danych wartości bez liczby pacjentów u których dane wartości zarejestrowano (dotyczyło to głównie odsetka poziomu amoniaku występującego powyżej górnej granicy normy).

Wyniki badań często prezentowane były w różnej formie, uniemożliwiającej dokonania analizy. Dotyczyło to głównie punktu końcowego związanego z przelomami hiperamonemicznymi w badaniach długoterminowych - prezentowano zarówno liczbę przelomów hiperamonemicznych, odsetek pacjentów którzy doświadczyli co najmniej jednego przelomu hiperamonemicznego jak i częstość jego wystąpienia.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w porównaniu do fenylomaślanu sodu, będącego komparatorem w odnalezionych badaniach klinicznych. Fenylomaślan sodu zarejestrowany jest w Polsce we wskazaniu częściowo pokrywającym się ze wskazaniem analizowanej interwencji (dotyczy to niedoboru 3 z 6 deficytów enzymów dla fenylomaślanu glicerolu).

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją, kontrolowanych badań bez randomizacji oraz badań jednoramiennych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook lub zaproponowaną przez NICE skalę do oceny wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych (skala NICE).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały podane syntezie jakościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy 4 krótkoterminowe badania fenylomaślanu glicerolu przeprowadzone wśród pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym 1 randomizowane badanie kliniczne typu *cross-over* (HPN-100-006) i 3 otwarte badania kliniczne typu *switch-over* bez randomizacji (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012) oraz 5 długoterminowych badań jednoramiennych (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE, HPN-100-011). Okres obserwacji w badaniach krótkoterminowych wynosił od 10 dni do 10 tygodni, z kolei w badaniach długoterminowych od 12 do ponad 70 miesięcy. Wszystkie badania krótkoterminowe obejmowały porównanie fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu.

Cztery spośród pięciu odnalezionych długoterminowych badań jednoramiennych stanowiły częściowo badania kontynuacyjne (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE, HPN-100-011). Do badań HPN-100-005 SE, HPN-100-007 oraz HPN-100-012 SE kwalifikowano między innymi pacjentów, którzy ukończyli odpowiednio badanie HPN-100-006, HPN-100-005 lub HPN-100-012, a także nowych pacjentów, z czego tylko w badaniu HPN-100-007 zmieniono kryteria włączenia poprzez zniesienie ograniczenia wiekowego. Z kolei badanie HPN-100-011 stanowiło kontynuację leczenia pacjentów z badań: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE.

Ze względu na czas obserwacji, rodzaj (badanie kontrolowane lub nie) i kontynuację większości badań analizę podzielono na trzy części: badania krótkoterminowe (czas obserwacji do 4 tygodni, badania kontrolowane), badania długoterminowe do 2 lat (badania niekontrolowane, w większości kontynuacyjne badań krótkoterminowych) oraz badania długoterminowe powyżej 5 lat (badanie niekontrolowane, stanowiące kontynuację większości badań długoterminowych do 2 lat).

Punkty końcowe dotyczące długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu przedstawiono w oparciu o punkty końcowe raportowane w badaniach krótkoterminowych, które stanowiły najwyższy poziom wiarygodności (1 randomizowane badanie kliniczne oraz 3 kontrolowane badania otwarte, bez randomizacji) oraz w większości stanowiły badania poprzedzające.

W badaniach zakwalifikowanych do analizy oceniano takie punkty końcowe jak:

- poziom amoniaku w osoczu (wartość AUC, TNAUC, maksymalne i minimalne stężenie zarejestrowane w ciągu 24 h ostatniego dnia leczenia daną interwencją, a także odsetek wartości amoniaku powyżej górnej granicy normy),
- liczbę przełomów hiperamonemicznych,
- poziom glutaminy w osoczu,
- preferencje pacjenta dot. leczenia (element PRO, ang. *patient-reported outcome*),
- jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SF-15 (jeden z modułów zwalidowanego kwestionariusza PedsQL),
- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzenia związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi,
- zdarzenia związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania,
- zdarzenia związane z zaburzeniami układu nerwowego,
- zdarzenia związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia,
- zdarzenia związane z zaburzeniem skóry i tkanki podskórnej,
- zdarzenia związane z zaburzeniami psychicznymi,
- zakażenia i zarażenia.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Badania krótkoterminowe

Wyniki porównania fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego randomizowanego badania klinicznego - kontroli stężenia amoniaku we krwi żyłnej pacjentów w czasie 24 godzin ostatniego dnia leczenia daną interwencją wskazały na równowagę obu terapii. Średnia wartość AUC w poszczególnych badaniach wynosiła od 603,8 do 865,9 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{L}$ dla fenylomaślanu glicerolu i od 814,6 do 1303,5 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{L}$ dla fenylomaślanu sodu. Mimo braku istotnej statystycznie różnicy w zakresie omawianego punktu końcowego we wszystkich badaniach krótkoterminowych zaobserwowano niższe średnie wartości stężenia amoniaku w trakcie przyjmowania fenylomaślanu glicerolu.

Porównanie skuteczności leków pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego jednego z badań klinicznych bez randomizacji - znormalizowanej czasem kontroli stężenia amoniaku we krwi żyłnej pacjentów w czasie 24 godzin ostatniego dnia leczenia daną interwencją również wskazało na równoważność fenylomaślanu glicerolu do fenylomaślanu sodu. Średnia wartość TNAUC w poszczególnych badaniach wynosiła od 25,0 do 28,7 $\mu\text{mol/L}$ dla fenylomaślanu glicerolu i od 37,0 do 38,4 $\mu\text{mol/L}$ dla fenylomaślanu sodu. Mimo braku istotnej statystycznie różnicy w zakresie omawianego punktu końcowego we wszystkich badaniach krótkoterminowych, w których oceniano ten punkt końcowy, zaobserwowano niższe średnie wartości stężenia amoniaku w trakcie przyjmowania fenylomaślanu glicerolu.

Maksymalna wartość amoniaku rejestrowana w ciągu 24 godzin ostatniego dnia leczenia daną interwencją stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w jednym z badań klinicznych bez randomizacji. W zakresie zarówno maksymalnej jak i minimalnej wartości amoniaku we krwi żyłnej pacjentów zarejestrowanej ostatniego dnia leczenia daną interwencją także nie odnotowano znaczącej różnicy między obiema omawianymi terapiami. Niemniej jednak niższe maksymalne stężenie amoniaku zaobserwowano w trakcie przyjmowania fenylomaślanu glicerolu w porównaniu do fenylomaślanu sodu w każdej grupie badanej. Z kolei odsetek próbek, w których poziom amoniaku przekraczał górną granicę normy (powyżej 35 $\mu\text{mol/L}$), mieścił się w zakresie od 15,0 do 35,6% w grupie przyjmującej fenylomaślan glicerolu oraz od 18,4 do 39,6% w grupie fenylomaślanu sodu.

W czasie przyjmowania terapii fenylomaślanem glicerolu w żadnej z analizowanych grup nie zarejestrowano przypadku wystąpienia przełomu hiperamonemicznego (co najmniej jednokrotnie zarejestrowane stężenie amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$). Z kolei w randomizowanym badaniu klinicznym HPN-100-006 w trakcie leczenia fenylomaślanem sodu u jednego z pacjentów zanotowano jeden przełom hiperamonemiczny.

Zgodnie ze stężeniem amoniaku w osoczu, stężenie glutaminy (jednego z produktów rozkładu amoniaku obok mocznika) było niższe w trakcie leczenia fenylomaślanem glicerolu w porównaniu do leczenia fenylomaślanem sodu, jednak różnica ta była istotną statystycznie wyłącznie według jednego z testów na istotność statystyczną (test Wilcozona) wykonanym w randomizowanym badaniu klinicznym. W przypadku pozostałych badań krótkoterminowych obserwowano podobną zależność, lecz nie wykazano jest istotności.

Preferencje pacjentów odnośnie leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego spośród stosowanych uprzednio fenylomaślanu sodu oraz fenylomaślanu glicerolu oceniane były w ostatnim dniu badań HPN-100-003 oraz HPN-100-005. Ponad 95% pacjentów uczestniczących w obu badaniach wolałoby przyjmować fenylomaślan glicerolu. Ocena preferencji pacjentów, bazująca na ich postrzeganiu choroby i leczenia, stanowi element PRO (ang. *Patient-reported outcome*). Raportowanie wyników skuteczności leczenia z perspektywy pacjenta staje się coraz powszechniejsze. Większa staje się świadomość, iż leczenie powinno być nie tylko skuteczne pod względem klinicznym, ale również akceptowalne i pożądane przez pacjentów.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że szansa na wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w większości badań nie różniła się istotnie między fenylomaślanem glicerolu a fenylomaślanem sodu. W jednym z badań wykazano większą szansę na wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego w grupie fenylomaślanu glicerolu w porównaniu z fenylomaślanem sodu, co wynikać może z faktu, iż zdarzenia niepożądane w grupie NaPBA odnotowywano tylko 1. dnia (wcześniej pacjenci przyjmowali NaPBA przez co najmniej 5 dni), a zdarzenia w grupie GPB przez 10 dni trwania leczenia. Dane dla poważnych

zdarzeń niepożądanych pozwoliły stwierdzić brak istotnej różnicy w szansie wystąpienia takich zdarzeń w porównaniu fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu.

Analiza zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy fenylomaślanem glicerolu a fenylomaślanem sodu.

Analiza wystąpienia zdarzeń związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w żadnym z uwzględnionych badań nie wykazała istotnej różnicy między grupą fenylomaślanu glicerolu a grupą przyjmującą fenylomaślan sodu pod względem ryzyka wystąpienia bólu brzucha, nudności, wymiotów, biegunki, niestrawności, dyskomfortu w jamie brzusznej, dyskomfortu w jamie ustnej, zgagi, choroby refluksowej przełyku, suchości w ustach czy zapać. W jednym badaniu odnotowano natomiast większą szansę na wystąpienie wzdęć w grupie fenylomaślanu glicerolu w porównaniu z fenylomaślanem sodu (badanie HPN-100-006).

Monitorowane w badaniach zdarzenia związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania dotyczyły: hiperamonemii, wzrostu poziomu amoniaku, spadku apetytu, wzrostu apetytu oraz odwodnienia. Analiza danych nie wykazała istotnej różnicy między grupą fenylomaślanu glicerolu a grupą przyjmującą fenylomaślan sodu w żadnym z uwzględnionych badań pod względem wystąpienia takich zdarzeń.

Analiza wystąpienia zdarzeń związanych z zaburzeniami układu nerwowego w żadnym z omawianych badań nie wykazała większej szansy na wystąpienie bólu głowy, zawrotów głowy, encefalopatii, zaburzenia smaku, drżenia, oczopląsu oraz klonusu w grupie fenylomaślanu glicerolu w odniesieniu do grupy przyjmującej fenylomaślan sodu. W badaniu HPN-100-006 wykazano jednak większą szansę na wystąpienie zawrotów głowy w grupie fenylomaślanu sodu.

Analiza zdarzeń związanych z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (w tym kaszlu, bólu gardła i krtani oraz kataru) nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy fenylomaślanem glicerolu a fenylomaślanem sodu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej były parametrem bezpieczeństwa dotyczącym kontaktowego zapalenia skóry oraz jej nieprzyjemnego zapachu. Analiza danych z badań nie wykazała istotnej różnicy między grupą fenylomaślanu glicerolu a grupą przyjmującą fenylomaślan sodu pod względem ryzyka wystąpienia kontaktowego zapalenia skóry. W badaniu HPN-100-012 wykazano jednak większą szansę na pojawienie się nieprzyjemnego zapachu skóry w grupie fenylomaślanu sodu.

Monitorowane w większości badań zdarzenia związane z zaburzeniami psychicznymi dotyczyły jadłowstrętu, drażliwości, pobudzenia, nadmiernej płaczliwości oraz ogólnych zmian stanu psychicznego. Analiza danych z badań klinicznych nie wykazała istotnej różnicy między grupą fenylomaślanu glicerolu a grupą przyjmującą fenylomaślan sodu pod względem ryzyka wystąpienia takich zdarzeń.

Analiza zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami, obejmujących zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zakażenia wirusem opryszczki pospolitej, zakażenia ucha oraz górnych dróg oddechowych również nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między fenylomaślanem glicerolu a fenylomaślanem sodu w każdym z uwzględnionych badań.

Analiza pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach klinicznych nie wykazała istotnej różnicy między grupą fenylomaślanu glicerolu a grupą przyjmującą fenylomaślan sodu pod względem ryzyka wystąpienia zmęczenia, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, wzrostu wagi, limfadenopatii, szmerów serca, letargu lub senności,

uczucia głodu, dreszczy oraz nieprawidłowości w odchodach. W badaniu HPN-100-012 wykazano natomiast większą szansę na wystąpienie nietolerancji białka w grupie fenylomaślanu sodu.

6.2.2 Badania długoterminowe do 2 lat

Poziom amoniaku we krwi żyłnej pacjentów leczonych fenylomaślanem glicerolu oceniano w jednym jednoramiennym badaniu otwartym HPN-100-007, będącym (dla większości pacjentów) kontynuacją randomizowanego badania klinicznego HPN-100-006. Wyniki badania wskazały na brak znaczącej różnicy w zakresie stężenia amoniaku, które nie przekraczało górnej granicy normy ($35 \mu\text{mol/L}$), między początkiem a 12. miesiącem obserwacji, co świadczy o niezmiennej w czasie skuteczności terapii fenylomaślanem glicerolu.

W każdym z omawianych jednoramiennych badań długoterminowych zanotowano co najmniej jeden przełom hiperamonemiczny (jednokrotnie zarejestrowane stężenie amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$). W dwóch badaniach, stanowiących kontynuację badań krótkoterminowych (HPN-100-006, HPN-100-012), liczących łącznie 83 pacjentów, zanotowano 24 przełomy hiperamonemiczne. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej jednego przełomu hiperamonemicznego w ciągu 12 lub 24 miesięcy obserwacji rejestrowany odpowiednio w badaniu HPN-100-005 oraz HPN-100-009 (populacja dzieci w wieku < 2 miesięcy) wyniósł 17,6% oraz 31,3%. Z kolei częstość wystąpienia przełomu hiperamonemicznego oceniana w badaniu HPN-100-009, definiowanego jako iloraz sumy HACs i liczby dni od dnia 8. badania do 6 miesięcy lub dni podczas których pacjenci przyjmowali GPB (w zależności od tego, która liczba jest mniejsza), wyniosła 0,005 oraz 0,003 odpowiednio u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat oraz dzieci poniżej 2 miesięcy.

Zmianę poziomu glutaminy, jako jednego z produktów rozkładu amoniaku (obok mocznika), monitorowano w badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodsze grupy pacjentów. W obu analizowanych grupach (dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy oraz od 2 miesięcy do 2 lat) po 12 miesiącach leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenie glutaminy w osoczu w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania. Z kolei po 24 miesiącach obserwacji zmniejszenie poziomu glutaminy zarejestrowano wyłącznie w grupie dzieci < 2 miesiąca życia.

Ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzono w jednym badaniu długoterminowym HPN-100-005 SE, obejmującym wyłącznie populację dzieci. Do tego celu wykorzystano kwestionariusz SF-15 (stanowiący jeden z modułów zwalidowanego kwestionariusza PedsQL), uwzględniający ich funkcjonowanie fizyczne, psychiczne, społeczne oraz funkcjonowanie w szkole. Analiza wyników wykazała, że stosowanie fenylomaślanu glicerolu wiązało się z poprawą jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-15 po 12 miesiącach leczenia w odniesieniu do danych zarejestrowanych na początku leczenia.

Wszyscy pacjenci z badania HPN-100-009, obejmującego najmłodsze grupy pacjentów pomyślnie zmienili leczenie na fenylomaślan glicerolu, gdzie pomyślną zmianę leczenie definiowano jako brak objawów wskazujących na hiperamonemię oraz poziom amoniaku poniżej $100 \mu\text{mol/L}$ w ciągu 4 dni od rozpoczęcia badania.

Satysfakcję z leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego fenylomaślanem glicerolu wykazało 90% pacjentów z badania HPN-100-007, stanowiącego (dla większości pacjentów) kontynuację randomizowanego badania klinicznego HPN-100-006.

W większości badań długoterminowych wyniki dotyczące bezpieczeństwa stanowiły pierwszorzędowy punkt końcowy. Łącznie zdarzeń niepożądanych doświadczyło 87,3% pacjentów (110 z 126 pacjentów) we wszystkich badaniach długoterminowych trwających do 2 lat. Odsetek pacjentów z poważnym zdarzeniem niepożądanym w większości badań nie przekraczał 50%. Poważne zdarzenia niepożądane zarejestrowane zostały łącznie u 32 spośród 126 pacjentów (25,4%). Blisko 5% pacjentów zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (4,6%; 5 z 109 pacjentów).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (co najmniej 30% pacjentów) zarejestrowanych w ciągu 12 miesięcy leczenia fenylomaślanem glicerolu u wszystkich pacjentów łącznie należały zakażenia górnych dróg oddechowych (36,5%; 46 z 126 pacjentów). W zakresie poszczególnych badań najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi (co najmniej 30% pacjentów z poszczególnego badania/grupy badanej) były: wymioty (31,7% pacjentów z badania HPN-100-007; 52,2% z badania HPN-100-012 SE), biegunka (31,3% dzieci w wieku <2 miesięcy z badania HPN-100-009), choroba refluksowa przełyku (37,5% dzieci w wieku <2 miesięcy, z badania HPN-100-009), hiperamonemia (30,4% pacjentów z badania HPN-100-012 SE), kontaktowe zapalenie skóry (35,5% dzieci w wieku <2 miesięcy, z badania HPN-100-009) oraz wyżej wspomniane zakażenia górnych dróg oddechowych (od 31,3% do 60,9% pacjentów, odpowiednio dzieci w wieku <2 miesięcy z badania HPN-100-009 oraz badanie HPN-100-012 SE).

6.2.3 Badanie długoterminowe powyżej 5 lat

W obu grupach wiekowych badania HPN-100-011 (dzieci oraz dorośli), będącego kontynuacją leczenia pacjentów z trzech badań długoterminowych do 2 lat (HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE) po 66 miesiącach leczenia fenylomaślanem glicerolu zaobserwowano zmniejszenie stężenie amoniaku w osoczu o ponad połowę, w odniesieniu do danych zarejestrowanych na początku badania. Średni poziom amoniaku we krwi żyłnej pacjentów w czasie 36-miesięcznego okresu obserwacji nie przekraczał górnej granicy normy (35 $\mu\text{mol/L}$), po czym u kilku pacjentów zanotowano wzrost wahania stężenia amoniaku.

W czasie 66-miesięcznego okresu obserwacji zanotowano łącznie 44 przełomy hiperamonemiczne (co najmniej jednokrotnie zarejestrowane stężenie amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$) wśród 88 pacjentów. Wskaźnik przełomów hiperamonemicznych w ujęciu rocznym był niższy w przypadku leczenia fenylomaślanem glicerolu w porównaniu z odsetkiem zarejestrowanym przed włączeniem do badania w całej grupie poddanej analizie. W całej populacji roczny wskaźnik HACs zmniejszył się z 0,56 przed terapią fenylomaślanem glicerolu do 0,29 w 12-miesięcznej przedłużonej analizie bezpieczeństwa, który następnie utrzymany został na tym samym poziomie do końca trwania badania. Do najczęściej zgłaszanych czynników wywołujących przełom hiperamonemiczny należały: choroba współistniejąca (22,7%), zakażenie (13,6%) oraz niestosowanie się do zaleceń lekarza (13,6%).

Poziom glutaminy, zgodnie ze stężeniem amoniaku, zmniejszał się wraz z długotrwałym przyjmowaniem fenylomaślanu glicerolu w całej populacji, zarówno w grupie dorosłych jak i dzieci.

