



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku ORFADIN (nityzynon)
we wskazaniu:

Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1)
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-34/2015

Data ukończenia: Warszawa, 18.09.2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Swedish Orphan Biovitrum International AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Swedish Orphan Biovitrum International AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Swedish Orphan Biovitrum International AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALP	fosfataza zasadowa
ALT	aminotransferaza alaninowa
APD	analiza problemu decyzyjnego
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (activated partial thromboplastin time)
AST	aminotrasferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMBASE	baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych (Excerpta Medica Database)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (European Public Assessment Report)
FAH	hydrolaza fumaryloacetooctanu (fumarylacetoacetate hydrolase)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GRADE	skala oceny siły dowodów naukowych (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HT-1	dziedziczna tyrozynemia typu I (Hereditary tyrosinemia type I)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IPCZD	Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka
IRR	iloraz współczynników występowania zdarzenia (Incidence Rate Ratio)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (Intention-to-Treat)
JGP	Jednordne Grupy Pacjentów
kg	kilogram
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
mg	miligram
ml	mililitr
MZ	Ministerstwo Zdrowia

N	liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NORD	Narodowa Organizacja do Spraw Chorób Rzadkich (The National Organization for Rare Disorders)
NTBC Study	Akronim badania klinicznego dotyczącego oceny efektywności klinicznej nityzynonu stosowanego jednocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I
NTBC	nityzynon
OR	iloraz szans (odds ratio)
p	wartość p (współczynnik istotności statystycznej) (P value)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
Peto OR	Iloraz szans liczony metodą Peto; iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie z danym czynnikiem i szansy wystąpienia tego stanu w grupie bez tego czynnika (Peto Odds Ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PSUR	okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	14
3.4.3. Refundowane technologie medyczne	14
3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	15
4. Ocena analizy klinicznej	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	18
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	22
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	23
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	23
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
4.2.1.3. Wyniki badań o niższej wiarygodności	32
4.2.1.4. Dodatkowe badanie oceniające zastosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu 1 (HT-1) 34	

4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	34
4.3.	Komentarz Agencji	34
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	36
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	37
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	51
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	53
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	56
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.4.	Obliczenia własne Agencji	57
6.5.	Komentarz Agencji	57
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	59
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	61
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	63
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	63
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	64
12.	Kluczowe informacje i wnioski	65
13.	Źródła.....	69
14.	Załączniki.....	72

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 29.07.2015r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.900.(10).2015/MKR

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Orfadin (nityzynon), 10 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214778
 - Orfadin (nityzynon), 5 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214761
 - Orfadin (nityzynon), 2 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214754
- Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- [] PLN, dla każdego wnioskowanego opakowania 10mg
- [] PLN, dla każdego wnioskowanego opakowania 5mg
- [] PLN, dla każdego wnioskowanego opakowania 2mg

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK **X NIE**

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Szwecja

Wnioskodawca

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE 112 76 Stokholm
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.09.2015r., znak PLR.4600.900.(10).2015/MKR (data wpływu do AOTMiT 27.09.2015r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Orfadin (nityzynon), 10 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214778
- Orfadin (nityzynon), 5 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214761
- Orfadin (nityzynon), 2 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214754.

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego - Produkt leczniczy Orfadin (nityzynon), podawany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1); [REDACTED] Kraków, kwiecień 2015
- Analiza kliniczna, Przegląd systematyczny badań - Produkt leczniczy Orfadin (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny I fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1); [REDACTED] Kraków, marzec 2015
- Analiza ekonomiczna - Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich; [REDACTED] Kraków, kwiecień 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku - Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich; [REDACTED] Kraków, kwiecień 2015

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	ORFADIN, kapsułki twarde: – 10 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214778 – 5 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214761 – 2 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214754
Kod ATC	A16A X04
Substancja czynna	nityzynon
Wnioskowane wskazanie	Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2
Dawkowanie	Zalecana początkowa dawka nityzynonu zarówno dla dzieci jak i dorosłych wynosi 1 mg/kg masy ciała/dobę podzielona na dwie dawki podawane doustnie. Dawkę nityzynonu należy dostosować indywidualnie dla pacjenta. Dawka nityzynonu może zostać zwiększona do 1,5 mg/kg masy ciała/dobę w 2 podzielonych dawkach w przypadku, gdy po upływie miesiąca bursztynioacetony nadal występuje w moczu. Maksymalna dawka leku dla wszystkich pacjentów wynosi 2 mg/kg masy ciała/dobę. W przypadku osiągnięcia zadawalającej odpowiedzi biochemicznej dawkę należy korygować jedynie w stosunku do zmiany masy ciała. Leczenie nityzynonem należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z HT-1.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Zaburzenie biochemiczne występujące w przypadku dziedzicznej tyrozynemii typu I polega na braku hydrolazy fumaryloacetooctanu, końcowego enzymu na drodze katabolicznej tyrozyny. Nityzynon jest konkurencyjnym inhibitorem dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogonianu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetooctanu w szlaku katabolicznym tyrozyny. Nityzynon, który hamuje normalny katabolizm tyrozyny, przeciwdziała generowaniu się toksycznych półproduktów: maleiloacetooctanu i fumaryloacetooctanu. Te u pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I zostają zamienione na toksyczne metabolity bursztynioacetooctanu i bursztynioacetony, który poprzez hamowanie szlaku syntezy porfiryny, powoduje nadmierną kumulację kwasu 5-aminolewulinowego. Stosowanie nityzynonu prowadzi do: <ul style="list-style-type: none"> • normalizacji metabolizmu porfiryny z normalną aktywnością syntazy erytrocytów porfobilinogenu i poziomu kwasu 5-aminolewulinowego w moczu • zmniejsza wydalanie z moczem bursztynioacetony • zwiększenia stężenia tyrozyny w osoczu • zwiększenia wydalanych z moczem kwasów fenolowych.

Źródło: ChPL Orfadin (nityzynon)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/04/303/001 (Orfadin® 2 mg) EU/1/04/303/002 (Orfadin® 5 mg) EU/1/04/303/003 (Orfadin® 10 mg) Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 21.02.2005 / 21.02.2010.
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.
Status leku sierocego	EU/1/04/303: Leczenie pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu 1 (HT 1) w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u osób dorosłych i dzieci (w każdym wieku).
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd

Źródło: Community register of medicinal products for human use:
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h303.htm> dostęp 08.09.2015r.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Orfadin nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none">• [] PLN, dla każdego wnioskowanego opakowania 10mg• [] PLN, dla każdego wnioskowanego opakowania 5mg• [] PLN, dla każdego wnioskowanego opakowania 2mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	nd

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie – program lekowy

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem tyrozynemii typu 1 (HT-1)
Czas leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy przedłożone przez wnioskodawcę są zgodne z zakresem wskazań objętych wnioskiem dla leku Orfadin złożonym do MZ. Wskazana kategorii refundacyjna (program lekowy) i poziom odpłatności (bezpłatny) zdaniem Agencji są właściwe dla produktu Orfadin. Ze względu na brak grupy obejmującej produkty stosowane w leczeniu tyrozynemii typu 1 zasadne jest ubieganie się o nową grupę limitową.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Tyrozynemia typu I jest wrodzonym zaburzeniem metabolizmu tyrozyny (dziedziczenie autosomalnie recesywnie). Przyczyną choroby jest deficyt hydrolazy fumaryloacetoocjanu (PAH). Enzym ten katalizuje ostatni etap metabolizmu tyrozyny. Jego brak prowadzi do powstania alternatywnych metabolitów: maleiloacetoocjanu (MAA), fumaryloacetoocjanu (FAA) i ich pochodnych bursztynioacetonu i bursztynioacetoocjanu – powodujących uszkodzenie wątroby, nerek i obwodowego układu nerwowego. Bursztynioaceton, będący inhibitorem dehydratazy kwasu aminolewulinowego, prowadzi do zaburzeń w metabolizmie porfiryn. Blokując przemianę kwasu 5-aminolewulinowego w porfobilinogen, może być odpowiedzialny za obserwowaną w tym schorzeniu polineuropatię przypominającą ostry napad porfirii.

Rysunek 1. Szlak katabolizmu tyrozyny i jej związek z syntezą porfiryn w HT-1.



[AusPAR 2011]

Rozpoznanie tyrozynemii typu 1 opiera się na wykryciu w moczu i surowicy krwi podwyższonego poziomu bursztynioacetonu. Wzrost występuje tylko w niedoborze PAH i ma wartość diagnostyczną. Diagnozę potwierdza się wykonując badanie enzymatyczne w biopsji wątroby lub analizując mutacje genów.

Podstawa leczenia zachowawczego jest podawanie preparatu będącego inhibitorem oksydazy kwasu p-hydroksyfenylopirogronowego (PHPP). Lek (NTBC) zapobiega gromadzeniu się bursztynioacetonu w wątrobie i nerkach. Dieta polega na ograniczeniu spożycia zarówno tyrozyny, jak i fenyloalaniny (źródło tyrozyny w organizmie). Ponadto stosuje się rutynowe postępowanie objawowe mające na celu ograniczenie następstw niewydolności wątroby i tubulopatii.

[Kubicka 2008; Pronicka 2007, Hay 2011]

Klasyfikacja

Istnieją trzy typy tyrozynemii, każdy z charakterystycznymi objawami, spowodowanymi niedoborem innego enzymu.

Tyrozynemia typu I może występować w postaci ostrej lub przewlekłej (ew. ostrej, podostrej i przewlekłej). W ostrej postaci objawy występują już w pierwszych miesiącach życia w postaci szybko postępującego, powodującego zgon uszkodzenia czynności wątroby, z ciężkimi zaburzeniami krzepnięcia, żółtaczką, wodobrzuszem i hepatomegalią, często z hipoglikemią oraz objawami uszkodzenia kanalików nerkowych (zespół Fanconiego-DeToniego+Debrego: białkomocz, hiperfosfaturia, glukozuria, aminoacyduria).

W postaci przewlekłej na czoło wysuwają objawy tubulopatii z ciężką krzywicą witamino-D-oporną.

[Płonka 2006]

Epidemiologia

Sytuacja w Polsce.

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w zakresie danych obejmujących wszystkich pacjentów z rozpoznaną dziedziczną tyrozynemią typu I przyjmujących nityzynon w Polsce, w 2012 roku żyło 15 takich pacjentów, z których 2 zostało poddanych przeszczepowi wątroby, a 13 chorych było leczonych farmakologicznie i nie przeprowadzono u nich transplantacji tego organu (stan na: czerwiec 2012 roku). Wnioskodawca podaje, że według najbardziej aktualnych danych w Polsce żyje obecnie 12 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I (stan na: 2014 rok). W Polsce rocznie rozpoznawanych jest 1-2 nowych przypadków dziedzicznej tyrozynemii typu I.

Sytuacja na świecie.

Częstość występowania schorzenia w ogólnej populacji szacuje się na około 1:100 000 urodzeń (inne źródła 1:120 000 lub 1:200 000).

Częstotliwość występowania tyrozynemii typu I jest znacznie większa niż oczekiwana w dwóch regionach świata: w Norwegii oraz Finlandii - częstość występowania choroby wynosi 1:60 000, w prowincji Quebec w Kanadzie (widoczny jest "efekt założyciela" spowodowany osiedlaniem się w tym rejonie francuskich osadników) - częstość występowania choroby w prowincji Quebec wynosi 1:16 000, a w regionie Saguenay-Lac Saint-Jean 1:1 846 żywych urodzeń.

[Sniderman 2006, de Leat 2013, Ashorn 2006]

Rokowanie

Dwuletni wskaźnik przeżycia u pacjentów nieleczonych z tyrozynemią typu I zdiagnozowaną:

- przed ukończeniem 2. miesiąca życia wynosi 29%
- pomiędzy 2. a 6. miesiącem życia wynosi on 74%
- w wieku sześciu miesięcy lub później dwuletni wskaźnik przeżycia wynosi 96%.

Po więcej niż pięciu latach wskaźnik ten w grupie dzieci zdiagnozowanej pomiędzy drugim a szóstym miesiącem życia spada do około 30%, a w grupie zdiagnozowanej po 6 miesiącu – do około 60%.

[Sniderman 2006]

Leczenie

- nityzynon wraz z dietą - z chwilą potwierdzenia diagnozy tyrozynemii typu I do leczenia powinien być włączony nityzynon
- przeszczep wątroby - najnowsze doświadczenia kliniczne wskazują jednak na fakt, że transplantacja wątroby powinna być zarezerwowana dla dzieci, u których klinicznie zmanifestowana jest ostra niewydolność wątroby/nerek i nie odpowiadają na leczenie nityzynonem, lub u których stwierdzono nowotworowe zmiany w tkance wątroby
- dieta - leczenie tyrozynemii typu I w przeszłości obejmowało jedynie stosowanie diety eliminacyjnej (ubogiej w fenylalaninę i tyrozynę); podawanie chorym sztucznych mieszanek z obniżoną zawartością fenylalaniny i tyrozyny cechowało się umiarkowaną skutecznością w redukcji stężenia bursztyniloacetonu i przynosiło pewną poprawę u pacjentów z przewlekłą formą choroby

Dieta niskotyrozynowa jest mało skuteczna w leczeniu, poprawia funkcjonowanie uszkodzonej wątroby, ale nie zapobiega rozwojowi nowotworu. Postępowanie z wyboru stanowi farmakologiczna inhibicja reakcji poprzedzającej powstanie szkodliwych metabolitów, która poprawia funkcje uszkodzonej wątroby i nerek, zapobiega epizodom ostrej neuropatii i zmniejsza ryzyko nowotworu.