W długoterminowym badaniu HPN-100-011 monitorowano także zmiany w zakresie neuropsychologii pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, przyjmującymi fenylomaślan glicerolu. Obserwacja ta obejmowała ocenę ilorazu inteligencji (IQ) według skali WASI, zachowania przy użyciu Listy Zachowań Dziecięcych (CBCL), funkcji poznawczych według skali BRIEF

oraz wyniku kalifornijskiego testu uczenia się językowego u dorosłych (druga edycja, CVLT-II). Wyniki długoterminowej obserwacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego wykazały iż leczenie fenylomaślanem glicerolu związane było z poprawą wyników w zakresie funkcji poznawczych ocenianych według skali BRIEF, która utrzymywała się po 24 miesiącach leczenia GPB. Rozpoczęcie wczesnego leczenia pacjentów, u których obserwowana jest znacząca klinicznie dysfunkcja neuropsychologiczna, daje więc szansę na poprawę wyników w zakresie tego punktu końcowego. Wyniki innych testów neuropsychologicznych tj. WASI i CBCL były niezmiennie w populacji dzieci przez okres 12 miesięcy. Podobne wyniki w zakresie WASI oraz CVLT-II zanotowano u dorosłych pacjentów - w ciągu 12 miesięcy leczenia nie odnotowano żadnych niekorzystnych zmian.

Dane dotyczące bezpieczeństwa 66-miesięcznej terapii fenylomaślanem glicerolu stanowiły pierwszorzędowy punkt końcowy badania. Ponad 84% pacjentów (74 z 88 pacjentów) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w ciągu 66-miesięcznego okresu obserwacji oraz ponad 35% (31 z 88 pacjentów) doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych. Stosunkowo więcej zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych zarejestrowano w populacji dorosłych pacjentów. U 3 spośród 88 pacjentów zarejestrowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (ponad 15% pacjentów) należały: hiperamonemia (25,0%; 22 z 88 pacjentów) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (17,0%; 15 z 88 pacjentów).

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny kanadyjskiej agencji oceny leków i technologii medycznych (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fenylomaślanu glicerolu w zaburzeniach cyklu mocznikowego.

Odnalezione opracowanie wtórne miało na celu pomoc kanadyjskim decydentom opieki zdrowotnej, pracownikom służby zdrowia oraz liderom systemów opieki zdrowotnej w podejmowaniu świadomych decyzji, a tym samym podnoszeniu jakości usług opieki zdrowotnej.

W ramach zidentyfikowanego przeglądu włączono jedno randomizowane badanie kliniczne HPN-100-006. Wyniki wskazały na równoważność fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w zakresie kontroli poziomu amoniaku, mierzonego jako poziom AUC w ciągu 24-godzin ostatniego dnia leczenia daną interwencją (w 14. i 28. dniu leczenia). Terapia GPB wykazała podobną skuteczność do NaPBA także w zakresie maksymalnej średniej wartości amoniaku oraz odsetka amoniaku powyżej górnej granicy normy. Autorzy przeglądu podkreślają jednak iż wyniki badania należy interpretować z pewną ostrożnością, gdyż nie jest znana minimalna klinicznie istotna różnica w ocenie zmian poziomu amoniaku. W czasie leczenia GPB nie zanotowano żadnego przełomu hiperamonemicznego, podczas gdy w czasie leczenia NaPBA zarejestrowano jeden przełom hiperamonemiczny, który doprowadził do przerwania leczenia. U pacjentów leczonych GPB zanotowano większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do pacjentów leczonych NaPBA. Zdarzenia te były na ogół łagodne.

Wyniki długoterminowych, otwartych, jednoramiennych badań opisanych w publikacji randomizowanego badania klinicznego, włączonego do zidentyfikowanego opracowania wtórnego (Diaz 2013) wskazały iż po roku leczenia GPB wartości stężenia amoniaku oraz glutaminy

były utrzymywane na podobnym poziomie zarówno u dzieci jak i dorosłych. Liczba przełomów hiperamonemicznych była niższa w porównaniu do 12-miesięcznego okresu obserwacji przed przystąpieniem do badania. Prawie wszyscy pacjenci w ciągu 12 miesięcy leczenia GPB doświadczyli zdarzeń niepożądanych. Autorzy przeglądu podkreślają, iż interpretacja wyników badań długoterminowych jest trudna, ze względu na ograniczenia związane metodyką badań, liczebnością populacji oraz czasem trwania poszczególnych badań.

6.3.2 Analizy zbiorcze badań pierwotnych

Ze względu na to, iż nie dokonano metaanalizy wyników badań pierwotnych fenylomaślanu glicerolu w związku z ich wysoką heterogenicznością zdecydowano się przedstawić wyniki odnalezionych analiz zbiorczych tych badań. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 analizy zbiorcze obejmujące włączone do głównej części niniejszej analizy badania krótko- i długoterminowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego: Longo 2017, Berry 2014, Diaz 2013.

Analiza zbiorcza 5 krótko- i 3 długoterminowych badań

W publikacji Longo 2017 analizie zbiorczej poddano 5 badań krótkoterminowych (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-009, HPN-100-012) oraz 3 badania długoterminowe (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE).

Istotną statystycznie i klinicznie różnicę na korzyść terapii fenylomaślanem glicerolu w porównaniu do fenylomaślanu sodu zanotowano w zakresie 24-godzinnej kontroli poziomu amoniaku we krwi pacjentów z badań krótkoterminowych (AUC_{0-24h} , odpowiednio 774,1 vs. 991,2 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{L}$). Średnia różnica między grupą przyjmującą GPB a NaPBA w zakresie omawianego punktu końcowego wyniosła - 179 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{L}$ ($n=78$, $p=0,004$ w sparowanym teście t , $p=0,002$ w teście Wilcoxon). Podobne wyniki uzyskano w zakresie średniego poziomu glutaminy, który był znacząco niższy podczas leczenia GPB w porównaniu do NaPBA o $50,4 \pm 154,8$ $\mu\text{mol}/\text{L}$ ($p=0,006$ w sparowanym teście t , $p=0,004$ w teście Wilcoxon). Stężenie glutaminy w czasie leczenia fenylomaślanem glicerolu utrzymywało się na właściwym i podobnym poziomie przez 12 miesięcy (763 $\mu\text{mol}/\text{L}$ na początku badania i 748 $\mu\text{mol}/\text{L}$ w 12. miesiącu leczenia). Analiza zbiorcza badań krótkoterminowych w zakresie wyżej omawianych: poziomu AUC_{0-24h} dla amoniaku oraz poziomu glutaminy przedstawiona została w postaci wykresów słupkowych na Ryc. 7.

Średni poziom amoniaku rejestrowany w badaniach długoterminowych mieścił się w zakresie normy (do 35 $\mu\text{mol}/\text{L}$) podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji, zarówno w grupie dzieci jak i dorosłych pacjentów (Ryc. 8).

Wskaźnik przełomów hiperamonemicznych przypadających na jednego pacjenta był mniejszy podczas leczenia fenylomaślanem glicerolu w porównaniu do danych zarejestrowanych przed rozpoczęciem badania. Przełomy hiperamonemiczne dotyczyły najczęściej populacji w wieku od 2 do 5 lat. Wskaźnik HACs przed rozpoczęciem badania wynosił średnio 0,58 na jednego pacjenta na rok, podczas gdy w czasie leczenia GPB, wyznaczany w ten sam sposób, średnio 0,29 (Ryc. 9).

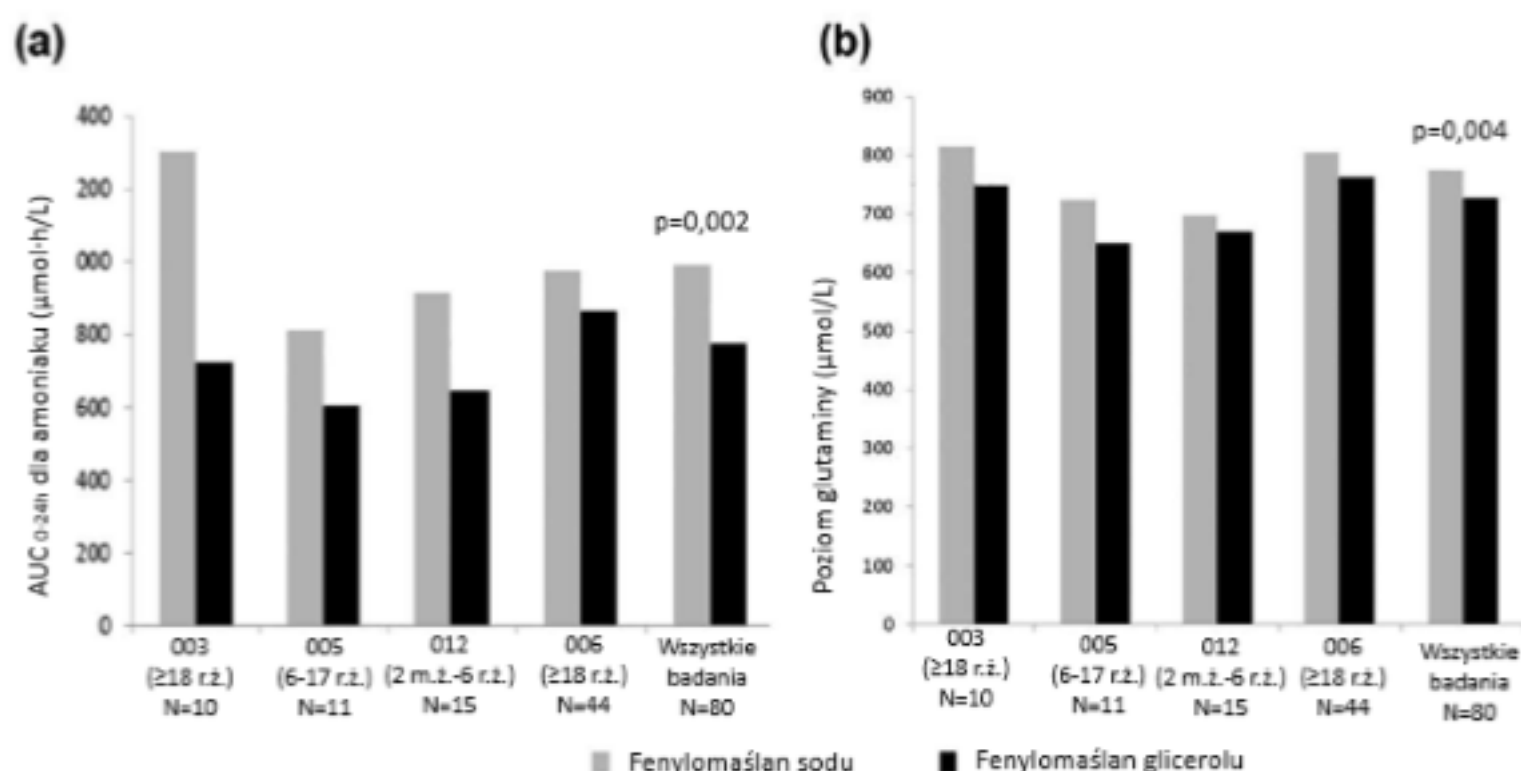
Wyniki wszystkich przeprowadzonych testów neuropsychologicznych pozostawały niezmiennie przez cały okres trwania badania w populacji dorosłych pacjentów. Wśród 22 dzieci, które ukończyły badania długoterminowe zanotowano statystycznie istotną poprawę w zakresie funkcji wykonawczych, ocenianych przy użyciu skali BRIEF. Wyniki te wskazują na to,

iz funkcje neurokognitywne mogą ulec poprawie podczas efektywnej terapii, zwłaszcza gdy zostanie ona wcześniej rozpoczęta.

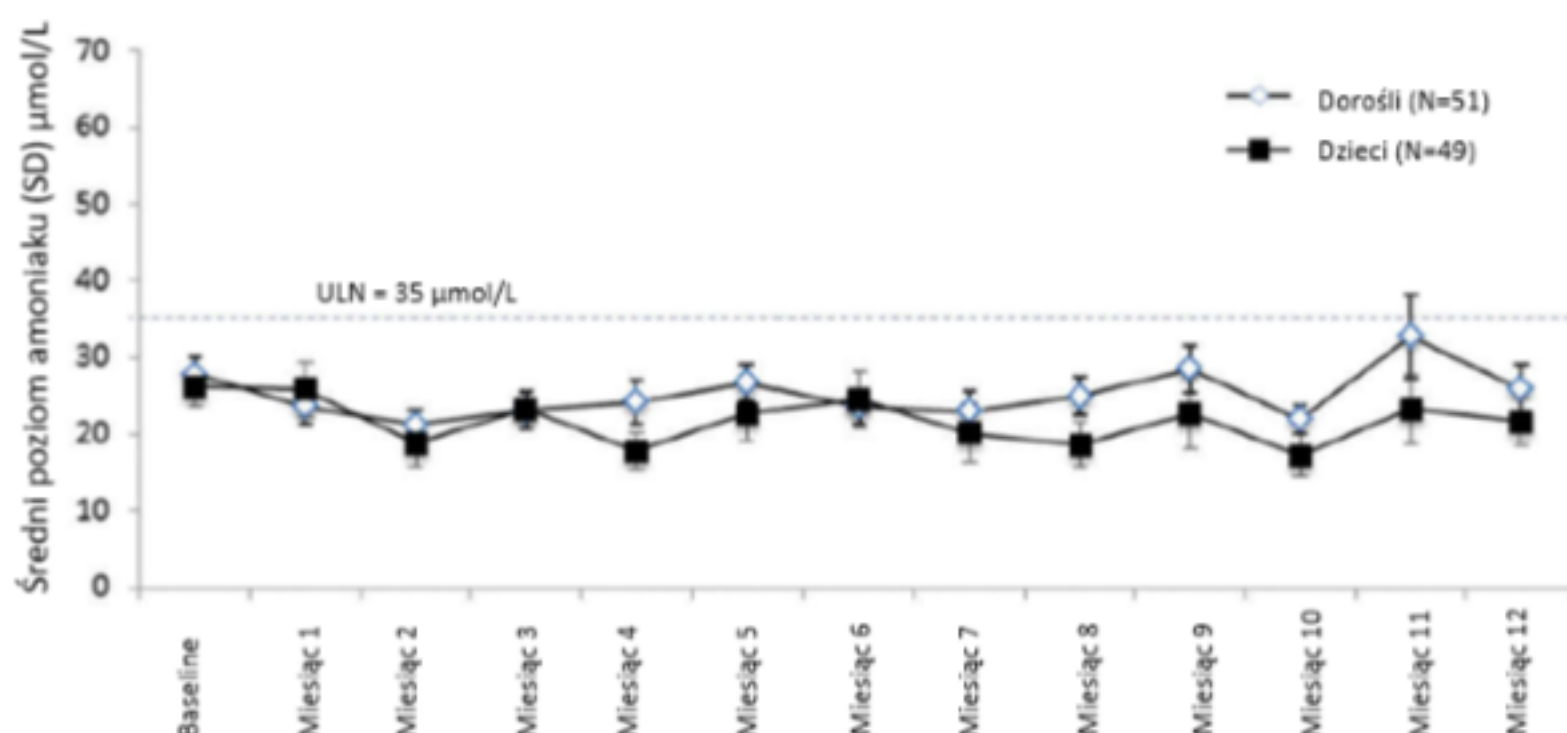
Analiza zbiorcza dotycząca bezpieczeństwa stosowania terapii fenylomaślanem glicerolu obejmująca 114 pacjentów wykazała, iż leczenie GPB było na ogół dobrze tolerowane. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n=32; 28,2%), zaburzenia układu nerwowego (n=14; 12,3%) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n=12; 12,3%). Analiza zbiorcza wyników nie wykazała takiego zdarzenia niepożądanego, które spełniałoby kryterium bardzo często występującego. Spośród zdarzeń niepożądanych spełniających wspólne kryteria dotyczące liczby pacjentów (≥ 2 pacjentów) oraz najczęstszych zgłoszeń ($\geq 5\%$ (6 pacjentów)) odnotowano: biegunkę, wzdęcia i bóle głowy (n=10; 8,8% każdy), wymioty (n=7; 6,1%), zmęczenie, nudności nieprzyjemny zapach skóry (n=6; 5,3% każdy). Spośród 100 pacjentów uczestniczących w badaniach długoterminowych 26 zgłosiło poważne zdarzenia niepożądane, ale żadnego z tych zdarzeń nie uznano za powiązane z leczeniem GPB.

Podsumowując, terapia fenylomaślanem glicerolu jest co najmniej porównywalna do fenylomaślanu sodu pod względem skuteczności i bezpieczeństwa jej stosowania u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku ≥ 2 miesięcy. Analiza zbiorcza badań wskazała jednak na wyższą kontrolę poziomu amoniaku i niższą szansę wystąpienia przełomu hiperamonemicznego podczas leczenia fenylomaślanem glicerolu. Terapia GPB zwiększa również szansę pacjentów na prawidłowy wzrost i rozwój przy dobrej jakości życia.

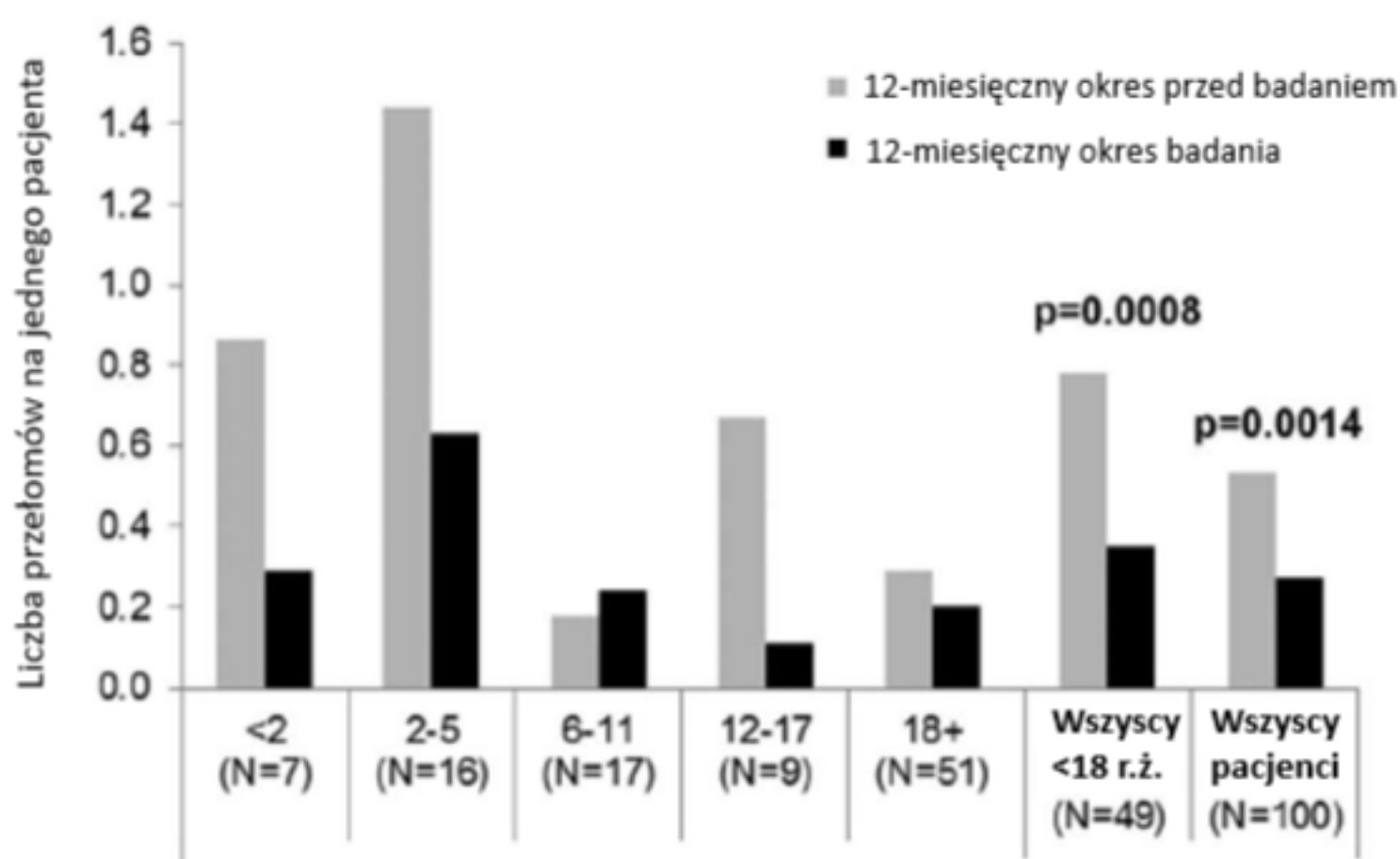
Ryc. 7. Analiza zbiorcza badań krótkoterminowych fenylomaślanu glicerolu i fenylomaślanu sodu: a) AUC_{0-24h} dla amoniaku b) średni poziom glutaminy (Longo 2017, zmodyfikowane).