Transplantacja wątroby rozwiązuje u chorego problem bloku metabolicznego tyrozyny i ogranicza syntezę bursztyniloacetonu. W związku z faktem, iż tyrozyna rozkładana jest też w nerkach, gdzie również brakuje

hydrolazy fumaryloacetoctanu, transplantacja wątroby nie prowadzi do całkowitego wyleczenia pacjenta. Na dzień dzisiejszy przeszczep wątroby wykonuje się w momencie wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne połączone z dietą oraz w przypadku wysokiego ryzyka rozwoju ostrych zmian patologicznych wątroby prowadzących do wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego.

W 30% przypadków u dzieci i u wszystkich dorosłych z tyrozynemią typu 1 powstaje rozrost nowotworowy w wątrobie. Wystąpienie powikłań nowotworowych stanowi wskazanie do przeszczepu wątroby, które jest leczeniem substytucyjnym (przeszczepiona wątroba zawiera deficytowy enzym). Po przeszczepie nie ma konieczności stosowania diety.

[Kubicka 2008, Chrzanowski 2006]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) w ramach analizy (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej - produkt leczniczy Orfadin[®], nityzynon) stanowią pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę w zakresie danych obejmujących wszystkich pacjentów z rozpoznaną dziedziczną tyrozynemią typu I przyjmujących nityzynon w Polsce w 2012 roku żyło 15 pacjentów chorych na tyrozynemię typu I, z czego u 2 pacjentów został przeprowadzony przeszczep wątroby, a 13 pacjentów było leczonych farmakologicznie i nie przeprowadzono u nich transplantacji tego organu.

Wnioskodawca podaje za MZ (pismo PLD.46434.1122.202015.AP z dnia 11.03.2015) informację, że obecnie w Polsce 14 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I (stan na 04. 2015 rok) stosuje preparaty nityzynonu sprowadzane w ramach importu docelowego oraz 3 pacjentów po przeprowadzonym przeszczepie wątroby.

W Polsce rozpoznawanych jest rocznie do 1 nowego przypadku dziedzicznej tyrozynemii typu I, chociaż wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w coraz większej populacji w Polsce może wkrótce przynieść inne dane.

Opinie 2 ekspertów klinicznych potwierdzają, że obecnie w Polsce leczonych Orfadinem jest populacja do 15 pacjentów.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wnioskodawca podaje, iż przeszukano medyczne bazy danych, portale internetowe dotyczące chorób rzadkich, portale internetowe polskich i zagranicznych agencji HTA, inne źródła internetowe oraz referencje pochodzące z cytowanych artykułów.

Sytuacja w Polsce: Nie odnaleziono żadnych oficjalnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów chorych na dziedziczną tyrozynemię typu I.

Sytuacja na świecie: Odnaleziono rekomendacje NORD (The National Organization for Rare Disorders). Wytyczne NORD mówią, że u dzieci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I stosuje się kombinację leku oraz diety. Wskazują trzy główne opcje leczenia choroby:

- leczenie farmakologiczne obejmuje podawanie nityzynonu
- dzieci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I powinny być poddane diecie niskobiałkowej z ograniczoną zawartością fenyloalaniny i tyrozyny
- przeszczep wątroby jest niezbędny u pacjentów, u których rozwinęła się schyłkowa forma niewydolności tego organu, nie odpowiadają na terapię nityzynonem lub zdiagnozowano u nich nowotwór wątroby.

Zaleca się objęcie całej rodziny poradnictwem genetycznym w celu ewentualnej szybkiej diagnozy schorzenia u pozostałych członków rodziny.

Wyszukiwanie przeprowadzone przez Agencję w dniu 8.09.2015r. potwierdziło sytuację opisaną przez wnioskodawcę.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych i 3 towarzystw reprezentujących pacjentów.

Eksperci kliniczni i przedstawiciele organizacji pacjentów są zgodni co do opinii, że jest jedynym dostępnym lekiem w leczeniu tyrozynemii typu 1 i powinien być finansowany ze środków publicznych ze względu na sprawdzoną efektywność kliniczną. Brak leczenia prowadzi do niewydolności wielonarządowej. Nie wskazano żadnego argumentu przeciw finansowaniu. Eksperci wskazują, że obecnie standardem leczenia jest podawanie leku w połączeniu z dietą ubogą w tyrozynę i fenylalaninę.

3.4.3. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z pismem Ministra Zdrowia z dnia 14.09.2015r. znak w sprawie preparatów dietetycznych stosowanych przez pacjentów w Polsce (sprowadzanych w ramach importu docelowego) obecnie finansowane ze środków publicznych są:

Tabela 5. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowane (import docelowy) we wskazaniu tyrozynemia typu 1

Rok	Liczba wniosków	Liczba unikalnych numerów PESELI we wnioskach	Liczba zgód na sprowadzenie	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na import docelowy
Comida - Tyro B					
2012	4	3	4	22	14000
2013	4	2	4	40	26300
2014	1	1	1	17	11200
2015	-	-	-	-	-
Milupa Tyr 2 Prima					
2012	-	-	-	-	-
2013	-	-	-	-	-
2014	8	3	8	61	66000
2015	3	3	3	22	23700
Milupa Tyr 2 Secunda					
2012	-	-	-	-	-
2013	-	-	-	-	-
2014	1	1	1	12	13200
2015	2	1	2	26	28600
PT – AM 2					
2012	15	6	15	109	135000
2013	14	6	14	120	149000
2014	3	2	3	41	51000
2015	-	-	-	-	-
PT – AM 3					
2012	7	3	7	105	113400
2013	4	3	4	100	108000
2014	4	2	4	90	97200
2015	-	-	-	-	-
Tyr Anamix Infant					
2012	5	2	5	75	42300
2013	9	3	9	125	70600

2014	5	3	5	129	72900
2015	3	2	3	58	32800
Tyr Anamix Junior LQ					
2012	1	1	1	5	11000
2013	3	2	3	14	28600
2014	3	2	3	19	41800
2015	5	5	5	42	92400
Tyr Cooler 15					
2012	-	-	-	-	-
2013	-	-	-	-	-
2014	2	1	2	18	62000
2015	1	1	1	12	41400
Tyr Cooler 20					
2012	-	-	-	-	-
2013	-	-	-	-	-
2014	1	1	1	6	27600
2015	4	3	4	30	138000
Tyr Lophlex					
2012	4	2	4	24	89000
2013	4	2	4	48	178000
2014	2	2	2	19	70000
2015	2	2	2	30	111000
Tyr 3 Advanta					
2012	-	-	-	-	-
2013	-	-	-	-	-
2014	-	-	-	-	-
2015	1	1	1	6	6400
X Phen Tyr Maxamaid					
2012	-	-	-	-	-
2013	-	-	-	-	-
2014	1	1	1	6	Brak możliwości oszacowania ceny
2015	-	-	-	-	-

3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Analiza danych literaturowych wykazała, że nityzynon jest jedynym zarejestrowanym lekiem, który zmniejsza objawy tyrozynemii typu I. Ze względu na mechanizm działania leku (blokowanie drugiego etapu szlaku degradacji tyrozyny) wymaga on stosowania równocześnie ze specjalną dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Jednocześnie stwierdzono, że stosowanie nityzynonu równoległe ze specjalną dietą jest obecnie standardem postępowania terapeutycznego w Polsce.