Ryc. 8. Analiza zbiorcza w zakresie długoterminowej kontroli poziomu amoniaku pacjentów leczonych fenylomaślanem glicerolu (Longo 2017, zmodyfikowane).



Ryc. 9. Liczba HACs przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie długoterminowej terapii fenylomaślanem glicerolu (analiza zbiorcza) (Longo 2017, zmodyfikowane).



Analiza zbiorcza 2 krótko- i 3 długoterminowych badań obejmujących populację dzieci

W publikacji Berry 2014 analizie zbiorczej poddano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fenylomaślanu glicerolu z badań krótko- i długoterminowych obejmujące wyłącznie populację dzieci. Do badań krótkoterminowych włączono badania: HPN-100-005 (dzieci w wieku 6-17 lat) oraz HPN-100-012 (dzieci w wieku od 29 dni do 5 lat). Badania długoterminowe obejmowały dzieci z badań HPN-100-005 SE, HPN-100-012 SE oraz HPN-100-007.

W każdym z poszczególnych badań krótkoterminowych średnia AUC dla amoniaku, mierzona w ciągu 24 godzin, była nieznacząco niższa w czasie leczenia GPB w porównaniu do NaPBA. Wyniki analizy zbiorczej badań wykazały, iż wartość średnia AUC dla amoniaku była istotnie niższa podczas terapii GPB w porównaniu do NaPBA (627 (SD=302) vs. 872 (SD=515) $\mu\text{mol/L}$; $p=0,008$). Wartość AUC była wyższa wśród młodszych pacjentów (GPB: 700,4; 634,5 i 539,0 $\mu\text{mol/L}$; NaPBA: 1449,3; 757,8; 806,6 $\mu\text{mol/L}$ odpowiednio u pacjentów w wieku <2, 2-11 oraz 12-17 lat). W każdej z grupie wiekowej poziom AUC amoniaku był niższy w czasie leczenia GPB, jednak istotną statystycznie różnicę wykazano w grupie 2-11 lat (634,5 vs. 757,8 $\mu\text{mol/L}$; $p=0,037$). Podczas leczenia GPB odnotowano także znacząco mniej nieprawidłowych wartości amoniaku (powyżej 35 $\mu\text{mol/L}$) niż w czasie leczenia NaPBA (15% vs. 35%; $p=0,02$).

U wszystkich pacjentów zarejestrowano również niższy średni poziom glutaminy podczas leczenia GPB, w porównaniu do NaPBA (660,8 (SD=264,4) vs. 710,0 (SD=158,7) $\mu\text{mol/L}$). Wyniki te były spójne w każdej grupie wiekowej, jednak w żadnej nie wykazano różnicy istotnej statystycznie (<2 lat: 479,3 (SD=160,3) vs. 616,7 (SD=63,6) $\mu\text{mol/L}$; 2-11 lat: 711,9 (SD=146,6) vs. 739,1 (SD=160,3) $\mu\text{mol/L}$; 12-17 lat: 566,5 (SD=129,0) vs. 649,0 (SD=185,7) $\mu\text{mol/L}$).

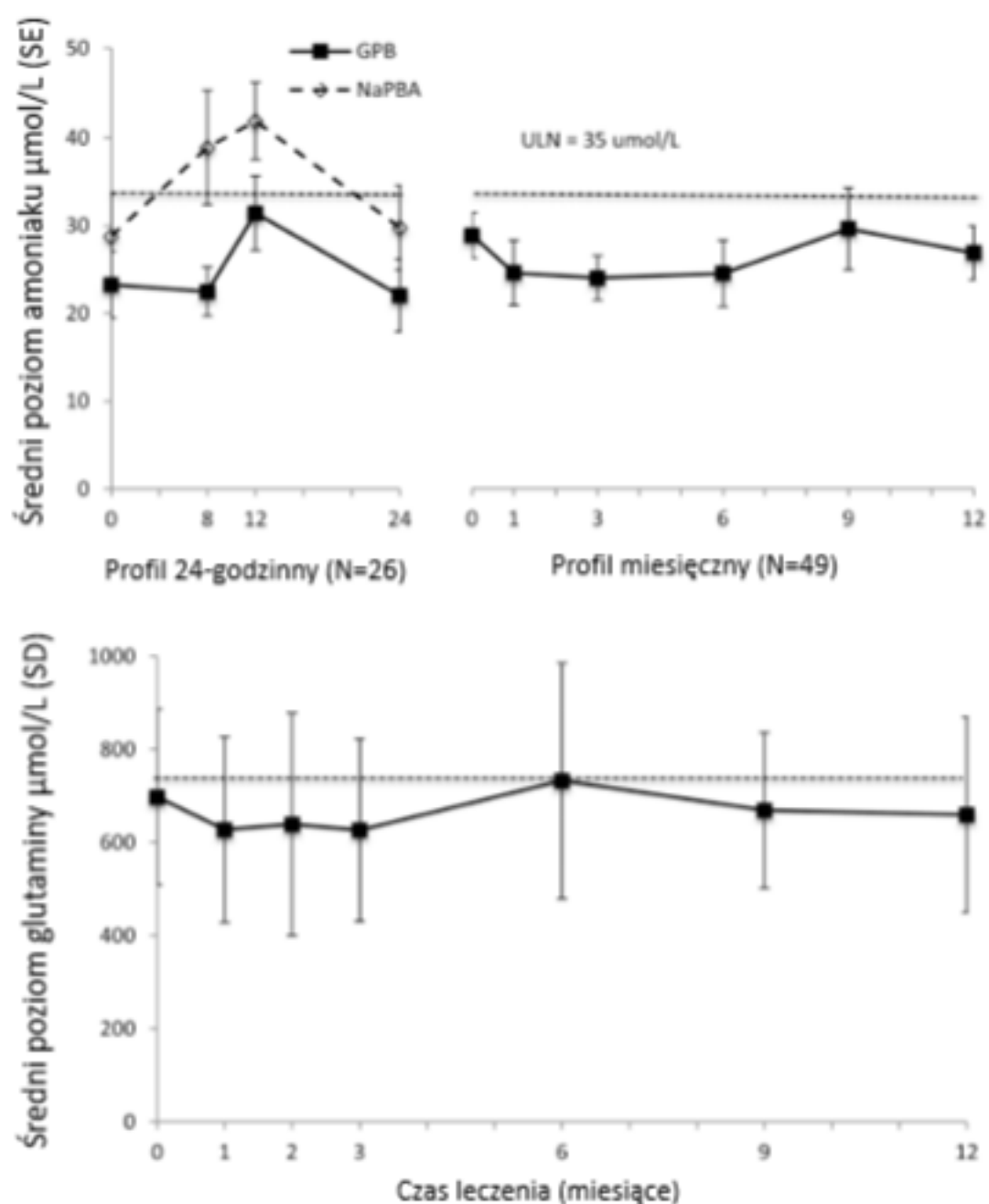
Średni poziom amoniaku, glutaminy oraz kwasu glutaminowego w ciągu 12-miesięcznego leczenia pozostawały w zakresie prawidłowych wartości w czasie leczenia fenylomaślanem glicerolu (Ryc. 10). Średnie wartości niezbędnych aminokwasów, w tym izoleucyny, leucyny i waliny również mieściły się w normie podczas długoterminowego leczenia GPB.

U 12 pacjentów (24,5%) w czasie 12 miesięcy leczenia fenylomaślanem glicerolu zanotowano 17 przełomów hiperamonemicznych, podczas gdy w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia zarejestrowano 38 przełomów u 21 pacjentów (42,9%) (Ryc. 11). W czasie leczenia zarówno NaPBA jak i GPB, do najczęstszych przyczyn HACs należały, choroby współistniejące, a najczęstszym objawem klinicznym były nawracające wymioty.

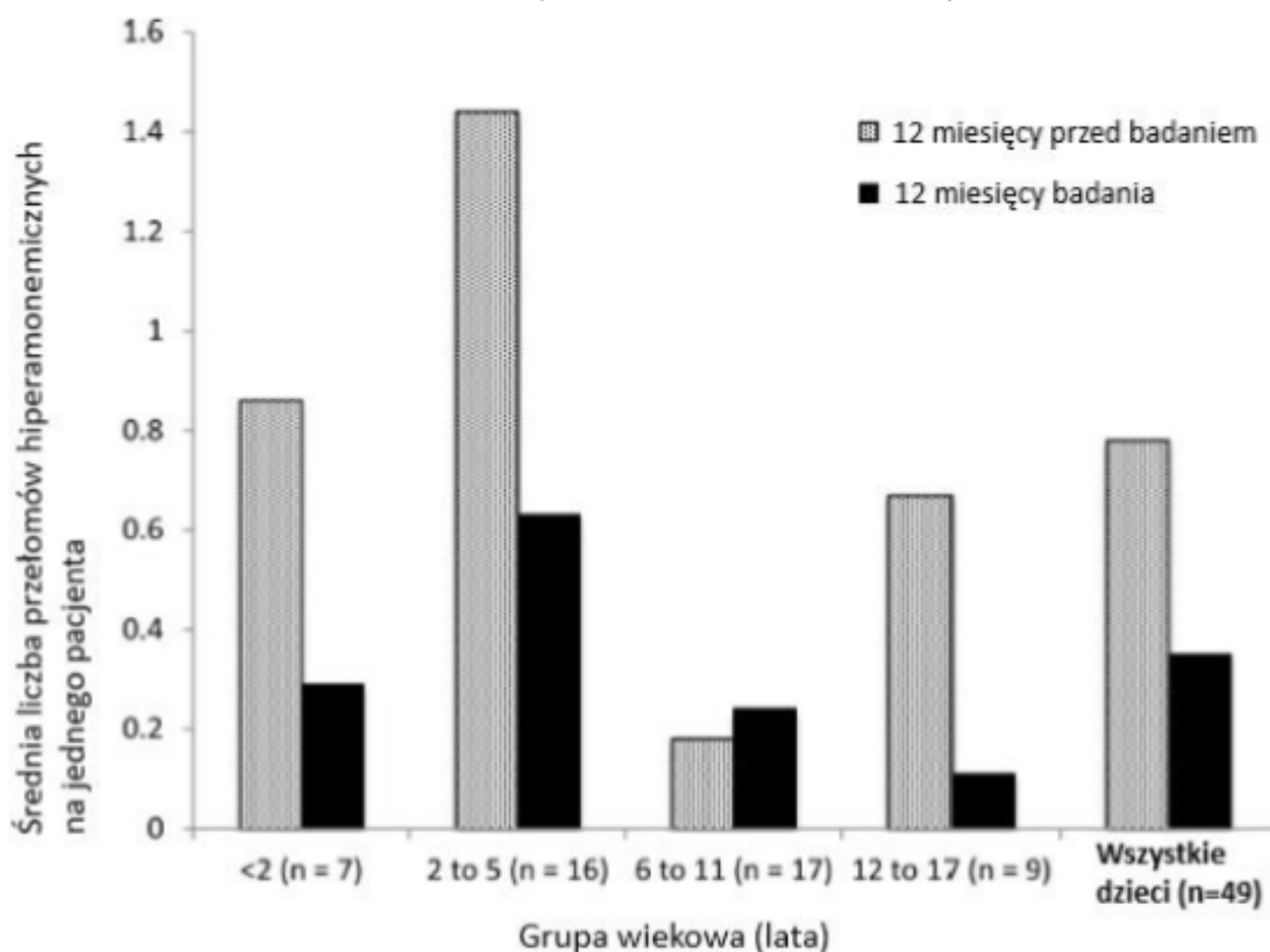
Zgłaszane przez >10% pacjentów zdarzenia niepożądane w czasie przyjmowania terapii GPB obejmowały: zakażenie górnych dróg oddechowych, kaszel, wymioty, biegunkę, zmniejszenie apetytu, zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie gardła. Liczba objawów, które najprawdopodobniej związane były z leczeniem (tj. wymioty, biegunka, zmniejszenie apetytu) pozostawała niezmienna i/lub wykazywały tendencje do zmniejszania się w czasie.

Podsumowując, 24-godzinna kontrola w zakresie zmiany poziomu amoniaku nie dowiodła znaczącej różnicy między leczeniem GPB a NaPBA w poszczególnych badaniach, jednak wyniki analiz zbiorczych wykazały znacząco niższe wartości amoniaku w grupie leczonej fenylomaślanem glicerolu. Długoterminowe leczenie GPB wiązało się z utrzymaniem wartości stężenia glutaminy oraz innych aminokwasów w zakresie prawidłowych wartości, a także z mniejszą liczą przełomów hiperamonemicznych w odniesieniu do 12-miesięcznego okresu obserwacji przed przystąpieniem do badania.

Ryc. 10. Zmiana średniej wartości amoniaku oraz glutaminy w czasie 12-miesięcznego leczenia fenylomaślanem glicerolu oraz zmiana średniej wartości amoniaku w czasie 24 godzin leczenia fenylomaślanem glicerolu i fenylomaślanem sodu (Berry 2014, zmodyfikowane).



Ryc. 11. Wskaźnik przełomów hiperamonemicznych w czasie 12 miesięcy przed przystąpieniem do badania (przyjmowanie fenylomaślanu sodu) oraz w czasie 12 miesięcy leczenia fenylomaślanem glicerolu w danych grupach wiekowych (Berry 2014, zmodyfikowane).



Analiza zbiorcza 3 krótko- i 2 długoterminowych badań

W publikacji Diaz 2013 analizie zbiorczej poddano 3 badania krótkoterminowe (HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005) oraz 2 długoterminowe (HPN-100-007, HPN-100-005 SE).

W każdym z uwzględnionych badań krótkoterminowych wykazano równoważność fenylomaślanu glicerolu do fenylomaślanu sodu w zakresie poziomu amoniaku, jednak niższe wartości odnotowywano w grupie GPB. W analizie zbiorczej badań różnica w zakresie stężenia amoniaku między dwoma terapiami była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Analiza równoważności terapii była spójna wśród analizowanych subpopulacji, w tym: wieku (6-17, ≥ 18 lat), płci, podtypu UCD (OTC, nie-OTC) oraz wieku pojawienia się objawów UCDs (≤ 2 , > 2 lat).

Poziom glutaminy w poszczególnych badaniach krótkoterminowych był niższy w grupie fenylomaślanu glicerolu, jednak istotną statystycznie różnicę w zakresie tego punktu końcowego wykazano w analizie zbiorczej badań (średnia (SD): 740,7 (262,8) vs. 792,7 (247,3) $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,006$ w sparowanym teście t , $p = 0,004$ w teście Wilcoxona).

W analizie zbiorczej dotyczącej bezpieczeństwa stosowania fenylomaślanu glicerolu i fenylomaślanu sodu do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (32,3% i 25,7%) oraz zaburzenia związane z układem nerwowym (12,3% i 15,7%). Raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u co najmniej 10% pacjentów leczonych fenylomaślanem glicerolu były: biegunka, wzdęcia i ból głowy oraz podczas leczenia fenylomaślanem sodu - nudności.

Średnie wartości amoniaku zarejestrowane w czasie długoterminowego leczenia fenylomaślanem glicerolu były podobne do tych zarejestrowanych w czasie 24 godzin w badaniach

krótkoterminowych oraz znacznie poniżej górnej granicy normy ($35 \mu\text{mol/L}$) tj. w zakresie od $6,3$ (9. miesiąc) do $29,6 \mu\text{mol/L}$ (miesiąc 11) zarówno u dzieci jak i dorosłych pacjentów. Porównanie poziomu amoniaku rejestrowanego w ciągu 24 godzin ostatniego dnia leczenia odpowiednio fenylomaślanem glicerolu lub fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych oraz w czasie długoterminowej obserwacji przedstawiono na Ryc. 12.

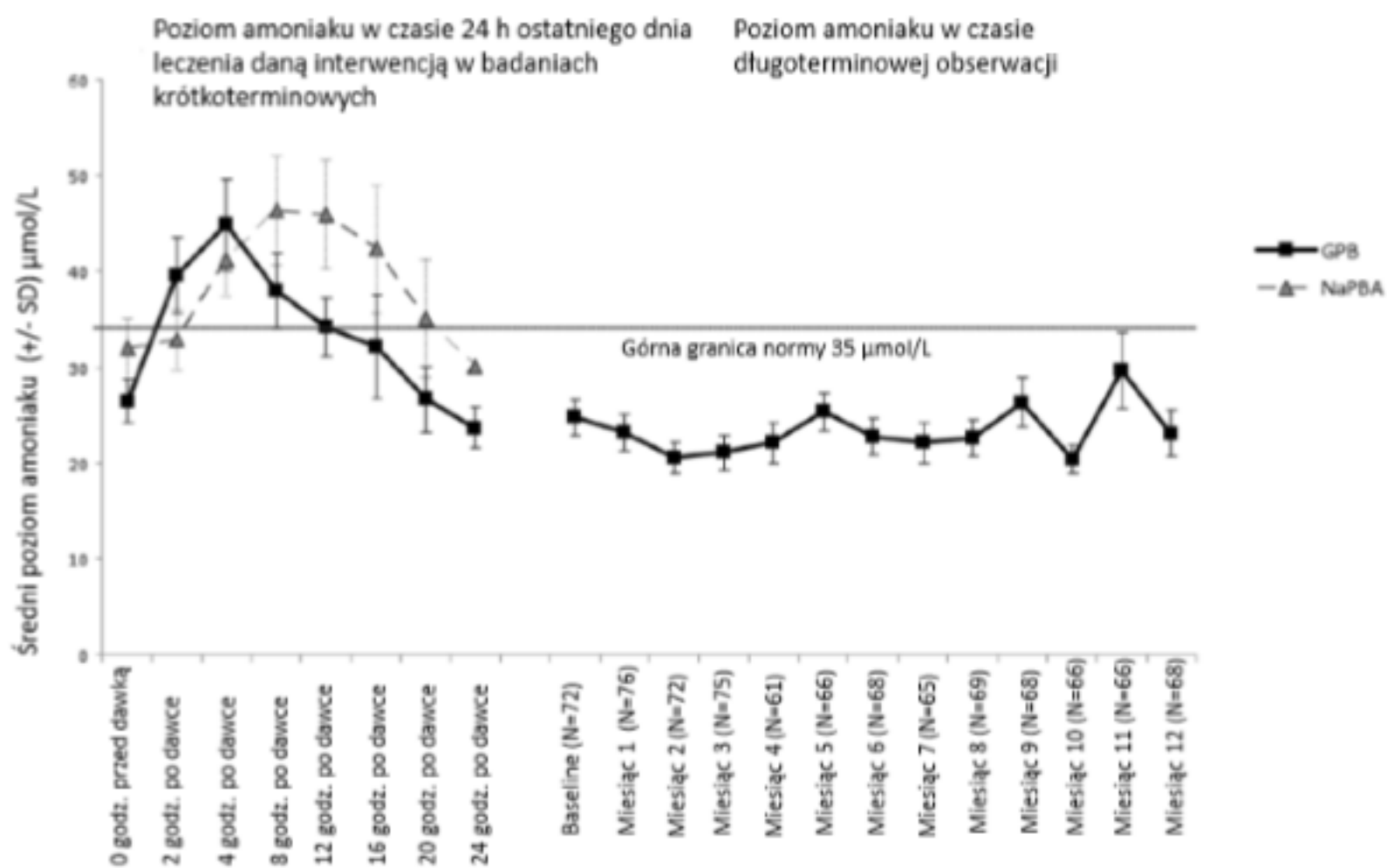
Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (co najmniej 10% pacjentów) w czasie długoterminowej terapii fenylomaślanem glicerolu należały: wymioty, zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności, zapalenie nosogardzieli, biegunka, ból głowy, hiperamonemia, zmniejszenie apetytu, kaszel, zmęczenie, zawroty głowy i ból gardła. W porównaniu do leczenia z badań krótkoterminowych - zgłoszono tylko dwa nowe zdarzenia niepożądane (hiperamonia i zawroty głowy), które wcześniej nie były zgłaszane.

W okresie 12 miesięcy poprzedzających leczenie fenylomaślanem glicerolu u 15 pacjentów zanotowano 24 przełomy hiperamonemiczne, podczas gdy w czasie leczenia GPB 12 pacjentów doświadczyło 15 omawianych zdarzeń.

Wyniki wszystkich testów neuropsychologicznych pozostawały niezmiennie przez cały okres trwania badania w populacji dorosłych, podobnie jak wyniki kwestionariusza CBCL oraz skali WASI u dzieci. Wyniki podskal BRIEF zarejestrowane na początku badania były na poziomie lub zbliżone do wyniku T, wynoszącego 65 punktów, co odpowiada granicy i/lub znaczącej klinicznie dysfunkcji. Wśród 22 dzieci, które ukończyły testy neuropsychologiczne po 12 miesiącach leczenia, zanotowano znaczącą poprawę w zakresie każdej domeny skali BRIEF w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania (wskaźnik behawioralny - $53,7$ ($SD=9,8$) vs. $60,4$ ($SD=14,0$), $p=0,028$; wskaźnik metapoznania - $57,5$ ($SD=9,8$) vs. $67,5$ ($SD=13,7$), $p<0,001$; wskaźnik funkcji wykonawczych - $56,5$ ($SD=9,7$) vs. $66,2$ ($SD=14,0$), $p<0,001$).

Podsumowując, terapia fenylomaślanem glicerolu wiązała się z lepszą kontrolą poziomu amoniaku w porównaniu do leczenia fenylomaślanem sodu. Długoterminowe przyjmowanie GPB wiązało się również ze znaczącą poprawą funkcji wykonawczych pacjentów cierpiących na zaburzenia cyklu mocznikowego.

Ryc. 12. Zmiana poziomu amoniaku w badaniach krótko- i długoterminowych - analiza zbiorcza wyników (Diaz 2013, zmodyfikowane).



7 Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują iż fenylomaślan glicerolu stosowany u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego wykazuje podobną skuteczność do fenylomaślanu sodu oraz charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Ze względu na wysoką heterogeniczność poszczególnych badań fenylomaślanu glicerolu nie przeprowadzono metaanalizy wyników, jednak dane z odnalezionych analiz zbiorczych badań, włączonych do niniejszego opracowania, wykazały istotną statystycznie i klinicznie różnicę na korzyść terapii fenylomaślanem glicerolu w zakresie kontroli poziomu amoniaku, a co za tym idzie poziomu glutaminy we krwi pacjentów poddanych leczeniu. Długoterminowe stosowanie fenylomaślanu glicerolu wiązało się z uzyskaniem podobnego poziomu skuteczności dla najistotniejszych klinicznie punktów końcowych, jakimi są: poziom amoniaku, poziom glutaminy oraz liczba przełomów hiperamonemicznych.

Wyniki dotyczące preferencji pacjentów odnośnie leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego spośród stosowanych uprzednio fenylomaślanu sodu i fenylomaślanu glicerolu wykazały iż ponad 95% pacjentów wolałoby być leczona fenylomaślanem glicerolu. Ocena preferencji pacjentów, bazująca na ich postrzeganiu choroby i leczenia, stanowi element PRO (ang. *Patient-reported outcome*). Raportowanie wyników skuteczności leczenia z perspektywy pacjenta staje się coraz powszechniejsze. Większa staje się świadomość, iż leczenie powinno być nie tylko skuteczne pod względem klinicznym, ale również akceptowalne i pożądane przez pacjentów. Kolejnym istotnym klinicznie punktem końcowych badań była jakość życia pacjentów leczonych fenylomaślanem glicerolu, oceniona na podstawie kwestionariusza stanowiącego jeden z modułów zwalidowanego kwestionariusza PedsQL. Analiza wyników wykazała, iż stosowanie fenylomaślanu glicerolu wiązało się z poprawą jakości życia pacjenta w aspekcie jego funkcjonowania fizycznego, psychicznego, społecznego lub/i funkcjonowania w szkole .

Do upośledzenia funkcji poznawczych może dojść nawet u 45% pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Wyniki badań długoterminowych wykazały iż leczenie fenylomaślanem glicerolu związane było z poprawą wyników w zakresie funkcji poznawczych ocenianych według skali BRIEF, która utrzymywała się po 24 miesiącach leczenia GPB. Rozpoczęcie wczesnego leczenia pacjentów, u których obserwowana jest znacząca klinicznie dysfunkcja neuropsychologiczna, daje więc szansę na poprawę wyników w zakresie tego punktu końcowego.

Analiza danych wykazała korzystny profil bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu, choć stosowanie fenylomaślanu glicerolu wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzenia niepożądanego w porównaniu z fenylomaślanem sodu, według jednego z badań pierwotnych.

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

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 82. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w bazie Medline (PubMed) na dzień 10.03.2022.

1.	glycerol phenylbutyrate [Supplementary concept]	28
2.	glycerol phenylbutyrate [Text Word]	54
3.	ravicti [Text Word]	4
4.	HPN-100 [Text Word]	6
5.	HPN 100 [Text Word]	6
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	55
7.	urea cycle disorders [MeSH Terms]	1 957
8.	urea cycle disorder [MeSH Terms]	1 957
9.	urea cycle disorder [Text Word]	332
10.	urea cycle disorders [Text Word]	841
11.	UCDs [Text Word]	199
12.	UCD [Text Word]	1 204
13.	carbamoyl phosphate synthase I deficiency [Text Word]	127
14.	CPS deficiency [Text Word]	19
15.	ornithine carbamoyltransferase deficiency [Text Word]	966
16.	OTC deficiency [Text Word]	347
17.	argininosuccinate synthetase deficiency [Text Word]	49
18.	ASS deficiency [Text Word]	20
19.	argininosuccinate lyase deficiency [Text Word]	65
20.	ASL deficiency [Text Word]	39
21.	arginase deficiency [Text Word]	118
22.	ARG deficiency [Text Word]	17
23.	ornithine translocase deficiency [Text Word]	2
24.	hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome [Text Word]	6
25.	HHH [Text Word]	379
26.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	3 959
27.	#6 AND #26	35

Tab. 83. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w bazie Embase na dzień 10.03.2022.

1.	('glycerol'/exp OR glycerol) AND ('phenylbutyrate'/exp OR phenylbutyrate)	186
2.	ravicti	32
3.	HPN 100	226
4.	urea AND cycle AND disorders	2 215
5.	urea AND cycle AND disorder	2 839
6.	ucds	345

7.	ucd	16 443
8.	carbamoyl AND phosphate AND synthase AND i AND deficiency	201
9.	cps AND deficiency	420
10.	ornithine AND carbamoyltransferase AND deficiency	1 096
11.	otc AND deficiency	967
12.	argininosuccinate AND synthetase AND deficiency	305
13.	ass AND deficiency	320
14.	argininosuccinate AND lyase AND deficiency	316
15.	asl AND deficiency	622
16.	arginase AND deficiency	1 044
17.	arg AND deficiency	1 325
18.	ornithine AND translocase AND deficiency	10
19.	'hyperornithinaemia hyperammonaemia' AND homocitrullinuria AND syndrome	15
20.	hhh	526
21.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	24 420
22.	#1 OR #2 OR #3	388
23.	#21 AND #22	93
24.	#22 AND #23 AND [embase]/lim	90

Tab. 84. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w bazie Cochrane na dzień 10.03.2022..

1.	(glycerol phenylbutyrate): ti,ab,kw	19
2.	(ravicti): ti,ab,kw	3
3.	HPN 100: ti,ab,kw	20
4.	HPN-100: ti,ab,kw	10
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	31

8.2 Skala AMSTAR

Tab. 85. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	CADTH 2017
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Tak
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Tak
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	Tak
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia? Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	Tak
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych? <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	Tak
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). <i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	Tak
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p>	Nie

Pytanie	CADTH 2017
<p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>	
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p><i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>	Nie
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi²). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	Nie dotyczy
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>	Nie dotyczy
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>	Tak
<p>Podsumowanie wyników</p>	7/11
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>	

8.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 86. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepie- nie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

8.4 Skala NICE dla badań jednoramiennych

Tab. 87. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Ocena				
	005 SE	007	009	012 SE	011
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak*	Tak*	Nie	Tak*	Tak*
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie**	Nie	Tak	Nie**	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8	7/8	7/8	7/8	8/8
*w większości pacjenci kontynuowali leczenie					
**spowodowane małą liczebnością populacji w badaniu					

8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
CADTH 2017	Common Drug Review. Clinical Review Report for Ravicti. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), April 2017.

8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
Diaz 2013 (006)	Diaz GA, Krivitzky S, Mokhtarani M et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. <i>Hepatology</i> 2013;57(6):2171-9. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00992459 [dostęp: 15.07.2020]
007	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00947297 [dostęp: 15.07.2020]
Lee 2010 (003)	Lee B, Rhead W, Diaz GA et al. Phase 2 comparison of a novel ammonia scavenging agent with sodium phenylbutyrate in patients with urea cycle disorders: safety, pharmacokinetics and ammonia control. <i>Mol Genet Metab</i> 2010;100(3):221-8. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00551200 [dostęp: 15.07.2020]
Lichter-Konecki (005)	Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); Phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. <i>Mol Genet Metab.</i> 2011; 103(4): 323-9. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00947544 [dostęp: 15.07.2020]
005 SE	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00947544 [dostęp: 15.07.2020]
Smitch 2013 (012)	Smith W, Diaz GA, Lichter-Konecki U et al. Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. <i>J Pediatr.</i> 2013;162(6):1228-34, 1234.e1. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01347073 [dostęp: 15.07.2020]
012 SE	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01347073 [dostęp: 15.07.2020]
Diaz 2019 (011)	Diaz GA, Schulze A, Longo N et al. Long-term safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for the management of urea cycle disorder patients. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2019;172(4):336-45. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01257737 [dostęp: 15.07.2020]
Longo 2021, Berry 2017, Berry 2018 (009)	Longo N, Diaz GA, Lichter-Konecki U et al. Glycerol phenylbutyrate efficacy and safety from an open label study in pediatric patients under 2 months of age with urea cycle disorders. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2021;19-26. Berry SA, Longo N, Diaz GA et al. Safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for management of urea cycle disorders in patients aged 2months to 2years. <i>Mol Genet Metab</i> 2017;122(3):46-53. Berry SA, Vockley J, Vinks AA et al. Pharmacokinetics of glycerol phenylbutyrate in pediatric patients 2 months to 2 years of age with urea cycle disorders. <i>Mol Genet Metab</i> 2018 ;125(3):251-257. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02246218 [dostęp: 15.07.2020]

8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Berry 2014	Berry SA, Lichter-Konecki U, Diaz GA et al. Glycerol Phenylbutyrate Treatment in Children with Urea Cycle Disorders: Pooled Analysis of Short and Long-term Ammonia Control and Outcomes. <i>Mol Genet Metab</i> 2014 May;112(1):17-24.	analiza zbiorcza badań
Hook 2016	Hook D, Diaz GA, Lee B et al. Protein and calorie intakes in adult and pediatric subjects with urea cycle disorders participating in clinical trials of glycerol phenylbutyrate. <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i> 2016;6:34-40	analiza <i>post hoc</i>
Huemer 2016	Huemer M, Carvalho DR, Mrum JM et al. Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase 1 deficiency. <i>J Inher Metab Dis</i> 2016: DOI 10.1007/s10545-016-9928-y.	ogólna obserwacja pacjentów z deficytem ARG1
Laemmle 2016	Laemmle A, Stricker T, Haberle J. Switch from Sodium Phenylbutyrate to Glycerol Phenylbutyrate Improved Metabolic Stability in an Adolescent with Ornithine Transcarbamylase Deficiency. <i>JIMD Reports</i> 2016; DOI: 10.1007/8904_2016_551.	opis przypadku
Lee 2013	Lee B. Optimizing ammonia (NH ₃) control in Urea cycle disorder (UCD) patients: Short and long-term implications." <i>Journal of inherited metabolic disease</i> 2013;36 SUPPL. 1,S138.	abstrakt konferencyjny
Lee 2014	Lee B, Diaz GA, Rhead W et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. <i>Genetics in Medicine</i> 2014;17(7):561-8.	analiza <i>post hoc</i>
Lee 2016	Lee B, Diaz GA, Rhead W et al. Glutamine and hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorders. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2016;117(1):27-32.	analiza <i>post hoc</i>
Longo 2017	Longo N, Holt RJ. Glycerol phenylbutyrate for the maintenance treatment of patients with deficiencies in enzymes of the urea cycle. <i>Expert opinion on orphan drugs</i> 2017;5(12):999-1010.	analiza zbiorcza badań
Miksa 2018	Miksa M. Maximal medical ICP/ CPP management in a 5-year-old with argininemia-associated cerebral edema. <i>Research Snapshot Theater: Neuroscience X</i> 2018;47.	opis przypadku
Mokhtarani 2012	Mokhtarani M, Diaz GA, Rhead W et al. Urinary Phenylacetylglutamine as Dosing Biomarker for Patients with Urea Cycle Disorders. <i>Mol Genet Metab</i> 2012; 107(3):308-14.	analiza <i>post hoc</i>
Mokhtarani 2013	Mokhtarani M, Diaz GA, Rhead W et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. <i>Mol Genet Metab.</i> 2013;110(4):446-53.	analiza <i>post hoc</i>
Mokhtarani 2015	Mokhtarani M, Diaz GA, Lichter-Konecki U et al. Urinary phenylacetylglutamine (U-PAGN) concentration as biomarker for adherence in patients with urea cycle disorders (UCD) treated with glycerol phenylbutyrate. <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i> 2015;5:12-4.	analiza <i>post hoc</i>
Monteleone 2013	Monteleone JPR, Mokhtarani M, Diaz GA et al. Population Pharmacokinetic Modeling and Dosing Simulations of Nitrogen-Scavenging Compounds: Disposition of Glycerol Phenylbutyrate and Sodium Phenylbutyrate in Adult and Pediatric Patients with Urea Cycle Disorders. <i>Pharmacokinetics</i> 2013;53(7):699-710.	analiza <i>post hoc</i>
Nagamani 2015	Nagamani SCS, Diaz GA, Rhead W et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2015;116:29-34.	analiza <i>post hoc</i>
Oishi 2014	Oishi K, Diaz GA. Glycerol phenylbutyrate for the chronic management of urea cycle disorders. <i>Expert Rev Endocrinol Metab</i> 2014;9(5):427-34.	artykuł poglądowy
Posset 2019	Posset R, Gropman AL, Nagamani SCS. Impact of Diagnosis and Therapy on Cognitive Function in Urea Cycle Disorders. <i>Ann Neurol</i> 2019;86:116-28.	ogólna obserwacja pacjentów z UCDs

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Scharschmidt 2015	Scharschmidt BF. Clinical utility of urinary phenylacetylglutamine (UPAGN) concentration as an adherence biomarker for patients with urea cycle disorders (UCDS) treated with glycerol phenylbutyrate (GPB). <i>Journal of inherited metabolic disease</i> 2015;38:S147.	abstrakt konferencyjny
Simon 2018	Simon G. Variability of presentation and clinical course in argininosuccinate lyase (ASL) deficiency: The Oklahoma experience. <i>Molecular genetics and metabolism</i> 2018:76-77	abstrakt konferencyjny
Stuy 2015	Stuy M, Chen GF, Masonek JM, Scharschmidt BF. Refeeding syndrome in a young woman with argininosuccinate lyase deficiency. <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i> 2015;4:6-8.	opis przypadku

8.8 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.8.1 Kwestionariusz SF-15

Nr ident: _____
Data: _____

PedsQL™

Pediatryczny kwestionariusz jakości życia

Version 4.0 Short Form (SF15) - Polish (Poland)

FORMULARZ DLA MŁODZIEŻY (13-18 lat)

WSKAZÓWKI

Na następnej stronie znajduje się lista rzeczy, które mogą sprawiać Ci kłopot. Pomyśl, co działo się z Tobą przez **OSTATNI MIESIĄC**. Przeczytaj każde zdanie i zaznacz, **jak dużo problemów** masz z każdą z tych rzeczy. Odpowiedz, zakreślając:

- 0 jeżeli **nigdy** nie masz z nią problemu
- 1 jeżeli **prawie nigdy** nie masz z nią problemu
- 2 jeżeli **czasami** masz z nią problem
- 3 jeżeli **często** masz z nią problem
- 4 jeżeli **prawie zawsze** masz z nią problem

Nie ma złych odpowiedzi.
Jeżeli nie rozumiesz pytania, proszę, poproś o pomoc.

PedsQL 2

Pomyśl, co działo się z Tobą przez **OSTATNI MIESIĄC**. Przeczytaj każde zdanie i zaznacz, jak dużo **problemów** masz z następującymi rzeczami...

O MOIM ZDROWIU I ZAJĘCIACH (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Trudno jest mi przejść więcej niż 100 metrów	0	1	2	3	4
2. Trudno jest mi biegać	0	1	2	3	4
3. Trudno jest mi uprawiać sport lub ćwiczyć	0	1	2	3	4
4. Trudno jest mi podnieść coś ciężkiego	0	1	2	3	4
5. Trudno jest mi pomagać w domu	0	1	2	3	4

O MOICH UCZUCIACH (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Boję się	0	1	2	3	4
2. Jestem smutny(a)	0	1	2	3	4
3. Czuję złość	0	1	2	3	4
4. Martwię się tym, co ze mną będzie	0	1	2	3	4

MOJE KONTAKTY Z INNYMI (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Trudno jest mi utrzymywać dobre kontakty z moimi rówieśnikami	0	1	2	3	4
2. Moi rówieśnicy nie chcą się ze mną przyjaźnić	0	1	2	3	4
3. Moi rówieśnicy dokuczają mi	0	1	2	3	4

O SZKOLE (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Trudno jest mi uważać na lekcji	0	1	2	3	4
2. Zapominam o różnych rzeczach	0	1	2	3	4
3. Trudno jest mi nadążać z nauką w szkole i w domu	0	1	2	3	4

Nr ident: _____

Data: _____

PedsQLTM

Pediatryczny kwestionariusz dotyczący jakości życia

Version 4.0 Short Form (SF15) - Polish (Poland)

FORMULARZ dla RODZICÓW MŁODZIEŻY (13-18 lat)

WSKAZÓWKI

Na następnej stronie znajdą Państwo listę rzeczy, z którymi Państwa dziecko może mieć problem.

Proszę określić, **jak dużo problemów** przez **OSTATNI MIESIĄC** miało Państwa dziecko z każdą z tych rzeczy. Odpowiedzi proszę udzielić, zakreślając:

- 0 jeżeli **nigdy** nie miało z nią problemu
- 1 jeżeli **prawie nigdy** nie miało z nią problemu
- 2 jeżeli **czasami** miało z nią problem
- 3 jeżeli **często** miało z nią problem
- 4 jeżeli **prawie zawsze** miało z nią problem

Nie ma dobrych lub złych odpowiedzi.

Jeżeli nie rozumieją Państwo pytania, proszę poprosić o pomoc.

Jak dużo **problemów** przez **OSTATNI MIESIĄC** Państwa dziecko miało z następującymi rzeczami...

FUNKCJONOWANIE W SFERZE FIZYCZNEJ (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Chodzenie dalej niż 100 metrów	0	1	2	3	4
2. Bieganie	0	1	2	3	4
3. Uprawianie sportu lub ćwiczeń	0	1	2	3	4
4. Podnoszenie czegoś ciężkiego	0	1	2	3	4
5. Wykonywanie obowiązków domowych	0	1	2	3	4

FUNKCJONOWANIE W SFERZE EMOCJONALNEJ (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Odczuwanie strachu	0	1	2	3	4
2. Odczuwanie smutku	0	1	2	3	4
3. Odczuwanie złości	0	1	2	3	4
4. Martwienie się, co z nim/nią będzie	0	1	2	3	4

FUNKCJONOWANIE W SFERZE SPOLECZNEJ (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Utrzymywanie dobrych kontaktów z rówieśnikami	0	1	2	3	4
2. Inne dzieci nie chcą się z nim/nią przyjaźnić	0	1	2	3	4
3. Dokuczanie ze strony jego/jej rówieśników	0	1	2	3	4

FUNKCJONOWANIE W SZKOLE (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Uważanie w czasie zajęć	0	1	2	3	4
2. Zapominanie rzeczy	0	1	2	3	4
3. Nadążanie z nauką	0	1	2	3	4

Nr ident: _____
Data: _____

PedsQL™

Pediatryczny kwestionariusz jakości życia

Version 4.0 Short Form (SF15) - Polish (Poland)

FORMULARZ DLA DZIECI (8-12 lat)

WSKAZÓWKI

Na następnej stronie znajduje się lista rzeczy, które mogą sprawiać Ci kłopot. Pomyśl, co działo się z Tobą przez **OSTATNI MIESIĄC**. Przeczytaj każde zdanie i zaznacz, **jak dużo problemów** masz z każdą z tych rzeczy. Odpowiedz, zakreślając:

- 0 jeżeli **nigdy** nie masz z nią problemu
- 1 jeżeli **prawie nigdy** nie masz z nią problemu
- 2 jeżeli **czasami** masz z nią problem
- 3 jeżeli **często** masz z nią problem
- 4 jeżeli **prawie zawsze** masz z nią problem

Nie ma złych odpowiedzi.
Jeżeli nie rozumiesz pytania, proszę, poproś o pomoc.