Produkt leczniczy Orfadin (nityzynon) jest jedyną farmakologiczną opcją terapeutyczną stosowaną w dziedzicznej tyrozynemii typu I. W przypadku braku alternatywnych, farmakologicznych metod leczenia, analizowaną technologię wnioskowaną powinno się porównać z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym przeprowadzone zostało porównanie mające na celu ocenę efektywności klinicznej zastosowania nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem naturalnego przebiegu choroby, rozumianego

w tym przypadku jako zastosowanie najlepszej dostępnej opieki wspomagającej, czyli stosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Agencja nie wnosi uwag co do rozwiązania przyjętego przez autorów analizy. Publikacje o charakterze przeglądów na temat leczenia tyrozynemii typu 1 dostępne w wydawnictwach specjalizujących się w problemie chorób rzadkich i ultraradkich potwierdzają, opisany stan rzeczy.

[Mortada 2013, de Laet 2013]

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Orfadin (nityzynon) stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1)	nd	populacja adekwatna do przedmiotu wniosku i wynikającego z niego celu analizy
Interwencja	stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	nd	
Komparatory	dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	nd	
Punkty końcowe	<p>efekty terapeutyczne ogółem</p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko wystąpienia hospitalizacji związanej z ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozynemii typu I ryzyko wystąpienia hospitalizacji wywołanej wystąpieniem kryzysu neurologicznego ryzyko wystąpienia zgonu ogółem oraz przed i po przeszczepie wątroby ryzyko wystąpienia przeszczepu wątroby prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfirykowego) <p>profil bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania rezygnacji z badania ogółem częstość występowania zgonów przeszczepów wątroby pozostałych działań niepożądanych w tym związanych z zastosowaną terapią oraz ciężkich działań niepożądanych 	nd	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa 		
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania przeprowadzone na ludziach publ kacje w języku angielskim, francuskim, niemieckim i polskim badania bezpośrednio oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu podawanego z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem naturalnego przebiegu choroby w przypadku identyfikacji randomizowanych badań klinicznych ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad 		zakres analizy klinicznej wnioskodawcy obejmuje badania umożliwiające ocenę skuteczności klinicznej, jak również skuteczności praktycznej

Zdaniem wnioskodawcy analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia i odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Agencja podziela ten pogląd.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca zadeklarował, że analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania najważniejszych źródeł informacji medycznej (w tym MEDLINE – dostęp przez PubMed, EMBASE, The Cochrane Library).

Wstępne wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 11.02.2015 – 16.02.2015 (data ostatniego wyszukania dla baz MEDLINE, The Cochrane Library i Embase – 16.02.2015 roku).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Strategię wyszukiwania wnioskodawcy uznano za wystarczająco czułą.

Analitycy Agencji dnia 25.08.2015r. przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w ww. bazach z zastosowaniem strategii wyszukiwania wnioskodawcy. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Proces selekcji badań przeprowadzono zgodnie z zaleceniami PRISMA. Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem ich przydatności do analizy w zakresie:

- wielkości badanej populacji
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu
- czasu obserwacji
- protokołu dawkowania leku
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Autorzy analizy klinicznej nie dokonali odrębnego wyszukiwania badań oceniających efektywność kliniczną diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozynemii typu I kierując się faktem, iż w Polsce nie jest ona standardem postępowania w analizowanej jednostce chorobowej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analizę przeprowadzono w oparciu o nierandomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego spełniającego warunki włączenia do niniejszego opracowania skala Jadad nie została wykorzystana.

Odnaleziono również jedno badanie o niższej wiarygodności oceniające stosowanie samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I.

Autorzy analizy klinicznej nie dokonali odrębnego wyszukiwania badań oceniających efektywność kliniczną diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozynemii typu I kierując się faktem, iż w Polsce nie jest ona standardem postępowania w analizowanej jednostce chorobowej.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali NOS (badania obserwacyjne z grupą kontrolną), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali GRADE.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Wstępnie zidentyfikowano 940 publikacji, na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję odnalezionych doniesień naukowych i do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 152 publikacji. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych, w których oceniono skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- **1 badanie o niższej wiarygodności (nierandomizowane)**, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego rozumianego w tym przypadku jako dieta zmniejszająca podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu (dane dla grupy kontrolnej mają częściowo charakter historyczny)
- **1 badanie o niższej wiarygodności (badanie o akronimie NTBC Study - pełniące rolę badania rejestracyjnego) przeprowadzone bez randomizacji i grupy kontrolnej**, oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, opisane w 5 publikacjach (faza główna badania) oraz 3 publikacjach (faza uzupełniająca badania)
- **8 nierandomizowanych, prospektywnych badań obserwacyjnych** (opisanych w 11 referencjach) oceniających skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I
- **25 retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej** (opisanych w 27 referencjach), w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I
- **40 opisów przypadków** (opisanych w 41 referencjach) pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I poddanych terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny
- **4 badania nieopublikowane**
- **14 referencji** włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa
- **5 opracowań (badań) wtórnych**

Dodatkowo do niniejszej analizy włączono również wyniki 1 badania o niższej wiarygodności oceniającego stosowania samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I.

Przeszukano także strony rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov), w celu odnalezienia badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych; zakończonych, ale wyniki, których nie zostały jeszcze opublikowane), dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) stosujących równocześnie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Odnaleziono łącznie 4 badania kliniczne (status badań: zakończone, nieznany, trwa rekrutacja, nie rozpoczęto rekrutacji).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę 2 najistotniejszych badań (w tym badanie rejestracyjne), na których opiera się ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Orfadin przedstawiona przez wnioskodawcę.

Tabela 7. Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z tyrozynemią typu I (HT-1) (badania o najwyższej wiarygodności).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Larochelle 2012 (publikacja pełnotekstowa) Alvarez 2005 (abstrakt)</p> <p>badanie prospektywne z grupą kontrolną</p> <p>Źródło finansowania*</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ośrodki kliniczne w prowincji Quebec w Kanadzie - randomizacja nd - zaślepienia nd - typu hipoteza nd - okres leczenia – nie zdefiniowano - okresu obserwacji - pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I urodzeni pomiędzy lutym 1984 r. a lutym 1994 r. obserwowani do momentu wykonania przeszczepu wątroby bądź zgonu lub do 1 sierpnia 2009 r. - interwencja: średnia dawka 0,6-1,0 mg/kg masy ciała 	<ul style="list-style-type: none"> - populacja N= 78 - Grupa badana: - późne leczenie (terapia rozpoczęta po 30. dniu życia): 26/78 (33,3%*) - wczesne leczenie (terapia rozpoczęta przed 30. dniem życia): 24/78 (30,8%*) - Grupa kontrolna: - nigdy nieleczone: 28/78 (35,9%*) - inne -wszystkich pacjentów włączonych do badania poddano diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny - osoby utracone z okresu badania i obserwacji: 0 osób 	<ul style="list-style-type: none"> - długość hospitalizacji wywołanych ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozynemii typu I - długość hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym - wyn ki wskaźników biochemicznych związanych z funkcjonowaniem wątroby, nerek, metabolizmem - częstość występowania mutacji genetycznych - profil bezpieczeństwa
Faza główna**			
<p>NBTC¹ międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II/III, bez grupy kontrolnej</p> <p><i>Swedish Medical Research Council, Swedish Cancer Society, Children's Cancer Foundation of Sweden</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 87 w 25 krajach - randomizacji nd - zaślepienia nd - typu hipotezy nd - okres leczenia: 22,2 miesiąca (zakres: 0,1 miesiąca - 78 miesięcy) - okres obserwacji od 23 lutego 1991 do 21 sierpnia 1997 lub do momentu wystąpienia zgonu pacjenta, wykonania przeszczepu wątroby lub rezygnacji z udziału w badaniu - interwencja: 0,8-1,2 mg/kg mc. - analizy dokonano w populacji ITT (ang. Intention-to-treat) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci włączeni do badania 	<ul style="list-style-type: none"> - populacja N= 207 - grupy: 0-2 m-ce życia: n=16/207 (7,7%) 0-6 m-cy życia: n= 80/207 (38,6%) < 6 m-ca życia: n= 127/207 (61,4%) - inne -wszystkich pacjentów łączonych do badania poddano diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalanin - oceny skuteczności klinicznej przeprowadzonej w fazie głównej nie wyłączono żadnego pacjenta - osoby utracone z okresu badania i obserwacji: 38 osób 	<ul style="list-style-type: none"> - prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem -prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby, po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem - częstość występowania zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem - częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem - częstość występowania kryzysu porfiryicznego po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem - prawdopodobieństwo przeżycia włączając zgon po zakończeniu terapii nityzynonem po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem -wyniki testów laboratoryjnych - profil bezpieczeństwa
Faza uzupełniająca***			
	<ul style="list-style-type: none"> - okres leczenia zakres: 0,1 - 80,5 miesiąca - czas leczenia: od 0,1 m-ca do 80,5 m-ca - okres obserwacji od 1 lipca 1993 do 28 marca 2000 lub do momentu wystąpienia zgonu pacjenta, wykonania przeszczepu wątroby lub rezygnacji z udziału w badaniu - interwencja: 0,8-1,2 mg/kg mc. - analizy dokonano w populacji ITT (ang. Intention-to-treat) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci włączeni do badania 	<ul style="list-style-type: none"> - populacja N= 250 - 30 krajów świata - grupy w zależności od wieku 0-2 m-ce: n=60/250 (24,0%*) 0-6 m-cy życia: n= 128/250 (51,2%*) < 6 m-ca życia: n= 122/250 (48,8%*) - grupy w zależności od zastosowanej dawki niska dawka: n= 41/250 (16%) rekomendowana dawka: 198/250 (79%) wysoka dawka: 6/250 (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> - prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem - prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem - prawdopodobieństwo przeżycia bez zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem - prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem - prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem, wyniki testów laboratoryjnych, profil bezpieczeństwa

*W części badanie sponsorowane przez: the Garrod Society of Canada, the Groupe d'Aide aux Enfants Tyrosinémiques du Québec (GAETQ), the Faculty of Medicine of the Université de Montréal (to GM), the Swedish Cancer Society (to EH and SL), the Food and Drug Administration USA and Mr André Imbeau

**Badanie przeprowadzone bez randomizacji i zamaskowania próby na pojedynczej grupie pacjentów, z którego zrezygnowało 38 pacjentów (zgon wywołany niewydolnością wątroby: 7/38, zgon z powodu nowotworu wątrobowo-komórkowego: 2/38, zgon wywołany niewydolnością wielonarządową: 1/38, przeszczep wątroby z powodu jej niewydolności: 7/38, przeszczep wątroby z powodu podejrzenia nowotworu wątrobowo-komórkowego – potwierdzony diagnozą: 7/38, przeszczep wątroby wywołany podejrzeniem rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego – niepotwierdzony diagnozą: 6/38, przeszczep wątroby wykonany profilaktycznie: 7/38, decyzja rodziców o wycofaniu pacjenta z badania 1/38).

***Badanie przeprowadzone bez randomizacji i zamaskowania próby na pojedynczej grupie pacjentów, z którego zrezygnowało 50 pacjentów (zgon wywołany niewydolnością wątroby: 8/50, zgon z powodu nowotworu wątrobowo-komórkowego: 2/50, zgon wywołany niewydolnością wielonarządową: 2/50, zgon z powodu krwotoku w odcinku żołądkowo-jelitowym: 1/50, zgon wywołany komplikacjami po przedwczesnym porodzie: 1/50, zgon z nieokreślonych przyczyn: 1/50, przeszczep wątroby z powodu jej niewydolności: 8/50, przeszczep wątroby z powodu podejrzenia nowotworu wątrobowo-komórkowego – potwierdzony diagnozą: 8/50, przeszczep wątroby wywołany podejrzeniem rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego – niepotwierdzony diagnozą: 8/50, przeszczep wątroby wykonany profilaktycznie: 10/50, decyzja rodziców o wycofaniu pacjenta z badania 1/50).

1 Wykaz referencji dla badania NBTC (zarówno dla fazy głównej, jak i uzupełniającej) znajduje się w rozdziale 13. Źródła.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 15.4 Charakterystyka badań włączonych do AKL oraz charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w badaniach Analizy klinicznej wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu wnioskodawca **nie zidentyfikował żadnego randomizowanego badania klinicznego**, bezpośrednio oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem naturalnego przebiegu choroby – w tym przypadku diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).