Pomyśl, co działo się z Tobą przez **OSTATNI MIESIĄC**. Przeczytaj każde zdanie i zaznacz, jak dużo **problemów** masz z następującymi rzeczami...

O MOIM ZDROWIU I ZAJĘCIACH (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Trudno jest mi przejść więcej niż 100 metrów	0	1	2	3	4
2. Trudno jest mi biegać	0	1	2	3	4
3. Trudno jest mi uprawiać sport lub ćwiczyć	0	1	2	3	4
4. Trudno jest mi podnieść coś ciężkiego	0	1	2	3	4
5. Trudno jest mi pomagać w domu	0	1	2	3	4

O MOICH UCZUCIACH (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Boję się	0	1	2	3	4
2. Jestem smutny(a)	0	1	2	3	4
3. Czuję złość	0	1	2	3	4
4. Martwię się tym, co ze mną będzie	0	1	2	3	4

MOJE KONTAKTY Z INNYMI (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Trudno jest mi przebywać i bawić się innymi dziećmi	0	1	2	3	4
2. Inne dzieci nie chcą się ze mną przyjaźnić	0	1	2	3	4
3. Inne dzieci dokuczają mi	0	1	2	3	4

O SZKOLE (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Trudno jest mi uważać na lekcji	0	1	2	3	4
2. Zapominam o różnych rzeczach	0	1	2	3	4
3. Trudno jest mi nadążać z nauką w szkole i w domu	0	1	2	3	4

Nr ident: _____
Data: _____

PedsQLTM

Pediatryczny kwestionariusz dotyczący jakości życia

Version 4.0 Short Form (SF15) - Polish (Poland)

FORMULARZ dla RODZICÓW DZIECI (8-12 lat)

WSKAZÓWKI

Na następnej stronie znajdą Państwo listę rzeczy, z którymi Państwa dziecko może mieć problem.
Proszę określić, **jak dużo problemów** przez **OSTATNI MIESIĄC** miało Państwa dziecko z każdą z tych rzeczy. Odpowiedzi proszę udzielić, zakreślając kółkiem:

- 0 jeżeli **nigdy** nie miało z nią problemu
- 1 jeżeli **prawie nigdy** nie miało z nią problemu
- 2 jeżeli **czasami** miało z nią problem
- 3 jeżeli **często** miało z nią problem
- 4 jeżeli **prawie zawsze** miało z nią problem

Nie ma dobrych lub złych odpowiedzi.
Jeżeli nie rozumieją Państwo pytania, proszę poprosić o pomoc.

Jak dużo **problemów** przez **OSTATNI MIESIĄC** Państwa dziecko miało z następującymi rzeczami...

FUNKCJONOWANIE W SFERZE FIZYCZNEJ (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Chodzenie dalej niż 100 metrów	0	1	2	3	4
2. Bieganie	0	1	2	3	4
3. Uprawianie sportu lub ćwiczeń	0	1	2	3	4
4. Podnoszenie czegoś ciężkiego	0	1	2	3	4
5. Wykonywanie obowiązków domowych	0	1	2	3	4

FUNKCJONOWANIE W SFERZE EMOCJONALNEJ (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Odczuwanie strachu	0	1	2	3	4
2. Odczuwanie smutku	0	1	2	3	4
3. Odczuwanie złości	0	1	2	3	4
4. Martwienie się, co z nim/nią będzie	0	1	2	3	4

FUNKCJONOWANIE W SFERZE SPOLECZNEJ (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Przebywanie i zabawa z innymi dziećmi	0	1	2	3	4
2. Inne dzieci nie chcą się z nim/nią przyjaźnić	0	1	2	3	4
3. Dokuczanie ze strony innych dzieci	0	1	2	3	4

FUNKCJONOWANIE W SZKOLE (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Uważanie w czasie zajęć	0	1	2	3	4
2. Zapominanie rzeczy	0	1	2	3	4
3. Nadażanie z nauką	0	1	2	3	4

Nr ident: _____
Data: _____

PedsQL™

Pediatryczny kwestionariusz jakości życia

Version 4.0 Short Form (SF15) - Polish (Poland)

FORMULARZ DLA MŁODSZYCH DZIECI (5-7 lat)

Wskazówki dla osoby prowadzącej wywiad:

Zapytam Cię o rzeczy, z którymi niektóre dzieci mogą mieć problemy. Chciał(a)bym wiedzieć, jak dużo problemów masz z nimi Ty.




Proszę pokazać dziecku szablon i w trakcie czytania wskazywać odpowiedzi.

Jeżeli nigdy nie masz z tym problemu, pokaż uśmiechniętą buźkę

Jeżeli czasami masz z tym problem, pokaż środkową buźkę

Jeżeli prawie zawsze masz z tym problem, pokaż smutną buźkę

Przeczytam każde pytanie. Wskazuj na obrazki, żeby pokazać mi, jak dużo problemów masz z tymi rzeczami. Zrobimy to najpierw raz na próbę.

	Nigdy	Czasami	Prawie zawsze
Trudno jest Ci pstryknąć palcami			

Poproś dziecko, aby zademonstrowało pstryknięcie palcami, aby sprawdzić, czy prawidłowo odpowiedziało na pytanie. Powtórz pytanie, jeżeli dziecko wskazuje na odpowiedź, która nie pasuje do tego, jak wykonało tę czynność.

PedsQL 2

Pomyśl, co działo się z Tobą przez ostatnich kilka tygodni. Proszę, wysłuchaj uważnie każdego zdania i powiedz mi, jak dużo problemów masz z tymi rzeczami.

Po przeczytaniu każdego punktu wskaż na szablon. Jeżeli dziecko waha się lub wydaje się nie rozumieć, jak odpowiedzieć, przeczytaj możliwe odpowiedzi, wskazując jednocześnie bużki.

FUNKCJONOWANIE W SFERZE FIZYCZNEJ (problemy z...)	Nigdy	Czasami	Prawie zawsze
1. Czy trudno jest Ci chodzić	0	2	4
2. Czy trudno jest Ci biegać	0	2	4
3. Czy trudno jest Ci uprawiać sport lub ćwiczyć	0	2	4
4. Czy trudno jest Ci podnosić duże rzeczy	0	2	4
5. Czy trudno jest Ci pomagać w domu (na przykład zbierać swoje zabawki)	0	2	4

Pamiętaj, powiedz mi, jak dużo problemów masz przez ostatnie tygodnie z następującymi rzeczami.

FUNKCJONOWANIE W SFERZE EMOCJONALNEJ (problemy z...)	Nigdy	Czasami	Prawie zawsze
1. Czy się boisz	0	2	4
2. Czy jest Ci smutno	0	2	4
3. Czy się złościś	0	2	4
4. Czy martwisz się tym, co z Tobą będzie	0	2	4

FUNKCJONOWANIE W SFERZE SPOŁECZNEJ (problemy z...)	Nigdy	Czasami	Prawie zawsze
1. Czy trudno jest Ci przebywać i bawić się z innymi dziećmi	0	2	4
2. Czy inne dzieci mówią Ci, że nie chcą się z Tobą bawić	0	2	4
3. Czy inne dzieci dokuczają Ci	0	2	4

FUNKCJONOWANIE W PRZEDSZKOLU/SZKOLE (problemy z...)	Nigdy	Czasami	Prawie zawsze
1. Czy trudno jest Ci uważać w przedszkolu/szkole	0	2	4
2. Czy zapominasz o różnych rzeczach	0	2	4
3. Czy trudno jest Ci nadążać z nauką/zajęciami w przedszkolu/szkole i w domu	0	2	4

Nr ident: _____
Data: _____

PedsQL™

Pediatryczny kwestionariusz dotyczący jakości życia

Version 4.0 Short Form (SF15) - Polish (Poland)

FORMULARZ dla RODZICÓW MŁODSZYCH DZIECI (5-7 lat)

WSKAZÓWKI

Na następnym stronie znajdują Państwo listę rzeczy, z którymi Państwa dziecko może mieć problem.
Proszę określić, **jak dużo problemów** przez **OSTATNI MIESIĄC** miało Państwa dziecko z każdą z tych rzeczy. Odpowiedzi proszę udzielić, zakreślając kółkiem:

- 0 jeżeli **nigdy** nie miało z nią problemu
- 1 jeżeli **prawie nigdy** nie miało z nią problemu
- 2 jeżeli **czasami** miało z nią problem
- 3 jeżeli **często** miało z nią problem
- 4 jeżeli **prawie zawsze** miało z nią problem

Nie ma dobrych lub złych odpowiedzi
Jeżeli nie rozumieją Państwo pytania, proszę poprosić o pomoc.

Jak dużo problemów przez OSTATNI MIESIĄC Państwa dziecko miało z następującymi rzeczami...

FUNKCJONOWANIE W SFERZE FIZYCZNEJ (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Chodzenie dalej niż 100 metrów	0	1	2	3	4
2. Bieganie	0	1	2	3	4
3. Uprawianie sportu lub ćwiczeń	0	1	2	3	4
4. Podnoszenie czegoś ciężkiego	0	1	2	3	4
5. Pomaganie w domu, na przykład zbieranie swoich zabawek	0	1	2	3	4

FUNKCJONOWANIE W SFERZE EMOCJONALNEJ (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Odczuwanie strachu	0	1	2	3	4
2. Odczuwanie smutku	0	1	2	3	4
3. Odczuwanie złości	0	1	2	3	4
4. Martwienie się, co z nim/nią będzie	0	1	2	3	4

FUNKCJONOWANIE W SFERZE SPOLECZNEJ (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Przebywanie i zabawa z innymi dziećmi	0	1	2	3	4
2. Inne dzieci nie chcą się z nim/nią przyjaźnić	0	1	2	3	4
3. Dokuczanie ze strony innych dzieci	0	1	2	3	4

FUNKCJONOWANIE W PRZEDSZKOLU/SZKOLE (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Uważanie w czasie zajęć	0	1	2	3	4
2. Zapominanie rzeczy	0	1	2	3	4
3. Nadażanie z zajęciami przedszkolnymi/szkolnymi	0	1	2	3	4

Nr ident: _____

Data: _____

PedsQLTM

Pediatryczny kwestionariusz jakości życia

Version 4.0 Short Form (SF15) - Polish (Poland)

FORMULARZ dla RODZICÓW MŁODSZYCH DZIECI (2-4 lata)

WSKAZÓWKI

Na następnej stronie znajdują Państwo listę rzeczy, z którymi Państwa dziecko może mieć problem. Proszę określić, jak dużym problemem przez **OSTATNI MIESIĄC** była dla Państwa dziecka każda z tych rzeczy. Odpowiedzi proszę udzielić, zakreślając:

- 0 jeżeli **nigdy** nie miało z nią problemu
- 1 jeżeli **prawie nigdy** nie miało z nią problemu
- 2 jeżeli **czasami** miało z nią problem
- 3 jeżeli **często** miało z nią problem
- 4 jeżeli **prawie zawsze** miało z nią problem

Nie ma dobrych lub złych odpowiedzi.
Jeżeli nie rozumieją Państwo pytania, proszę poprosić o pomoc.

Jak dużym **problemem** przez **OSTATNI MIESIĄC** dla Państwa dziecka były następujące rzeczy...

FUNKCJONOWANIE W SFERZE FIZYCZNEJ (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Chodzenie	0	1	2	3	4
2. Bieganie	0	1	2	3	4
3. Uczestnictwo w aktywnej zabawie lub ćwiczeniach	0	1	2	3	4
4. Podnoszenie czegoś ciężkiego	0	1	2	3	4
5. Pomaganie w zbieraniu swoich zabawek	0	1	2	3	4

FUNKCJONOWANIE W SFERZE EMOCJONALNEJ (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Odczuwanie strachu	0	1	2	3	4
2. Odczuwanie smutku	0	1	2	3	4
3. Odczuwanie złości	0	1	2	3	4
4. Martwienie się	0	1	2	3	4

FUNKCJONOWANIE W SFERZE SPOŁECZNEJ (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Zabawa z innymi dziećmi	0	1	2	3	4
2. Inne dzieci nie chcą się z nim/nią bawić	0	1	2	3	4
3. Dokuczanie ze strony innych dzieci	0	1	2	3	4

**Proszę wypełnić tę część, jeśli Państwa dziecko uczęszcza do żłobka lub przedszkola.*

FUNKCJONOWANIE W ŻŁOBKU/PREDSZKOLU (problemy z...)	Nigdy	Prawie nigdy	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Wykonywanie w żłobku/przedszkolu tych samych czynności co rówieśnicy	0	1	2	3	4
2. Opuszczanie zajęć w żłobku/przedszkolu z powodu złego samopoczucia dziecka	0	1	2	3	4
3. Opuszczanie zajęć w żłobku/przedszkolu z powodu wizyt u lekarza lub pobytu w szpitalu	0	1	2	3	4

8.9 Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Tab. 88. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych fenylomaślanu glicerolu włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania krótkoterminowe			
006 Źródło finansowania: Horizon Pharma	<p>Rodzaj badania: wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie typu <i>cross-over</i></p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Ryzyko błędu systematycznego: niskie</p> <p>Typ analizy: ITT</p> <p>Hipoteza: <i>non-inferiority</i></p> <p>Okres obserwacji: 28 dni</p> <p>Interwencja: fenylomaślan glicerolu, dawka ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta</p> <p>Komparator: fenylomaślan sodu, dawka ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta</p> <p>Liczebność populacji: 46</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat, - zdiagnozowany deficyt enzymu cyklu mocznikowego potwierdzony testami enzymatycznymi lub genetycznymi, - przyjmowanie leczenia NaBPA przez co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badania, - negatywny wynik testu ciążyowego <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie analizowanego leku w ciągu 30 dni od rozpoczęcia przyjmowania NaPBA, - aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakikolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3. u pacjentów stabilnych klinicznie, - przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probonecyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian) w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania, - wydłużenie odstępu QT (QTc) (>450 ms dla mężczyzn lub >460 msec dla kobiet), - inne ciężkie przewlekłe schorzenia, - nadwrażliwość na PAA, PBA lub benzoesan, - poziom kreatyniny równy lub większy niż 1,5x ULN, - przeszczep wątroby. 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość AUC dla amoniaku w czasie 24h od otrzymania pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - korelacja między wartością fenyloacetyloglutaminy (PAGN) wydalanej z moczem w ciągu 24h a wartością AUC dla amoniaku we krwi żyłnej w ciągu 24h w 28. dniu leczenia, - maksymalne stężenie amoniaku w grupie NaPBA w porównaniu do GPB w ciągu 24h od otrzymania pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia, - procent stężenia amoniaku powyżej górnej granicy normy (ULN) w grupie NaPBA w porównaniu do GPB w 14. i 28. dniu leczenia, - liczba oraz stopień nasilenia przełomów hiperamoniemicznych w ciągu 29 dni, - liczba zdarzeń niepożądanych w ciągu 29 dni, - maksymalne stężenie fenylooctanów (PAA) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h po otrzymaniu pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia, - maksymalne stężenie fenylomaślanów (PBA) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h po otrzymaniu pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia, - maksymalne stężenie fenyloacetyloglutaminy (PAGN) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h po otrzymaniu pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia, - wartość fenyloacetyloglutaminy (PAGN) wydalanej z moczem w ciągu 24h w grupie NaPBA i GPB w 14. dniu leczenia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
003 Źródło finansowania: Horizon Pharma	<p>Rodzaj badania: nierandomizowane, otwarte typu <i>switch-over</i></p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIC</p> <p>Typ analizy: ITT</p> <p>Hipoteza: <i>non-inferiority</i></p> <p>Okres obserwacji: 10 tyg.</p> <p>Interwencja: fenylomaślan glicerolu, dawka ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta</p> <p>Komparator: fenylomaślan sodu, dawka ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta</p> <p>Liczebność populacji: 13</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat, - zdiagnozowany deficyt enzymu cyklu mocznikowego potwierdzony testami enzymatycznymi lub genetycznymi, - przyjmowanie leczenia NaBPA przez co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badania, - negatywny wynik testu ciążowego <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie analizowanego leku w ciągu 30 dni od rozpoczęcia przyjmowania NaPBA, - aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakiegokolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3. u pacjentów stabilnych klinicznie, - przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probonecyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian) w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania, - wydłużenie odstępu QT (QTc) (>450 ms dla mężczyzn lub >460 msec dla kobiet), - inne ciężkie przewlekłe schorzenia, - nadwrażliwość na PAA, PBA lub benzoesan, - poziom kreatyniny równy lub większy niż 1,5x ULN, - przeszczep wątroby 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - maksymalna wartość amoniaku we krwi żyłnej oraz znormalizowana czasem średnia wartość AUC (TNAUC) w ciągu 24h po otrzymaniu pierwszej dawki w 1. tyg. leczenia wyłącznie NaBPA lub GPB oraz w 1. tyg. po każdym zwiększeniu dawki, - liczba pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w czasie przyjmowania wyłącznie NaBPA (do 4. tyg.) lub GPB (do 10. tygodni), - liczba pacjentów, którzy doświadczyli poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie przyjmowania wyłącznie NaBPA (do 4. tyg.) lub GPB (do 10. tygodni) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - farmakokinetyka (parametry PK analizowanych interwencji i ich metabolitów w osoczu i moczu w ciągu 1. tyg. przyjmowania wyłącznie NaBPA lub GPB), - ocena preferencji pacjenta co do stosowania NaBPA lub GPB po zakończeniu badania
005 Źródło finansowania: Horizon Pharma	<p>Rodzaj badania: nierandomizowane, otwarte typu <i>switch-over</i></p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIC</p> <p>Typ analizy: ITT, per protocol</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 6-17 lat, - zdiagnozowane zaburzenie cyklu mocznikowego (deficyt enzymu lub transportera) potwierdzone testem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, - przyjmowanie nieziennej dawki NaPBA przez co najmniej 1 tydz. przed przystąpieniem do badania (pacjenci którzy nie przyjmowali NaBPA mogą również zostać włączeni do badania 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba zdarzeń niepożądanych w czasie zmian interwencji (<i>switch over</i>) w ciągu 1 tyg. leczenia daną interwencją (łącznie 2 tyg.) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kontrola poziomu amoniaku we krwi w 7. (NaPBA) oraz 14. dniu (GPB),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Hipoteza: <i>non-inferiority, superiority</i> (dla populacji <i>per-protocol</i>)</p> <p>Okres obserwacji: 2 tyg.</p> <p>Interwencja: fenylomaślan glicerolu, dawka ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta</p> <p>Komparator: fenylomaślan sodu, dawka ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta</p> <p>Liczebność populacji: 11</p>	<p>przyjmując NaBPA tak długo aż do otrzymywania niezmienną dawkę NaPBA przez co najmniej 1 tydz. przed rozpoczęciem badania),</p> <ul style="list-style-type: none"> - negatywny wynik testu ciążyowego <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ lub objawy wskazujące na hiperamonemię, - co najmniej 4 przełomy hiperamonemiczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - przyjmowanie analizowanego leku w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania, - aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakiegokolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, - nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3, zdefiniowanego jako poziomy 5-20 razy wyższe od normy (ULN) (ALT/SGPT, AST/SGOT lub GGT), - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probonecyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian) w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania, - wydłużenie odstępu QTc lub odstępu QTc $> 450 \text{ ms}$, - nadwrażliwość na fenylomaślan lub fenylomaślany, - przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy, - przyjmowanie leczenia benzoanem sodu lub kwasem 149iperamonemii, - karmienie piersią 	<ul style="list-style-type: none"> - maksymalne stężenie amoniaku ostatniego dnia leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaBPA) vs. 14 dzień (GPB), - średni poziom amoniaku ostatniego dnia leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaBPA) vs. 14 dzień (GPB), - procent stężenia amoniaku powyżej górnej granicy normy (ULN) w grupie NaPBA w porównaniu do GPB w 7. i 14. dniu leczenia, - wartość fenylacetyloglutaminy (PAGN) wydalanej z moczem w ciągu 24h w grupie NaPBA vs. GPB w 7. (NaPBA) oraz 14. dniu (GPB), - stężenie fenylacetyloglutaminy (PAGN) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h w ostatnim dniu leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaBPA) vs. 14 dzień (GPB), - stężenie fenylomaślanów (PBA) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h w ostatnim dniu leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaBPA) vs. 14 dzień (GPB), - stężenie fenylacetyloglutaminy (PAGN) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h w ostatnim dniu leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaBPA) vs. 14 dzień (GPB)
012 Źródło finansowania: Horizon Pharma	<p>Rodzaj badania: nierandomizowane, otwarte typu <i>switch-over</i></p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIC</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku od 29 dnia do 6 roku życia, - podejrzane lub zdiagnozowane zaburzenie cyklu mocznikowego każdego podtypu, z wyjątkiem niedoboru syntetazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS), 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane w ciągu 2 tyg. leczenia <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość AUC dla amoniaku w czasie 24h od otrzymania pierwszej dawki w 1. (NaPBA) i 10. dniu leczenia (GPB),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Typ analizy: ITT</p> <p>Hipoteza: <i>non-inferiority</i></p> <p>Okres obserwacji: 10 dni</p> <p>Interwencja: fenylomaślan glicerolu, dawka ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta</p> <p>Komparator: fenylomaślan sodu, dawka ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta</p> <p>Liczebność populacji: 15</p>	<p>- przyjmowanie stałej dawki NaPBA przez co najmniej 5 dni przed rozpoczęciem badania,</p> <p>- nie przyjmowanie benzoesu sodu przed co najmniej 5 dni przed rozpoczęciem badania,</p> <p>- brak choroby współistniejącej, która w ocenie badacza uniemożliwiłaby bezpieczny udział w badaniu,</p> <p>- brak przeszczepu wątroby, w tym przeszczepu wątrobowokomórkowego</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>- poziom amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ lub objawy wskazujące na hiperamonemię,</p> <p>- przyjmowanie analizowanego leku w ciągu ostatnich 30 dni,</p> <p>- aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakikolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku,</p> <p>- nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3, zdefiniowanego jako poziomy 5-20 razy wyższe od normy (ULN) (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa lub transpeptydaza gamma-glutamylowa),</p> <p>- nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta,</p> <p>- nadwrażliwość na PAA lub PBA,</p> <p>- przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy,</p> <p>- przyjmowanie leczenia kwasem kargluminowym</p>	<p>- częstość wystąpienia stężenia amoniaku powyżej górnej granicy normy (ULN) w grupie NaPBA w porównaniu do GPB w ciągu 2 tyg.</p>
Badania długoterminowe do 2 lat			
<p>005 SE (kont. 005)</p> <p>Źródło finansowania: Horizon Pharma</p>	<p>Rodzaj badania: badanie jednoramienne</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID</p> <p>Ocena skalą NICE: 7/8</p> <p>Typ analizy: ITT</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>- pacjenci w wieku 6-17 lat,</p> <p>- zdiagnozowane zaburzenie cyklu mocznikowego (deficyt enzymu lub transportera) potwierdzone testem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym,</p> <p>- przyjmowanie niezmienną dawkę NaPBA przez co najmniej 1 tydz. przed przystąpieniem do badania (pacjenci którzy nie przyjmowali NaBPA mogą również zostać włączeni do badania przyjmując NaBPA tak długo aż do otrzymywania niezmienną</p>	<p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>- liczba oraz przyczyny wystąpienia przełomów hiperamonemicznych w ciągu 1 roku,</p> <p>- jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SF-36 (zmiana wyników po 1. roku leczenia w odniesieniu do danych zarejestrowanych na początku badania)</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Okres obserwacji: 12 miesięcy</p> <p>Interwencja: fenylomaślan glicerolu, dawka ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta</p> <p>Liczebność populacji: 17</p>	<p>dawki NaPBA przez co najmniej 1 tydz. przed rozpoczęciem badania),</p> <ul style="list-style-type: none"> - negatywny wynik testu ciążowego <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ lub objawy wskazujące na hiperamonemię, - co najmniej 4 przełomy hiperamonemiczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - przyjmowanie analizowanego leku w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania, - aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakiegokolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, - nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3, zdefiniowanego jako poziomy 5-20 razy wyższe od normy (ULN) (ALT/SGPT, AST/SGOT lub GGT), - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probonecyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian) w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania, - wydłużenie odstępu QTc lub odstępu QTc $> 450 \text{ ms}$, - nadwrażliwość na fenylomaślan lub fenylomaślany, - przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy, - przyjmowanie leczenia benzoesanem sodu lub kwasem 151iperamonemi, - karmienie piersią 	
<p>007 (kont. 006)</p> <p>Źródło finansowania: Horizon Pharma</p>	<p>Rodzaj badania: badanie jednoramienne</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID</p> <p>Ocena skalą NICE: 7/8</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy ukończyli badanie HPN-100-006 lub nie spełnili kryteriów włączenia do badania HPN-100-006 (np. pacjenci w wieku 6-17 lat, pacjenci z innymi deficytami enzymów w UCD lub osoby dorosłe, które nie przyjmowały NaPBA przez ostatnie 6 miesięcy itp.), 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba zdarzeń niepożądanych w ciągu 1 roku <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba oraz przyczyny wystąpienia przełomów hiperamonemicznych w ciągu 1 roku, - poziom amoniaku we krwi żyłnej w ciągu 1 roku,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Typ analizy: <i>per protocol</i></p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy</p> <p>Interwencja: fenylomaślan glicerolu, dawka ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta</p> <p>Liczebność populacji: 60</p>	<p>- zdiagnozowane zaburzenie cyklu mocznikowego (deficyt enzymu lub transportera) potwierdzone testem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym,</p> <p>- negatywny wynik testu ciążowego</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>- poziom amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ lub objawy wskazujące na hiperamonemię,</p> <p>- co najmniej 4 przełomy hiperamonemiczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy,</p> <p>- aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakiegokolwiek inny stan współistniejący (oprócz UCD), który mógłby zwiększać poziom amoniaku,</p> <p>- nieprawidłowości kliniczne, laboratoryjne lub schorzenia, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta,</p> <p>- przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probonecyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian) w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania,</p> <p>- skorygowane wydłużenie odstępu QT (QTc), odstępu QTc $> 450 \text{ ms}$ lub wydłużenie $\geq 60 \text{ msec}$ w czasie podczas ostatniego badania HPN-100 (jeśli dotyczy),</p> <p>- nadwrażliwość na fenyllooctany lub fenylomaślany,</p> <p>- przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy,</p> <p>- karmienie piersią</p>	<p>- ocena satysfakcji pacjentów ze stosowania GPB w 3. tygodniu leczenia</p>
<p>009</p> <p>Źródło finansowania: Horizon Pharma</p>	<p>Rodzaj badania: badanie jednoramienne</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID</p> <p>Ocena skalą NICE: 7/8</p> <p>Typ analizy: <i>per protocol</i></p> <p>Okres obserwacji: 24 miesiące</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>- pacjenci w wieku do 2 roku życia,</p> <p>- podejrzanym lub zdiagnozowanym zaburzeniem cyklu mocznikowego każdego podtypu, z wyjątkiem nieodboru syntetazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS)</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>- przyjmowanie analizowanego leku w ciągu ostatnich 30 dni,</p> <p>- niekontrolowana infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakiegokolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku,</p> <p>- nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3, zdefiniowanego jako poziomy 5-20 razy wyższe od normy (ULN) (aminotransferaza</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <p>- odsetek pacjentów, którzy pomyślnie zmienili leczenie na GPB z kontrolowanym poziomem amoniaku (np. brak objawów klinicznych, poziom amoniaku $< 100 \mu\text{mol/L}$) w grupie dzieci od 2. miesiąca do 2 roku życia do . 4 dnia leczenia,</p> <p>- odsetek pacjentów, którzy pomyślnie zmienili leczenie na GPB z kontrolowanym poziomem amoniaku (np. brak objawów klinicznych, poziom amoniaku $< 100 \mu\text{mol/L}$) w grupie dzieci < 2 miesiąca życia do . 4 dnia leczenia</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>- liczba przełomów hiperamonemicznych od 8 dnia do 6 miesiąca leczenia,</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Interwencja: fenylomaślan glicerolu, dawka ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta</p> <p>Liczebność populacji: 27</p>	<p>alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa lub transpeptydaza gamma-glutamylowa),</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - nadwrażliwość na fenyllooctany lub fenylomaślany, - przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy, - hemodializa w momencie rozpoczęcia przyjmowania fenylomaślanu glicerolu, - leczenie UCD fenylomaślanem glicerolu, - przyjmowanie kwasu kargluminowego 	<ul style="list-style-type: none"> - liczba pacjentów , którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs), poważnych TEAEs, zgonu i przerwania leczenia ze względu na TEAEs (od przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki), - zmiana poziomu aminokwasów (kwas glutaminowy, glutamina z kwasem glutaminowym, izoleucyna, leucyna, walina) t po 1 tyg. oraz po 2., 3., 4., 5., 6., 9., 12., 15. i 24 miesiącu leczenia w porównaniu do danych zarejestrowanych na początku leczenia, - zmiana BMI po 7 dniach leczenia oraz 2., 3., 4., 5., 6., 9., 12., 15., 18. i 24 miesiącach w porównaniu do danych zarejestrowanych na początku leczenia, - zmiana BSA leczenia oraz 2., 3., 4., 5., 6., 9., 12., 15., 18. i 24 miesiącach w porównaniu do danych zarejestrowanych na początku leczenia, - poziom AUC, minimalna oraz maksymalna wartość fenylomaślanów, fenyllooctanów, fenylloacetyloglutaminy w osoczu w ciągu 24h w 1. i 2. dniu przyjmowania GPB z przełomem hiperamonemicznym, - ocena poziomu fenyllooctanów wydalanych z moczem (w 1 dniu leczenia, do 18. miesiąca), fenylloacetyloglutaminy wydalanej z moczem u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 roku życia (do 18 miesiąca), - ocena poziomu fenyllooctanów wydalanych z moczem (w 1 dniu leczenia, do 18. miesiąca), fenylloacetyloglutaminy wydalanej z moczem u dzieci w wieku <2 miesiąca życia (do 15 miesiąca)
<p>012 SE (kont. 012)</p> <p>Źródło finansowania: Horizon Pharma</p>	<p>Rodzaj badania: badanie jednoramienne</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID</p> <p>Ocena skalą NICE: 7/8</p> <p>Typ analizy: <i>per protocol</i></p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku od 29 dnia do 6. roku życia, - podejrzewan lub zdiagnozowane zaburzenie cyklu mocznikowego każdego podtypu, z wyjątkiem niedoboru syntetazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS), - przyjmowanie stałej dawki NaPBA przez co najmniej 5 dni przed rozpoczęciem badania, - nie przyjmowanie benzoesu sodu przed co najmniej 5 dni przed rozpoczęciem badania, 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane w ciągu 12 miesięcy leczenia <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba przełomów hiperamonemicznych w ciągu 1. roku leczenia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Okres obserwacji: 12 miesięcy</p> <p>Interwencja: fenylomaślan glicerolu, dawka ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta</p> <p>Liczebność populacji: 23</p>	<ul style="list-style-type: none"> - brak choroby współistniejącej, która w ocenie badacza uniemożliwiłaby bezpieczny udział w badaniu, - brak przeszczepu wątroby, w tym przeszczepu wątrobowokomórkowego <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ lub objawy wskazujące na hiperamonemię, - przyjmowanie analizowanego leku w ciągu ostatnich 30 dni, - aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakikolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, - nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3, zdefiniowanego jako poziomy 5-20 razy wyższe od normy (ULN) (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa lub transpeptydaza gamma-glutamylowa), - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - nadwrażliwość na PAA lub PBA, - przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy, - przyjmowanie leczenia kwasem kargluminowym 	
Badania długoterminowe powyżej 5 lat			
<p>011 (kont. 007, 005 SE, 012 SE)</p> <p>Źródło finansowania: Horizon Pharma</p>	<p>Rodzaj badania: badanie jednoramienne</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID</p> <p>Ocena skalą NICE: 8/8</p> <p>Typ analizy: <i>per protocol</i></p> <p>Okres obserwacji: 70,3 miesiące</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy ukończyli badania HPN-100-005 SE, HPN-100-007 lub HPN-100-012SE, - negatywny wynik testu ciążowego <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, - nadwrażliwość na fenylomaślan lub fenylomaślan, - przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy, - ciąża lub karmienie piersią 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba pacjentów z co najmniej 1 zdarzeniem niepożądanym od świadomej zgody na przystąpienie do badania do 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (do 66 miesięcy), <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - średni znormalizowany poziom amoniaku od świadomej zgody na przystąpienie do badania do 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (do 66 miesięcy), - liczba przełomów hiperamonemicznych od świadomej zgody na przystąpienie do badania do 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (do 66 miesięcy), - przyczyny wystąpienia przełomów 154 hiperamonemicznych pod świadomej zgody na przystąpienie do

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p data-bbox="516 327 931 470">Interwencja: fenylomaślan glicerolu, dawka ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta</p> <p data-bbox="516 520 884 554">Liczebność populacji: 88</p>		<p data-bbox="1935 327 2653 394">badania do 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (do 66 miesięcy),</p> <ul data-bbox="1935 407 2683 856" style="list-style-type: none"><li data-bbox="1935 407 2683 512">- ocena IQ wg skali WASI na początku leczenia, w 12., 24., 36., 48. miesiącu oraz na ostatniej wizycie (do 66 miesiąca),<li data-bbox="1935 525 2683 630">- średni wynik zachowania dzieci mierzony przy użyciu Listy Zachowań Dziecięcych (CBCL) w 12., 24. miesiącu oraz na ostatniej wizycie (do 66 miesiąca),<li data-bbox="1935 642 2683 747">- średni wynik skali oceny funkcji poznawczych (BRIEF) w 12., 24. miesiącu oraz na ostatniej wizycie (do 66 miesiąca),<li data-bbox="1935 760 2683 856">- średni wynik kalifornijskiego testu uczenia się językowego w 12., 24., 36., 48. miesiącu oraz na ostatniej wizycie (do 66 miesiąca)

8.10 Analiza farmakokinetyczna z badań pierwotnych

Analizę farmakokinetyczną, obejmującą monitorowanie poziomu fenylomaślanów (PBA), fenyllooctanów (PAA), fenylloacetyloglutaminy (PAGN), azotu oraz kreatyniny w osoczu i/lub w moczu w trakcie przyjmowania fenylomaślanu glicerolu i fenylomaślanu sodu, przedstawiono w oparciu o dane pochodzące z zakwalifikowanych do głównej części analizy badań pierwotnych. Parametry farmakokinetyczne przedstawiono bazując na wynikach pochodzących z randomizowanego badania klinicznego typu *cross-over* (HPN-100-006), 3 otwartych badań klinicznych typu *switch-over* (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012) oraz 1 badania jednoramiennego (HPN-100-009). Zgodnie ze schematem głównej części analizy zachowano podział na badania krótkoterminowe (badania z grupą kontrolną) oraz długoterminowe ≤ 2 lat (badanie jednoramienne).

8.10.1 Badania krótkoterminowe

Dane dotyczące poziomu metabolitów podczas krótkoterminowej terapii fenylomaślanem glicerolu w zaburzeniach cyklu mocznikowego przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego typu *cross-over* oraz 3 otwartych badań klinicznych typu *switch-over* bez randomizacji, odpowiednio: HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012. We wszystkich badaniach komparatorem dla fenylomaślanu glicerolu (GPB) był fenylomaślan sodu (NaPBA). Wszyscy pacjenci przed przystąpieniem do badań przyjmowali fenylomaślan sodu w ustalonej, niezmiennej dawce przez co najmniej 5 dni w badaniu HPN-100-012, 1 tydzień w badaniach HPN-100-006 i HPN-100-005 oraz 2 tygodnie w badaniu HPN-100-003. Przy zmianach interwencji nie zastosowano okresu wymywania leku (względny etyczny).

Ze względu na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem schematu leczenia (1 badanie typu *cross-over* i 3 badania typu *switch-over*), okresu raportowania punktów końcowych (10 dni w badaniu HPN-100-012, 2 tygodnie w badaniach HPN-100-003 i HPN-100-005, 4 tygodnie w badaniu HPN-100-006), a także charakterystyki populacji (podrozdział 4.2.1.4.1) nie przeprowadzono metaanalizy wyników, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

8.10.1.1 Poziom PBA w osoczu

8.10.1.1.1 AUC 0-24h PBA

24-godzinna kontrola stężenia fenylomaślanów (PBA, ang. *phenylbutyric acid*) we krwi żyłnej pacjentów od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu lub fenylomaślanu sodu ostatniego dnia leczenia daną interwencją przeprowadzona została we wszystkich badaniach krótkoterminowych.

Analiza wyników w większości uwzględnionych badań wskazała na niższe średnie wartości fenylomaślanów w grupie przyjmującej GPB w porównaniu do NaPBA, przy czym tylko w badaniu HPN-100-012 wykazano różnicę istotną statystycznie (według autorów publikacji badania HPN-100-012 różnica ta nie była znacząca). Z kolei wyniki badania HPN-100-005 w zakresie omawianego punktu końcowego wskazały na zależność odwrotną - niższe średnie wartości fenylomaślanów zaobserwowano w grupie NaPBA. Dane uzyskane z badań przedstawiono w Tab. 89.

Tab. 89. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: AUC_{0-24h} PBA.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [μmol·h/L]	SD	N	średnia [μmol·h/L]	SD	N	
006	4 tygodnie*	433	b.d.	44	508	b.d.	44	n/a
003	1 tydzień [^]	540	325	10	740	363	10	-200,00 (-501,98; 101,98) p=0,19
005	1 tydzień**	631	44,9	11	236	105,2	11	395,00 (327,41; 462,59) p<0,001
012	10 dni***	255	54,5	13	483	146,0	15	-228,00 (-307,60; -148,40) p<0,001

* pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (*cross-over*)
**pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA oraz ostatniego dnia leczenia GPB; po 1. dniu badania pacjenci przyjmujący NaPBA (przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) rozpoczęli przyjmowanie GPB przez 10 dni
[^]pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę

8.10.1.1.2 Maksymalne stężenie PBA w ciągu 24h

Maksymalną wartość fenylomaślanów (PBA, ang. *phenylbutyric acid*) we krwi żyłnej pacjentów w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu lub fenylomaślanu sodu ostatniego dnia leczenia w danej sekwencji zarejestrowano w większości badań krótkoterminowych (HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005).

Analiza wyników z dwóch badań wykazała istotną statystycznie niższą maksymalną wartość stężenia PBA w grupie GPB w porównaniu do NaPBA zarejestrowaną w czasie 24 godzin (HPN-100-006 i HPN-100-003, Tab. 90). Z kolei w badaniu HPN-100-005 wykazano istotnie większą wartość w zakresie omawianego punktu końcowego w grupie przyjmującej GPB.

Tab. 90. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie maksymalne stężenie PBA w ciągu 24 h.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [μmol/L]	SD	N	średnia [μmol/L]	SD	N	
006	4 tygodnie*	51,9	34,9	44	80,9	52,5	44	-29,00 (-47,62; -10,38) p=0,002
003	1 tydzień**	70,1	45,4	10	141	62,5	10	-70,90 (-118,74; -23,06) p=0,004
005	1 tydzień***	95,6	40,2	11	37,4	38,0	11	58,20 (25,53; 90,87) p=0,0005

*pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (*cross-over*)
**pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)

8.10.1.1.3 Minimalne stężenie PBA w ciągu 24 h

Minimalną wartość fenylomaślanów (PBA, ang. *phenylbutyric acid*) we krwi żyłnej pacjentów w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu lub fenylomaślanu sodu ostatniego dnia leczenia daną interwencją zarejestrowano w większości badań krótkoterminowych (HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005).