Zidentyfikowano jedno **badanie o niższej wiarygodności (nierandomizowane)**, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego rozumianego w tym przypadku jako dieta zmniejszająca podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu. Badanie zostało opisane w postaci: jednej pełnotekstowej publikacji **Larochelle 2012** (wyniki wykorzystano w analizie wnioskodawcy) oraz jednego abstraktu. Wyniki badania zostały zakwalifikowane jako dane o średniej wiarygodności, ze względu na niską ocenę sposobu przeprowadzenia badania (brak randomizacji, mała liczebność grup badanych).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także **jedno badanie o niższej wiarygodności** (badanie o akronimie **NBTC Study** - pełniące rolę badania rejestracyjnego) przeprowadzone bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Badanie to składało się z dwóch faz: głównej opisanej w 5 referencjach oraz uzupełniającej – 3 referencje. Ze względu na fakt, iż w opracowaniach nie przedstawiono wszystkich informacji, autorzy niniejszego opracowania zdecydowali o włączeniu do analizy danych pochodzących z nieopublikowanych materiałów przesłanych przez Zamawiającego – 2 z wymienionych powyżej referencjach. Wiarygodność przedstawionych w badaniu wyników oceniono jako wysoką pomimo ograniczeń wynikających z sposobu jego przeprowadzenia.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano również 73 nierandomizowanych badań klinicznych opisanych w 79 referencjach: 8 prospektywnych badań obserwacyjnych, 25 retrospektywnych badań obserwacyjnych oraz 40 opisów przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- badanie **Larochelle 2012**:
 - nierandomizowane badanie obserwacyjne, w którym część danych pochodziła z okresu historycznego, a liczba pacjentów w poszczególnych grupach terapeutycznych nie przekraczała 30 osób; w badaniu nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki populacji włączonej, nie zidentyfikowano również danych dotyczących dokładnego czasu trwania terapii oraz okresu obserwacji; nie podano danych dotyczących liczby ośrodków, w których przeprowadzono badanie; autorzy nie określili rodzaju badania (superiority/non-inferiority)
 - ocena skuteczności klinicznej w badaniu opierała się na analizie takich punktów końcowych jak: hospitalizacje wynikające z ostrych powikłań dziedzicznej tyrozynemii typu I lub wystąpienia kryzysu neurologicznego (surogaty)

- ocena profilu bezpieczeństwa w badaniu była ograniczona; wyniki raportowane w odniesieniu do wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych podano ogółem dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu
- badanie **NTBC**
 - nierandomizowane badanie obserwacyjne przeprowadzone bez zamaskowania próby oraz grupy kontrolnej
 - ze względu na brak grupy kontrolnej nie można przeprowadzić analizy porównawczej
 - w ocenie skuteczności klinicznej nityzynonu nie przedstawiono wystarczającej liczby danych umożliwiających przeprowadzenie samodzielnych obliczeń
 - w fazie głównej badania NTBC analizowano prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych punktów końcowych po 1, 2 i 4 latach, natomiast w fazie uzupełniającej po 2, 4 i 6 latach, fazy te różniły się również w definiowaniu poszczególnych punktów końcowych
- pozostałe badania: niska jakość dowodów (badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków), brak charakterystyki wejściowej przypadków, brak podanego dawkowania nityzynonu, nie wszyscy pacjenci byli podawani leczeniu przez cały okres badania, mała liczba pacjentów w badaniu

Wnioskodawca zwraca uwagę na fakt, iż analizowane schorzenie należy do chorób ultrazadkich. Można przypuszczać, że bardzo niewielkie rozpowszechnienie schorzenia w populacji wpłynęło na niewielką liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych. Z tego względu zrozumiałe i akceptowalne jest, że populacja analizowana w badaniach klinicznych jest relatywnie mała (<100 osób). Pomimo powyższych ograniczeń, oceniono wiarygodność wyników porównania bezpośredniego nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny z wybranym komparatorem (najlepsze leczenie wspomagające, czyli dieta ograniczająca podaż wymienionych protein) jako średnią. Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia licznych działań niepożądanych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń.

4.1.4. **Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania technologii wnioskowanej (nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) z wybranym komparatorem (najlepsze leczenie wspomagające, czyli dieta ograniczająca podaż wymienionych protein) w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemii typu I

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego oceniającego skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I.

- przeprowadzenie analizy klinicznej na podstawie wyników nierandomizowanego badania obserwacyjnego
- opracowanie analizy klinicznej na podstawie wyników nierandomizowanego badania przeprowadzonego bez grupy kontrolnej – badanie rejestracyjne oraz innych badań o niższej wiarygodności – badań prospektywnych, retrospektywnych czy opisów przypadków

Zidentyfikowano 75 badań o niższej wiarygodności, w tym 1 badanie umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania technologii wnioskowanej z wybranym komparatorem oraz 1 dodatkowe badanie o niższej wiarygodności (rejestracyjne) oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa diety ograniczającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemii typu I.

Badanie kliniczne Larochelle 2012 porównujące nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny do zastosowania diety było nierandomizowanym badaniem populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemii typu I zamieszkującą prowincję Quebec w Kanadzie (obszar cechujący się zwiększoną

występowania analizowanej jednostki chorobowej w porównaniu do innych regionów świata – ograniczenie analizy). **W skali GRADE jego metodyka została oceniona nisko** ze względu na brak randomizacji, małą liczebność grup badanych, co z kolei wpłynęło na klasyfikację **jakości uzyskanych w nim wyników, która została oceniona jako średnia**.

Badanie NTBC (badanie rejestracyjne) było wielośrodkowym, wielonarodowościowym, nierandomizowanym badaniem przeprowadzonym bez zamaskowania próby oraz bez grupy kontrolnej. Składało się ono z dwóch faz: głównej przypadającej na lata 1991–1997 oraz uzupełniającej przeprowadzonej w latach 1993–2000. **W skali GRADE metodyka tego badania została oceniona nisko, natomiast jakość uzyskanych w nim wyników oceniono wysoko**, co związane było z dużą populacją biorącą w nim udział, jak i długim okresem obserwacji.

- nie wykonano meta-analizy prospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (różnice w czasie trwania obserwacji oraz różnice wynikające z niezastosowania lub zastosowania terapii dodatkowych, w tym specjalnej diety)
- nie wykonano meta-analizy retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (różnice w czasie trwania obserwacji oraz różnice wynikające z niezastosowania lub zastosowania terapii dodatkowych, w tym specjalnej diety)

Powyższe ograniczenia są konsekwencją tego, że nityzynon jest lekiem sierocym, stosowanym w bardzo rzadko występującej chorobie.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Na podstawie wyników analizy przeprowadzonej z badania z grupą kontrolną można wnioskować, że zastosowanie nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z całkowitą redukcją występowania hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym oraz hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I, przy wysokiej istotności statystycznej uzyskanych wyników ($p < 0,0001$), a także niezależnie od porównywanych grup.

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed przeszczepem wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania grup: późnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem, wczesnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem, wczesnego i późnego leczenia łącznie z nigdy nieleczoną nityzynonem.

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,001$) mniejszym ryzykiem wystąpienia przeszczepu wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania grup: późnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem, wczesnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem, wczesnego leczenia z grupą późnego leczenia nityzynonem.

Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników badania NTBC wykazała, że:

- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po:
 - 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC wyniosło ogółem: 96%, 96%, 93%
 - 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC wyniosło ogółem: 94%, 94%, 94%
- prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po:
 - 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC ogółem: 88%, 84%, 78%
 - 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC ogółem: 84%, 79%, 75%

- prawdopodobieństwo przeżycia uwzględniające w definicji zgon po przerwaniu terapii nityzynonem po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC ogółem: 96%, 93%, 90%
- prawdopodobieństwo zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC ogółem: 9%, 9%, 9%
- prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wątroby wywołanego niewydolnością narządu po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC ogółem: 94%, 94%, 92%
- prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub zgonu bądź przeszczepu wątroby wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC ogółem: 3%, 5%, 11%
- prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC ogółem: 98%, 94%, 91%
- prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC ogółem: 100%, 99%, 95%.

porównanie bezpośrednie - badanie z grupą kontrolną

Zidentyfikowano jedno nierandomizowane badanie, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w bezpośrednim porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. Best Supportive Care, BSC), rozumianego w tym przypadku jako zastosowanie samej diety zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu. Wyniki podano na podstawie pełnotekstowej publikacji Larochelle 2012.

Do badania włączono 78 pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I urodzonych pomiędzy lutym 1984 roku, a lutym 2004 roku. Pacjentów podzielono na 3 grupy:

- nigdy nieleczonych nityzynonem (podanie samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny), N=28
- późnego leczenia (terapia rozpoczęta po 30. dniu życia), N=26
- wczesnego leczenia (terapia rozpoczęta przed 30. dniem życia), N=24.

Dane pacjentów z grupy późnego leczenia pochodziły z dwóch etapów, analizowanych oddzielnie: przed i po rozpoczęciu terapii nityzynonem. Dane z etapu przed rozpoczęciem leczenia analizowano wraz z danymi pochodzącymi z grupy nigdy nieleczonych, natomiast informacje z etapu po rozpoczęciu terapii analizowano wraz z grupą wczesnego leczenia.

W przypadku grupy nigdy nieleczonych nityzynonem dane pochodziły głównie z historii choroby poszczególnych pacjentów, gdyż od 1994 roku wszyscy pacjenci niezakwalifikowani do przeszczepu wątroby poddawani byli terapii nityzynonem.

Pacjenci pozostawali pod obserwacją do momentu wykonania przeszczepu wątroby bądź zgonu, w przypadku braku wystąpienia wymienionych punktów końcowych obserwacja trwała do 1 sierpnia 2009 roku. W badaniu nie podano dokładnego okresu obserwacji (np. w miesiącach).

o Ryzyko wystąpienia hospitalizacji

W badaniu analizowano długość hospitalizacji związanych z ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozynemii typu I, w tym również hospitalizacje wynikające z terapii prewencyjnej bądź pobytu w szpitalu związanego z obserwacją pacjenta w trakcie wystąpienia infekcji. Hospitalizacje wynikające z wystąpienia kryzysu neurologicznego analizowano oddzielnie.

Tabela 8. Hospitalizacje związane z ostrymi komplikacjami dziedzicznej tyrozynemii typu I

Punkt końcowy	Porównanie	IRR[95%]	Wartość p
Hospitalizacje związane z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym	NTBC vs bNTBC	0[0;0,004157]	p<0,0001
	wNTBC vs nNTBC	0[0;0,006945]	p<0,0001
	poNTBC vs pbNTBC	0[0;0,01491]	p<0,0001
	wNTBC vs poNTBC	brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	-
Hospitalizacje wywołane	NTBC vs bNTBC	0[0;0,009064]	p<0,0001

kryzysem neurologicznym	wNTBC vs nNTBC	0[0;0,014324]	p<0,0001
	poNTBC vs pbNTBC	0[0;0,044208]	p<0,0001
	wNTBC vs poNTBC	brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	-
Inne hospitalizacje związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I	NTBC vs bNTBC	0[0;0,007807]	p<0,0001
	wNTBC vs nNTBC	0[0;0,042197]	p<0,0001
	poNTBC vs pbNTBC	0[0;0,024008]	p<0,0001
	wNTBC vs poNTBC	brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	-

wNTBC – pacjenci wcześniej leczeni = 24
 pNTBC - pacjenci późno leczeni (suma ppNTBC + poNTBC) =26
 pbNTBC - pacjenci późno leczeni, okres przed rozpoczęciem terapii
 poNTBC - pacjenci późno leczeni, okres po rozpoczęciu terapii
 nNTBC - pacjenci nigdy nieleczeni = 28
 bNTBC – wszyscy nieleczeni pacjenci (suma nNTBC + pbNTBC)
 NTBC – wszyscy pacjenci leczeni nityzynonem (suma poNTBC + wNTBC)

Nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (pacjenci z grupy wczesnego leczenia oraz pacjenci z grupy późnego leczenia po rozpoczęciu terapii nityzynonem; sumaryczny okres stosowania NTBC) okazał się lekiem **istotnie statystycznie skuteczniejszym** w porównaniu do samej diety stosowanej u pacjentów nieleczonych nityzynonem (pacjenci z grupy nigdy nieleczonych nityzynonem + dane pacjentów z grupy późnego leczenia z okresu przed rozpoczęciem terapii nityzynonem; uwzględniono okres bez stosowania NTBC) w zakresie redukcji występowania hospitalizacji: związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym (p<0,0001), wywołanych kryzysem neurologicznym (p<0,0001), innych związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I (p<0,0001).

Nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (pacjenci z grupy wczesnego leczenia) okazał się lekiem **istotnie statystycznie skuteczniejszym** w porównaniu do pacjentów nigdy nieleczonych nityzynonem w zakresie redukcji występowania hospitalizacji: związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym (p<0,0001), wywołanych kryzysem neurologicznym (p<0,0001), innych, związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I (p<0,0001).

Nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (wśród pacjentów z grupy późnego leczenia - okres leczenia) okazał się lekiem **istotnie statystycznie skuteczniejszym** w porównaniu do pacjentów nieleczonych nityzynonem (pacjenci z grupy późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem terapii) w zakresie redukcji występowania hospitalizacji: związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym (p<0,0001), wywołanych kryzysem neurologicznym (p<0,0001), innych związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I (p<0,0001).

Nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w grupie *wczesnego leczenia* okazał się lekiem **równie skutecznym** co w przypadku podawania go w grupie *późnego leczenia* po rozpoczęciu terapii nityzynonem w zakresie redukcji występowania hospitalizacji: związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, wywołanych kryzysem neurologicznym, innych związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I.