Analiza wyników z dwóch badań wykazała wyższą minimalną wartość stężenia PBA w grupie GPB w porównaniu do NaPBA zarejestrowaną w czasie 24 godzin (Tab. 91), przy czym tylko w badaniu HPN-100-005 wykazano różnicę istotną statystycznie.

Tab. 91. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie minimalne stężenie PBA w ciągu 24 h.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [µmol/L]	SD	N	średnia [µmol/L]	SD	N	
006	4 tygodnie*	1,4	b.d.	44	0,1	b.d.	44	n/a
003	1 tydzień**	2,9	7,6	10	0,6	1,5	10	2,28 (-2,52; 7,09) p=0,35
005	1 tydzień***	1,5	1,5	11	0,4	0,6	11	1,13 (0,17; 2,09) p=0,02

*pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (*cross-over*)
**pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)

8.10.1.2 Poziom PAA w osoczu

8.10.1.2.1 AUC_{0-24h} PAA

24-godzinna kontrola stężenia fenyllooctanów (PAA, ang. *phenylacetic acid*), będących jednymi z głównych metabolitów przyjmowanych fenylomaślanów (fenylomaślany w organizmie przekształcane są w fenyllooctany), we krwi żyłnej pacjentów od momentu otrzymania pierwszej dawki danej interwencji ostatniego dnia leczenia w danej sekwencji przeprowadzona została we wszystkich badaniach krótkoterminowych.

Analiza wyników w większości uwzględnionych badań wskazała na niższe średnie wartości fenyllooctanów w grupie przyjmującej GPB w porównaniu do NaPBA, przy czym tylko w badaniu HPN-100-012 wykazano różnicę istotną statystycznie. Dane uzyskane z badań przedstawiono w Tab. 92.

Tab. 92. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: AUC_{0-24h} PAA.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [µmol·h/L]	SD	N	średnia [µmol·h/L]	SD	N	
006	4 tygodnie*	447	b.d.	44	599	b.d.	44	n/a
003	1 tydzień^	575	971,8	8	596	739,0	8	-21,00 (-866,99; 824,99) p=0,96
005	1 tydzień**	964	613,1	11	773	566,6	11	191,00 (-302,34; 684,34) p=0,45
012	10 dni***	1096	214,0	13	1458	211,3	15	-362,00 (-520,01; -203,99) p<0,001

* pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (*cross-over*)
**pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA oraz ostatniego dnia leczenia GPB; po 1. dniu badania pacjenci przyjmujący NaPBA (przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) rozpoczęli przyjmowanie GPB przez 10 dni
^pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę

8.10.1.2.2 Maksymalne stężenie PAA w ciągu 24h

Maksymalną wartość fenyllooctanów (PAA, ang. *phenylacetic acid*), będących jednymi z głównych metabolitów przyjmowanych fenylomaślanów (fenylomaślany w organizmie przekształcane są w fenyllooctany), we krwi żyłnej pacjentów w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki danej interwencji ostatniego dnia leczenia w danej sekwencji zarejestrowano w większości badań krótkoterminowych (HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005).

Analiza wyników badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupą przyjmującą GPB a grupą NaPBA w zakresie średniej maksymalnej wartości stężenia PAA zarejestrowanej w czasie 24 godzin (Tab. 93).

Tab. 93. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie maksymalne stężenie PAA w ciągu 24 h.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [μmol/L]	SD	N	średnia [μmol/L]	SD	N	
006	4 tygodnie*	38,5	39,5	44	52,2	41,9	44	-13,70 (-30,71; 3,31) p=0,11
003	1 tydzień**	40,5	59,5	10	53,0	50,1	10	-12,50 (-60,76; 35,76) p=0,61
005	1 tydzień***	90,5	62,5	11	75,1	48,4	11	15,40 (-31,32; 62,12) p=0,52

*pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (*cross-over*)
**pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w nieziennej dawce
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)

8.10.1.2.3 Minimalne stężenie PAA w ciągu 24 h

Minimalną wartość fenyllooctanów (PAA, ang. *phenylacetic acid*), będących jednymi z głównych metabolitów przyjmowanych fenylomaślanów (fenylomaślany w organizmie przekształcane są w fenyllooctany), we krwi żyłnej pacjentów w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki odpowiednio fenylomaślanu glicerolu oraz fenylomaślanu sodu ostatniego dnia leczenia w danej sekwencji zarejestrowano w większości badań krótkoterminowych (HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005).

Analiza wyników z dwóch badań wykazała wyższą minimalną wartość stężenia PAA w grupie GPB w porównaniu do NaPBA zarejestrowaną w czasie 24 godzin (Tab. 94), przy czym tylko w badaniu HPN-100-005 wykazano różnicę istotną statystycznie.

Tab. 94. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie minimalne stężenie PAA w ciągu 24 h.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [μmol/L]	SD	N	średnia [μmol/L]	SD	N	
006	4 tygodnie*	2,1	b.d.	44	0,9	b.d.	44	n/a
003	1 tydzień**	7,1	2,2	10	3,6	6,9	10	3,50 (-0,99; 7,99) p=0,13
005	1 tydzień***	3,0	3,7	11	0,7	0,9	11	2,32 (0,1; 4,54) p=0,04

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [μmol/L]	SD	N	średnia [μmol/L]	SD	N	
*pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (<i>cross-over</i>)								
**pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę								
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)								

8.10.1.3 Poziom PAGN w osoczu

8.10.1.3.1 AUC_{0-24h} PAGN

24-godzinna kontrola stężenia fenyloacetyloglutaminy (PAGN, ang. *phenylacetylglutamine*), będącej produktem wiązania fenylooctanu z glutaminą, który następnie usuwany jest 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), we krwi żyłnej pacjentów od momentu otrzymania pierwszej dawki danej interwencji ostatniego dnia leczenia w danej sekwencji przeprowadzona została we wszystkich badaniach krótkoterminowych.

Analiza wyników w dwóch uwzględnionych badaniach wskazała na wyższe średnie wartości fenyloacetyloglutaminy w grupie przyjmującej GPB w porównaniu do NaPBA, przy czym tylko w badaniu HPN-100-012 wykazano różnicę istotną statystycznie. Dane uzyskane z badań przedstawiono w Tab. 95.

Tab. 95. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: AUC_{0-24h} PAGN.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [μmol·h/L]	SD	N	średnia [μmol·h/L]	SD	N	
006	4 tygodnie*	1127	b.d.	44	1252	b.d.	44	n/a
003	1 tydzień^	1098	485,3	8	1133	351,2	9	-35,00 (-266,58; 196,58) p=0,77
005	1 tydzień**	1378	554,0	11	1015	453,7	11	363,00 (-60,15; 786,15) p=0,09
012	10 dni***	1130	71,2	13	946	75,5	15	184,00 (129,61; 238,39) p<0,001
* pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (<i>cross-over</i>)								
**pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)								
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA oraz ostatniego dnia leczenia GPB; po 1. dniu badania pacjenci przyjmujący NaPBA (przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) rozpoczęli przyjmowanie GPB przez 10 dni								
^pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę								

8.10.1.3.2 Maksymalne stężenie PAGN w ciągu 24h

Maksymalną wartość fenyloacetyloglutaminy (PAGN, ang. *phenylacetylglutamine*), będącej produktem wiązania fenylooctanu z glutaminą, który następnie usuwany jest 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), we krwi żyłnej pacjentów w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania

pierwszej dawki danej interwencji ostatniego dnia leczenia w danej sekwencji zarejestrowano w większości badań krótkoterminowych (HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005).

Analiza wyników z dwóch badań wskazała na wyższą maksymalną wartość stężenia PAGN w grupie GPB w porównaniu do NaPBA zarejestrowaną w czasie 24 godzin, przy czym tylko w badaniu HPN-100-005 wykazano różnicę istotną statystycznie (Tab. 96).

Tab. 96. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie maksymalne stężenie PAGN w ciągu 24 h.

Bada- nie	Czas obser- wacji	GPB średnia [μmol/L]	SD	N	NaPBA średnia [μmol/L]	SD	N	MD (95% CI), p-value
006	4 tygodnie*	86,8	44,7	44	78,6	43,9	44	8,20 (-10,30; 26,70) p=0,39
003	1 tydzień**	71,9	40,2	10	83,3	21,5	10	-11,40 (-39,65; 16,85) p=0,43
005	1 tydzień***	105	35,2	11	74,8	27,9	11	30,20 (3,67; 56,73) p=0,03

*pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (*cross-over*)
**pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)

8.10.1.3.3 Minimalne stężenie PAGN w ciągu 24 h

Minimalną wartość fenylacetyloglutaminy (PAGN, ang. *phenylacetylglutamine*), będącej produktem wiązania fenyllooctanu z glutaminą, który następnie usuwany jest przez nerki (z molarnego punktu widzenia fenylacetyloglutamina jest porównywalna z mocznikiem - każdy związek zawiera 2 mole azotu i dlatego stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu), we krwi żyłnej pacjentów w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki odpowiednio fenylomaślanu glicerolu oraz fenylomaślanu sodu ostatniego dnia leczenia w danej sekwencji zarejestrowano w większości badań krótkoterminowych (HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005).

Analiza wyników badania HPN-100-005 wykazała wyższą minimalną wartość stężenia PAGN w grupie GPB w porównaniu do NaPBA zarejestrowaną w czasie 24 godzin (Tab. 97). Z kolei w pozostałych dwóch badaniach w zakresie omawianego punktu końcowego zaobserwowano odwrotną zależność.

Tab. 97. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie minimalne stężenie PAGN w ciągu 24 h.

Bada- nie	Czas obser- wacji	GPB średnia [μmol/L]	SD	N	NaPBA średnia [μmol/L]	SD	N	MD (95% CI), p-value
006	4 tygodnie*	15,1	b.d.	44	9,09	b.d.	44	n/a
003	1 tydzień**	12,1	16,2	10	16,8	14,5	10	-4,70 (-18,18; 8,78) p=0,49
005	1 tydzień***	13,1	8,5	11	4,63	3,1	11	8,47 (3,13; 13,81) p=0,002

*pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (*cross-over*)
**pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę

Bada- nie	Czas obser- wacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [μmol/L]	SD	N	średnia [μmol/L]	SD	N	
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)								

8.10.1.4 Poziom PAGN w moczu

Poziom fenylacetyloglutaminy (PAGN, ang. *phenylacetylglutamine*) zawartej w moczu pacjenta wydalany w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu lub fenylomaślanu sodu ostatniego dnia leczenia w danej sekwencji zarejestrowano we wszystkich badaniach krótkoterminowych. Fenylacetyloglutamina pośredniczy w wydalaniu azotu z organizmu. Pomiar PAGN w moczu wykorzystać można przy dostosowywaniu dawki leku oraz ocenie przestrzegania zaleceń przez pacjenta (każdy gram PAGN wydanej z moczem w ciągu 24 godzin odpowiada ilości usuwanego azotu pochodzącego z 1,4 grama białka zawartego w diecie).

Analiza danych z badań HPN-100-006, HPN-100-003 oraz HPN-100-005, w których dokonano pomiaru ilości PAGN w moczu w ciągu 24 godzin nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupą przyjmującą GPB a NaPBA w zakresie tego punktu końcowego (Tab. 98). Jednakże analiza danych z badania HPN-100-012, w którym oceniano stężenie PAGN w moczu w 24. godzinie pomiaru, wykazała większe stężenie PAGN w grupie GPB w porównaniu do NaPBA (Tab. 99).

Tab. 98. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: ilość PAGN wydanej z moczem w ciągu 24 h.

Bada- nie	Czas ob- serwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [g]	SD	N	średnia [g]	SD	N	
006	4 tygodnie*	13,5	7,1	44	13,6	7,1	44	-0,10 (-3,06; 2,86) p=0,95
003	1 tydzień^	10,8	2,8	9	12,2	5,9	9	-1,40 (-5,65; 2,85) p=0,52
005	1 tydzień**	12,5	7,1	11	12,5	6,4	11	0,00 (-5,66; 5,66) p=1,00
*pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (<i>cross-over</i>)								
**pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)								
^pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę								

Tab. 99. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: stężenie PAGN wydanej z moczem w 24. godzinie pomiaru.

Bada- nie	Czas ob- serwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [μg/mL]	SD	N	średnia [μg/mL]	SD	N	
012	10 dni*	16688	57	13	9901	96	15	6787,00 (6729,38; 6844,62) p<0,001
*pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA oraz ostatniego dnia leczenia GPB; po 1. dniu badania pacjenci przyjmujący NaPBA (przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) rozpoczęli przyjmowanie GPB przez 10 dni								

8.10.1.5 Odsetek PBA odzyskanego w moczu jako PAGN

Odsetek fenylomaślanów (PBA, ang. *phenylbutyric acid*) odzyskanych z moczu pacjentów jako fenylacetyloglutamina (PAGN, ang. *phenylacetylglutamine*) w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu lub fenylomaślanu sodu ostatniego dnia leczenia w danej sekwencji monitorowano w większości badań krótkoterminowych: HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005. Z molarnego punktu widzenia fenylacetyloglutamina jest porównywalna z mocznikiem (każdy związek zawiera 2 mole azotu) i dlatego stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu.

Analiza wyników badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupą przyjmującą GPB a NaPBA w zakresie odsetka PBA odzyskanego w moczu jako PAGN. Wyniki zaprezentowano w Tab. 100.

Tab. 100. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: odsetek PBA odzyskanego w moczu jako PAGN.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [%]	SD	N	średnia [%]	SD	N	
006	4 tygodnie*	69	b.d.	44	71	b.d.	44	n/a
003	1 tydzień**	54	8,1	10	54	8,6	10	0,00 (-7,34; 7,34) p=1,00
005	1 tydzień***	66,4	15,9	11	69,0	16,5	11	-2,60 (-16,12; 10,92) p=0,71

* pomiar wykonano 14. i 28. dnia leczenia; po 2 tygodniach pacjenci przyjmujący NaPBA przeszli do grupy GPB i odwrotnie - pacjenci leczeni GPB po 2 tygodniach przeszli na leczenie NaPBA (*cross-over*)
**pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę
***pomiar wykonano ostatniego dnia leczenia NaPBA (dzień 7) oraz ostatniego dnia leczenia GPB (dzień 14)

8.10.1.6 Poziom azotu w moczu

Poziom całkowitego azotu w moczu oceniono w badaniu HPN-100-003 w czasie 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu lub fenylomaślanu sodu ostatniego dnia leczenia w danej sekwencji.

Analiza wyników nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupą przyjmującą GPB a NaPBA w zakresie ilości azotu w moczu w ciągu 24 godzin w ostatnim dniu leczenia daną interwencją. Wyniki przedstawiono w Tab. 101.

Tab. 101. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: poziom azotu w moczu w ciągu 24h.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [g]	SD	N	średnia [g]	SD	N	
003	1 tydzień*	9,0	3,0	7	9,6	3,9	7	-0,60 (-4,24; 3,04) p=0,75

* pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę

8.10.1.7 Poziom kreatyniny w moczu

Poziom kreatyniny w moczu, która powinna być w całości wydalana z organizmu, oceniono w badaniu HPN-100-003 w czasie 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu lub fenylomaślanu sodu ostatniego dnia leczenia w danej sekwencji.

Analiza wyników nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupą przyjmującą GPB a NaPBA w zakresie ilości kreatyniny wydalanej z moczem w ciągu 24 godzin w ostatnim dniu leczenia daną interwencją. Wyniki przedstawiono w Tab. 102.

Tab. 102. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: poziom kreatyniny w moczu w ciągu 24h.

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), p-value
		średnia [g]	SD	N	średnia [g]	SD	N	
003	1 tydzień*	1,0	0,4	10	1,1	0,4	10	-0,05 (-0,41; 0,31) p=0,78

*pomiar wykonano po 7 dniach leczenia daną interwencją w niezmienną dawkę

8.10.2 Badania długoterminowe do 2 lat

Dane dotyczące poziomu metabolitów w badaniach długoterminowych fenylomaślanu glicerolu przedstawiono na podstawie 1 badania jednoramiennego HPN-100-009, obejmującego najmłodszych pacjentów. Wyniki prezentowane były dla dwóch grup wiekowych: dzieci od 2. miesiąca życia do 2 lat oraz dzieci poniżej 2. miesiąca życia.

8.10.2.1 Poziom PBA w osoczu

8.10.2.1.1 AUC 0-24h PBA

24-godzinna kontrola stężenia fenylomaślanów (PBA, ang. *phenylbutyric acid*) we krwi żyłnej pacjentów od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym przeprowadzona została w badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodsze grupy pacjentów.

Analiza wyników wskazała na mniejszą średnią wartość fenylomaślanów w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat w porównaniu do wartości zarejestrowanych u dzieci poniżej 2. miesiąca życia. Wyniki zestawiono w Tab. 103.

Tab. 103. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: AUC_{0-24h} PBA.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			średnia [µg·h/mL]	SD	N
009	1. lub 2. dzień*	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	280,9	293,6	10
		dzieci w wieku <2 mies.	374,5	390,5	16

*w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym

8.10.2.1.2 Maksymalne stężenie PBA w ciągu 24h

Maksymalną wartość fenylomaślanów (PBA, ang. *phenylbutyric acid*) we krwi żyłnej pacjentów od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym przeprowadzona została w badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodsze grupy pacjentów.

Analiza wyników wskazała na porównywalne wartości średniego maksymalnego stężenia fenylomaślanów w grupie dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy oraz od 2 miesięcy do 2 lat. Wyniki zestawiono w Tab. 104.

Tab. 104. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: średnie maksymalne stężenie PBA w ciągu 24 h.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			średnia [µg/mL]	SD	N
009	1. lub 2. dzień*	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	42,4	36,7	10
		dzieci w wieku <2 mies.	46,2	49,8	16

*w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym

8.10.2.1.3 Minimalne stężenie PBA w ciągu 24 h

Minimalną wartość fenylomaślanów (PBA, ang. *phenylbutyric acid*) we krwi żyłnej pacjentów w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym przeprowadzona została w badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodsze grupy pacjentów.

Analiza wyników wskazała na porównywalne wartości średniego minimalnego stężenia fenylomaślanów w grupie dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy oraz od 2 miesięcy do 2 lat. Wyniki zestawiono w Tab. 105.

Tab. 105. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: średnie minimalne stężenie PBA w ciągu 24 h.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			średnia [µg/mL]	SD	N
009	1. lub 2. dzień*	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	4,2	6,4	10
		dzieci w wieku <2 mies.	4,8	4,2	7

*w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym

8.10.2.2 Poziom PAA w osoczu

8.10.2.2.1 AUC_{0-24h} PAA

24-godzinna kontrola stężenia fenyllooctanów (PAA, ang. *phenylacetic acid*), będących jednymi z metabolitów przyjmowanych fenylomaślanów (fenylomaślan w organizmie przekształcane są w fenyllooctany), we krwi żyłnej pacjentów od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym przeprowadzona została w badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodsze grupy pacjentów.

Analiza wyników wskazała na mniejszą średnią wartość fenyllooctanów w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat w porównaniu do wartości zarejestrowanych u dzieci poniżej 2. miesiąca życia. Wyniki zestawiono w Tab. 106.

Tab. 106. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: AUC_{0-24h} PAA.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			średnia [µg·h/mL]	SD	N
009	1. lub 2. dzień*	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	246,1	238,5	10
		dzieci w wieku <2 mies.	1321,2	1220,5	16
*w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym					

8.10.2.2.2 Maksymalne stężenie PAA w ciągu 24h

Maksymalną wartość fenyllooctanów (PAA, ang. *phenylacetic acid*), będących jednymi z metabolitów przyjmowanych fenylomaślanów (fenylomaślany w organizmie przekształcane są w fenyllooctany), we krwi żyłnej pacjentów w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym przeprowadzona została w badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodsze grupy pacjentów.

Analiza wyników wskazała na mniejszą maksymalną wartość fenyllooctanów w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat w porównaniu do wartości zarejestrowanych u dzieci poniżej 2. miesiąca życia. Wyniki zestawiono w Tab. 107.

Tab. 107. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: średnie maksymalne stężenie PAA w ciągu 24 h.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			średnia [µg/mL]	SD	N
009	1. lub 2. dzień*	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	36,5	31,8	10
		dzieci w wieku <2 mies.	115,3	102,0	16
*w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym					

8.10.2.2.3 Minimalne stężenie PAA w ciągu 24 h

Minimalną wartość fenyllooctanów (PAA, ang. *phenylacetic acid*), będących jednymi z metabolitów przyjmowanych fenylomaślanów (fenylomaślany w organizmie przekształcane są w fenyllooctany), we krwi żyłnej pacjentów w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym przeprowadzona została w badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodsze grupy pacjentów.

Analiza wyników wskazała na mniejszą minimalną wartość fenyllooctanów w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat w porównaniu do wartości zarejestrowanych u dzieci poniżej 2. miesiąca życia. Wyniki zestawiono w Tab. 108.

Tab. 108. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: średnie minimalne stężenie PAA w ciągu 24 h.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB
---------	-----------------	--------------	-----

			średnia [µg/mL]	SD	N
009	1. lub 2. dzień*	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	4,2	6,4	10
		dzieci w wieku <2 mies.	99,0	122,1	10
*w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym					

8.10.2.3 Poziom PAGN w osoczu

8.10.2.3.1 AUC_{0-24h} PAGN

24-godzinna kontrola stężenia fenyloacetyloglutaminy (PAGN, ang. *phenylacetylglutamine*), będącej produktem wiązania fenylooctanu z glutaminą, który następnie usuwany jest 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), we krwi żyłnej pacjentów od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym przeprowadzona została w badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodsze grupy pacjentów.

Analiza wyników wskazała na mniejszą średnią wartość fenyloacetyloglutaminy w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat w porównaniu do wartości zarejestrowanych u dzieci poniżej 2. miesiąca życia. Wyniki zestawiono w Tab. 109.

Tab. 109. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: AUC_{0-24h} PAGN.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			średnia [µg·h/mL]	SD	N
009	1. lub 2. dzień*	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	583,8	285,2	10
		dzieci w wieku <2 mies.	1384,1	1141,0	16
*w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym					

8.10.2.3.2 Maksymalne stężenie PAGN w ciągu 24h

Maksymalną wartość fenyloacetyloglutaminy (PAGN, ang. *phenylacetylglutamine*), będącej produktem wiązania fenylooctanu z glutaminą, który następnie usuwany jest 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), we krwi żyłnej pacjentów w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym przeprowadzona została w badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodsze grupy pacjentów.

Analiza wyników wskazała na mniejszą maksymalną wartość fenyloacetyloglutaminy w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat w porównaniu do wartości zarejestrowanych u dzieci poniżej 2. miesiąca życia. Wyniki zestawiono w Tab. 110.

Tab. 110. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: średnie maksymalne stężenie PAGN w ciągu 24 h.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			średnia [µg·h/mL]	SD	N
009	1. lub 2. dzień*	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	62,5	27,3	10
		dzieci w wieku <2 mies.	102,1	48,6	16
*w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym					

8.10.2.3.3 Minimalne stężenie PAGN w ciągu 24 h

Minimalną wartość fenyloacetyloglutaminy (PAGN, ang. *phenylacetylglutamine*), będącej produktem wiązania fenylooctanu z glutaminą, który następnie usuwany jest 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), we krwi żyłnej pacjentów w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym przeprowadzona została w badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodsze grupy pacjentów.

Analiza wyników wskazała na mniejszą minimalną wartość fenyloacetyloglutaminy w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat w porównaniu do wartości zarejestrowanych u dzieci poniżej 2. miesiąca życia. Wyniki zestawiono w Tab. 111.

Tab. 111. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: średnie minimalne stężenie PAGN w ciągu 24 h.

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			średnia [µg/mL]	SD	N
009	1. lub 2. dzień*	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	20,6	14,5	10
		dzieci w wieku <2 mies.	69,4	54,0	13
*w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym					

8.10.2.4 Poziom PAGN w moczu

Poziom fenyloacetyloglutaminy (PAGN, ang. *phenylacetylglutamine*) zawartej w moczu pacjenta wydalany w ciągu 24 godzin od momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym przeprowadzona została w badaniu HPN-100-009, obejmującym najmłodsze grupy pacjentów. Fenyloacetyloglutamina pośredniczy w wydalaniu azotu z organizmu. Pomiar PAGN w moczu wykorzystać można przy dostosowywaniu dawki leku oraz ocenie przestrzegania zaleceń przez pacjenta (każdy gram PAGN wydalanej z moczem w ciągu 24 godzin odpowiada ilości usuwanego azotu pochodzącego z 1,4 grama białka zawartego w diecie).

Analiza wyników wskazała większą wartość stężenia fenyloacetyloglutaminy wydalanej z moczem po 12 godzinach w porównaniu do momentu otrzymania pierwszej dawki fenylomaślanu glicerolu (w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów

w przełomie hiperamonemicznym) w obu badanych grupach: dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy oraz od 2 miesięcy do 2 lat. Wyniki zestawiono w Tab. 112.

Tab. 112. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤2 lat: stężenie PAGN wydalanej z moczem w ciągu 24 godzin pomiaru.

Bada- nie	Punkt czasowy bada- nia	Grupa badana	GPB średnia [µg/mL]	SD	N
009	1. lub 2. dzień*, 0 h	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	3273	1993	6
	1. lub 2. dzień*, 12-24 h		7561	6956	10
	1. lub 2. dzień*, 0 h	dzieci w wieku <2 mies.	3530,4	3600,4	6
	1. lub 2. dzień*, 12-24 h		4404	3766	16
*w 1. dniu leczenia w ustabilizowanej dawce lub w 2. dniu w przypadku pacjentów w przełomie hiperamonemicznym					

8.11 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 10.03.2022
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.4
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.6
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4, 4.5
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.6
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).....	28
Ryc. 2. Powiązanie odnalezionych badań klinicznych fenylomaślanu glicerolu (HPN-100-006, HPN-100-007, HPN-100-005, HPN-100-005 SE, HPN-100-012, HPN-100-012 SE, HPN-100-011).	37
Ryc. 3. Odsetek pacjentów z danym podtypem UCD w krótkoterminowych badaniach fenylomaślanu glicerolu.....	50
Ryc. 4. Zmiana stężenia amoniaku w ciągu 66 miesięcy leczenia pacjentów fenylomaślanem glicerolu w badaniu HPN-100-011 (Diaz 2019, zmodyfikowane).	73
Ryc. 5. Zmiana stężenia glutaminy w ciągu 66 miesięcy leczenia pacjentów fenylomaślanem glicerolu w badaniu HPN-100-011 (Diaz 2019, zmodyfikowane).	75
Ryc. 6. Zmiana średniej liczby punktów w zakresie domen skali BRIEF pacjentów leczonych GPB z badania długoterminowego HPN-100-011 (Diaz 2019, zmodyfikowane).	76
Ryc. 7. Analiza zbiorcza badań krótkoterminowych fenylomaślanu glicerolu i fenylomaślanu sodu: a) AUC_{0-24h} dla amoniaku b) średni poziom glutaminy (Longo 2017, zmodyfikowane).....	113
Ryc. 8. Analiza zbiorcza w zakresie długoterminowej kontroli poziomu amoniaku pacjentów leczonych fenylomaślanem glicerolu (Longo 2017, zmodyfikowane).	114
Ryc. 9. Liczba HACs przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie długoterminowej terapii fenylomaślanem glicerolu (analiza zbiorcza) (Longo 2017, zmodyfikowane).	114
Ryc. 10. Zmiana średniej wartości amoniaku oraz glutaminy w czasie 12-miesięcznego leczenia fenylomaślanem glicerolu oraz zmiana średniej wartości amoniaku w czasie 24 godzin leczenia fenylomaślanem glicerolu i fenylomaślanem sodu (Berry 2014, zmodyfikowane).....	116
Ryc. 11. Wskaźnik przełomów hiperamonemicznych w czasie 12 miesięcy przed przystąpieniem do badania (przyjmowanie fenylomaślanu sodu) oraz w czasie 12 miesięcy leczenia fenylomaślanem glicerolu w danych grupach wiekowych (Berry 2014, zmodyfikowane).....	117
Ryc. 12. Zmiana poziomu amoniaku w badaniach krótko- i długoterminowych - analiza zbiorcza wyników (Diaz 2013, zmodyfikowane).	119

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	17
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.....	20
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	21
Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowaniach wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.	25
Tab. 5. Charakterystyka krótkoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.....	31
Tab. 6. Charakterystyka krótkoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego – cd.	33
Tab. 7. Charakterystyka długoterminowych ≤ 2 lat badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.....	35
Tab. 8. Charakterystyka długoterminowych ≤ 2 lat badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego – cd.	36
Tab. 9. Charakterystyka długoterminowych > 5 lat badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.....	38
Tab. 10. Charakterystyka długoterminowego > 5 lat badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego – cd.	38
Tab. 11. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego (HPN-100-006) włączonego do analizy.	40
Tab. 12. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego (HPN-100-006) włączonego do analizy.	40
Tab. 13. Ocena jakości długoterminowych ≤ 2 lat badań jednoramiennych włączonych do przeglądu wg skali NICE (skala NICE).	41
Tab. 14. Ocena jakości długoterminowych > 5 lat badań jednoramiennych włączonych do przeglądu wg skali NICE (skala NICE).	42
Tab. 15. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych krótkoterminowych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.*.....	43
Tab. 16. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych długoterminowych ≤ 2 lat badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.*.....	46
Tab. 17. Kryteria włączenia i wykluczenia z długoterminowych > 5 lat badań pierwotnych włączonych do analizy.*.....	48
Tab. 18. Porównanie charakterystyki pacjentów z krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do opracowania.	50
Tab. 19. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w krótkoterminowych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.	51

Tab. 20. Porównanie charakterystyki pacjentów z długoterminowych badań klinicznych ≤ 2 lat włączonych do opracowania.....	51
Tab. 21. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w długoterminowych badaniach klinicznych ≤ 2 lat zakwalifikowanych do analizy.	52
Tab. 22. Charakterystyka pacjentów z długoterminowych > 5 lat badań pierwotnych włączonych do opracowania.	53
Tab. 23. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w długoterminowych > 5 lat badań pierwotnych włączonych do analizy.	53
Tab. 24. Zestawienie punktów końcowych krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.....	54
Tab. 25. Zestawienie punktów końcowych długoterminowych badań klinicznych ≤ 2 lat włączonych do analizy.....	56
Tab. 26. Skale i kwestionariusze wykorzystane w długoterminowych ≤ 2 lat badaniach klinicznych fenylomaślanu glicerolu.	56
Tab. 27. Zestawienie punktów końcowych długoterminowych badań > 5 lat włączonych do analizy.....	57
Tab. 28. Skale i kwestionariusze wykorzystane w długoterminowych > 5 lat badaniach klinicznych fenylomaślanu glicerolu.	57
Tab. 29. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: $AUC_{0-24h} NH_3$	63
Tab. 30. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: $TNAUC_{0-24h} NH_3$	64
Tab. 31. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie maksymalne stężenie NH_3 w ciągu 24 h.	64
Tab. 32. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: maksymalne stężenie NH_3 w ciągu 24 h.	65
Tab. 33. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: minimalne stężenie NH_3 w ciągu 24 h.	65
Tab. 34. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: odsetek wartości NH_3 powyżej ULN.	65
Tab. 35. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: liczba przełomów hiperamonemicznych.	66
Tab. 36. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: stężenie glutaminy.	67
Tab. 37. Porównanie skuteczności fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: preferencje pacjenta dot. leczenia.....	67
Tab. 38. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: stężenie NH_3	69
Tab. 39. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: liczba przełomów hiperamonemicznych.	69
Tab. 40. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: liczba pacjentów z ≥ 1 przełomem hiperamonemicznym.	70
Tab. 41. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: częstość wystąpienia przełomu hiperamonemicznego*.	70

Tab. 42. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: stężenie glutaminy.	70
Tab. 43. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-15.	71
Tab. 44. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: odsetek pacjentów z pozytywną zmianą interwencji na GPB.	71
Tab. 45. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: satysfakcja z leczenia.	71
Tab. 46. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych > 5 lat: stężenie NH_3	72
Tab. 47. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych > 5 lat: liczba przełomów hiperamonemicznych.	74
Tab. 48. Skuteczność fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych > 5 lat: poziom glutaminy.	74
Tab. 49. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.	77
Tab. 50. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: poważne zdarzenia niepożądane.	78
Tab. 51. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.	78
Tab. 52. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia żołądkowo-jelitowe.	79
Tab. 53. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia metabolizmu i odżywiania.	80
Tab. 54. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia układu nerwowego.	81
Tab. 55. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.	82
Tab. 56. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zakażenia skóry i tkanki podskórnej.	82
Tab. 57. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia psychiczne.	83
Tab. 58. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zakażenia i zarażenia.	83
Tab. 59. Porównanie bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: zmęczenie, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, wzrost wagi, limfadenopatia, szmery serca, letarg lub senność, nietolerancja białka, uczucie głodu, dreszcze, nieprawidłowości w odchodach.	84
Tab. 60. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.	85
Tab. 61. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: poważne zdarzenia niepożądane.	86

Tab. 62. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.	86
Tab. 63. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zaburzenia żołądkowo-jelitowe.	87
Tab. 64. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zaburzenia metabolizmu i odżywiania.	88
Tab. 65. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zaburzenia układu nerwowego.	89
Tab. 66. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.	89
Tab. 67. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zakażenia skóry i tkanki podskórnej.	90
Tab. 68. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zaburzenia psychiczne.	91
Tab. 69. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zakażenia i zarażenia.	91
Tab. 70. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniach długoterminowych do 2 lat: zmęczenie, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, limfadenopatia, letarg lub senność.	91
Tab. 71. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.	93
Tab. 72. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: poważne zdarzenia niepożądane.	93
Tab. 73. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.	94
Tab. 74. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: zaburzenia żołądkowo-jelitowe.	94
Tab. 75. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: zaburzenia metabolizmu i odżywiania.	95
Tab. 76. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: zaburzenia układu nerwowego.	95
Tab. 77. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych >5 lat: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.**	96
Tab. 78. Bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu w badaniu długoterminowym HPN-100-011: zakażenia i zarażenia.	96
Tab. 79. Wykaz działań niepożądanych w badaniach klinicznych (ChPL Ravicti).	98
Tab. 80. Wykaz działań niepożądanych produktu leczniczego u pacjentów poniżej 2 miesięcy (ChPL Ravicti).	100
Tab. 81. Wykaz działań niepożądanych produktu leczniczego u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat (ChPL Ravicti).	100
Tab. 82. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w bazie Medline (PubMed) na dzień 10.03.2022. .	121

Tab. 83. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w bazie Embase na dzień 10.03.2022.	121
Tab. 84. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w bazie Cochrane na dzień 10.03.2022..	122
Tab. 85. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).	123
Tab. 86. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	125
Tab. 87. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).	127
Tab. 88. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych fenylomaślanu glicerolu włączonych do analizy.....	146
Tab. 89. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: AUC_{0-24h} PBA.....	156
Tab. 90. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie maksymalne stężenie PBA w ciągu 24 h. ...	156
Tab. 91. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie minimalne stężenie PBA w ciągu 24 h.	157
Tab. 92. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: AUC_{0-24h} PAA.	157
Tab. 93. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie maksymalne stężenie PAA w ciągu 24 h. ...	158
Tab. 94. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie minimalne stężenie PAA w ciągu 24 h.	158
Tab. 95. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: AUC_{0-24h} PAGN.	159
Tab. 96. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie maksymalne stężenie PAGN w ciągu 24 h.	160
Tab. 97. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: średnie minimalne stężenie PAGN w ciągu 24 h. ...	160
Tab. 98. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: ilość PAGN wydalanej z moczem w ciągu 24 h.	161
Tab. 99. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: stężenie PAGN wydalanej z moczem w 24. godzinie pomiaru.....	161
Tab. 100. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: odsetek PBA odzyskanego w moczu jako PAGN. ...	162
Tab. 101. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: poziom azotu w moczu w ciągu 24h.	162
Tab. 102. Porównanie poziomu metabolitów fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu w badaniach krótkoterminowych: poziom kreatyniny w moczu w ciągu 24h.	163
Tab. 103. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: AUC_{0-24h} PBA.....	163

Tab. 104. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: średnie maksymalne stężenie PBA w ciągu 24 h.	164
Tab. 105. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: średnie minimalne stężenie PBA w ciągu 24 h.	164
Tab. 106. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: AUC_{0-24h} PAA.	165
Tab. 107. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: średnie maksymalne stężenie PAA w ciągu 24 h.	165
Tab. 108. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: średnie minimalne stężenie PAA w ciągu 24 h.	165
Tab. 109. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: AUC_{0-24h} PAGN.	166
Tab. 110. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: średnie maksymalne stężenie PAGN w ciągu 24 h.	167
Tab. 111. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: średnie minimalne stężenie PAGN w ciągu 24 h.	167
Tab. 112. Poziom metabolitów fenylomaślanu glicerolu w jednoramiennych badaniach długoterminowych ≤ 2 lat: stężenie PAGN wydalanej z moczem w ciągu 24 godzin pomiaru.	168

Bibliografia

- AMSTAR http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php; dostęp: 06.10.2017
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD ██████████ Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2021.
- Berry 2014 Berry SA, Lichter-Konecki U, Diaz GA et al. Glycerol Phenylbutyrate Treatment in Children with Urea Cycle Disorders: Pooled Analysis of Short and Long-term Ammonia Control and Outcomes. *Mol Genet Metab* 2014 May;112(1):17-24.
- Berry 2017 Berry SA, Longo N, Diaz GA et al. Safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for management of urea cycle disorders in patients aged 2 months to 2 years. *Mol Genet Metab* 2017;122(3):46-53.
- Berry 2018 Berry SA, Vockley J, Vinks AA et al. Pharmacokinetics of glycerol phenylbutyrate in pediatric patients 2 months to 2 years of age with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2018 ;125(3):251-257.
- CADTH 2017 Common Drug Review. Clinical Review Report for Ravicti. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), April 2017.
- ChPL Ravicti® Charakterystyka Produktu Leczniczego Ravicti® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ravicti-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.07.2020]
- Cochrane Handbook Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędów systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/> , rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- Diaz 2013 Diaz GA, Krivitzky S, Mokhtarani M et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. *Hepatology* 2013;57(6):2171-9.
- Diaz 2019 Diaz GA, Schulze A, Longo N et al. Long-term safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for the management of urea cycle disorder patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 2019;172(4):336-45.
- EPAR Ravicti Ravicti (glycerol phenylbutyrate). An overview of Ravicti and why it is authorised in the EU. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ravicti-epar-summary-public_en.pdf [dostęp: 16.07.2020]
- FDA Ravicti https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203284s010lbl.pdf [dostęp: 16.07.2020]
<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risks-new-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 14.03.2022]
- Lee 2010 Lee B, Rhead W, Diaz GA et al. Phase 2 comparison of a novel ammonia scavenging agent with sodium phenylbutyrate in patients with urea cycle disorders: safety, pharmacokinetics and ammonia control. *Mol Genet Metab* 2010;100(3):221-8.
- Lichter-Konecki 2011 Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); Phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *Mol Genet Metab*. 2011; 103(4): 323-9.
- Longo 2017 Longo N, Holt RJ. Glycerol phenylbutyrate for the maintenance treatment of patients with deficiencies in enzymes of the urea cycle. *Expert opinion on orphan drugs* 2017;5(12):999-1010.

Longo 2021	Longo N, Diaz GA, Lichter-Konecki U et al. Glycerol phenylbutyrate efficacy and safety from an open label study in pediatric patients under 2 months of age with urea cycle disorders. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2021;19-26.
PRISMA	Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. <i>PLoS Med.</i> 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
skala NICE	Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2 [dostęp: 15.07.2020]
skala NOS	Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011
Smitch 2013	Smith W, Diaz GA, Lichter-Konecki U et al. Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. <i>J Pediatr.</i> 2013;162(6):1228-34, 1234.e1.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
Varni 2001	Varni JW., Seid M, Kurtin PS. PedsQL™ 4.0: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations. <i>MEDICAL CARE</i> 2001;39(8):800-12.
Varni 2003	Varni JW., Buwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL® 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity. <i>Ambulatory Pediatrics</i> 2003; 3(6):329-41.