○ **Ryzyko wystąpienia zgonu**

Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem oraz przed i po przeszczepie wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do różnych grup leczenia nityzynonem w porównaniu do innej, odpowiedniej grupy

Punkt końcowy	Grupa wczesnego leczenia, n (%) N=24	Grupa późnego leczenia, n (%) N=26	Grupa leczona (%) N=50	Grupa nigdy nieleczona, n (%) N=28	RR/ Peto OR [95% CI]*	Poziom istotności statystycznej, wartość p	NNT [95% CI]*
późne leczenie vs grupa nigdy nieleczona							
Zgony ogółem	nd	2(7,7%*)	nd	10(35,7%*)	0,22 [0,06;0,76]	<0,001 <0,05*	4[3;17]
Zgony przed przeszczepem wątroby	nd	0(0%*)	nd	8(28,6%*)	Peto OR 0,11 [0,02;0,48]	<0,05*	4[3;8]
Zgony po przeszczepie wątroby	nd	2(7,7%*)	nd	2(7,1%*)	1,08 [0,20;5,79]	>0,05*	-
wczesne leczenie vs grupa nigdy nieleczona							

Zgony ogółem	0(0%*)	nd	nd	10(35,7%*)	0,10 [0,03;0,41]	<0,001 <0,05*	3[2;6]
Zgony przed przeszczepem wątroby	0(0%*)	nd	nd	8(28,6%*)	Peto OR 0,12 [0,03;0,52]	<0,05*	4[3;8]
Zgony po przeszczepie wątroby	0(0%*)	nd	nd	2(7,1%*)	0,56[0,10;3,07]	>0,05*	-
grupa leczona vs grupa nigdy nieleczona							
Zgony ogółem	nd	nd	2(4,0%*)	10(35,7%*)	0,11 [0,03;0,42]	<0,05	4[2;7]
Zgony przed przeszczepem wątroby	nd	nd	0(0%*)	8(28,6%*)	Peto OR 0,05 [0,01;0,21]	<0,05	4[3;7]
Zgony po przeszczepie wątroby	nd	nd	2(4,0%*)	2(7,1%*)	0,56 [0,10;3,07]	>0,05	-
wczesne leczenie vs późne leczenie							
Zgony ogółem	0(0%*)	2(7,7%*)	nd	nd	0,14 [0,01;2,32]	>0,05	-
Zgony przed przeszczepem wątroby	0(0%*)	0(0%*)	nd	nd	1,08 [0,02;54,77]	>0,05	-
Zgony po przeszczepie wątroby	0(0%*)	2(7,7%*)	nd	nd	0,14 [0,01;2,32]	>0,05	-

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem** wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed przeszczepem wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania grup: późnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem. Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (grupa późnego leczenia nityzynonem vs grupa nieleczona) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu po przeszczepie wątroby (p>0,05).

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem** wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed przeszczepem wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania grup: wczesnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem. Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (grupa wczesnego leczenia nityzynonem vs grupa nieleczona) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu po przeszczepie wątroby (p>0,05).

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem** wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed przeszczepem wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania grup: wczesnego i późnego leczenia łącznie z nigdy nieleczoną nityzynonem.

Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (grupa wczesnego i późnego leczenia nityzynonem łącznie vs grupa nieleczona) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu po przeszczepie wątroby (p>0,05). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (grupa wczesnego leczenia nityzynonem vs grupa późnego leczenia nityzynonem) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu ogółem oraz przed, jak i po przeszczepie wątroby (p>0,05).

o **Ryzyko przeprowadzenia przeszczepu wątroby**

Tabela 10. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła koniczność przeszczepu wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do różnych grup leczenia nityzynonem w porównaniu do grupy nigdy nieleczonej oraz porównanie obu leczonych grup (wczesne leczenie vs późne leczenie)

Punkt końcowy	Grupa późnego leczenia, n (%) N=26	Grupa wczesnego leczenia, n (%) N=24	Grupa leczona (%) N=50	Grupa nigdy nieleczona, n (%) N=28	Peto OR [95% CI]*	Poziom istotności statystycznej, wartość p	NNT [95% CI]*
późne leczenie vs grupa nigdy nieleczona							
Przeszczep wątroby	7(26,9%*)	nd	nd	20(69,0%*)	0,38[0,19;0,70]	<0,001 <0,05*	3[2,6]
wczesne leczenie vs grupa nigdy nieleczona							
Przeszczep wątroby	nd	0(0%*)	nd	20(69,0%*)	0,05[0,02;0,16]	<0,001 <0,05*	2[2,2]

grupa leczona vs grupa nigdy nieleczona							
Przeszczep wątroby	nd	nd	7(14%*)	20(69,0%*)	0,20[0,09;0,39]	<0.05	2[2,3]
wczesne leczenie vs późne leczenie							
Przeszczep wątroby	7(26,9%*)	0(0%*)	nd	nd	0,11[0,02;0,54]	<0,001 <0.05*	4[3,9]

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,001) mniejszym ryzykiem** wystąpienia przeszczepu wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania grup: **późnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem**.

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,001) mniejszym ryzykiem** wystąpienia przeszczepu wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania grup: **wczesnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem**.

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (grupa wczesnego i późnego leczenia łącznie) wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem** wystąpienia przeszczepu wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie.

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny przed 30. dniem życia wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,001) mniejszym ryzykiem** wystąpienia przeszczepu wątroby, w porównaniu do terapii opartej na diecie oraz nityzynonie włączonym do leczenia po 30. dniu życia dla porównania grup: **wczesnego leczenia z grupą późnego leczenia nityzynonem**.

• NTBC - badanie bez grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne)

W fazie głównej badania o akronimie NTBC Study analizowano prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 1., 2. i 4. roku terapii nityzynonem, natomiast w fazie uzupełniającej po 2., 4., i 6. roku leczenia. W fazie uzupełniającej wyniki podano także w odniesieniu do grup o niskim i rekomendowanej dawce przyjmowanego leku.

○ Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Okres obserwacji danego pacjenta trwał do momentu wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, rezygnacji z badania z powodów innych niż zgon lub zakończenia badania.

Tabela 11. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po: 1, 2 i 4 roku terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC; po 2, 4, i 6 roku terapii – faza uzupełniająca badania NTBC (całość populacji oraz subpopulacja pacjentów przyjmujących niską oraz rekomendowaną dawkę nityzynonu)

	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	1 rok	2 lata	4 lata	1 rok	2 lata	4 lata
Pacjenci w zależności od wieku rozpoczęcia terapii							
Faza główna							
ogółem	207	149	95	35	96[93;99]	96[92;100]	93[87;99]
0-2 m-cy życia	16	12	7	3	88[70;100]	88[65;100]	88[52;100]
0-6 m-cy życia	80	55	30	11	94[88;100]	94[85;100]	94[80;100]
>6 m-ca życia	127	94	65	24	97[94;100]	97[94;100]	93[85;100]
Faza uzupełniająca							
ogółem	250	158	88	16	94[91;98]	94[89;98]	94[84;100]
0-2 m-cy życia	60	32	16	2	93[85;100]	93[82;100]	93[60;100]
0-6 m-cy życia	128	75	38	6	93[87;98]	93[85;100]	93[74;100]
>6 m-ca życia	122	83	50	10	96[86;100]	95[89;100]	95[82;100]
Pacjenci w zależności od przyjmowanej dawki							
niska	41	14	10	2	97[89;100]	97[88;100]	97[75;100]
rekomendowana	198	111	48	5	95[91;98]	95[89;100]	95[78;100]

W trakcie fazy głównej stwierdzono ogółem 10 przypadków zgonów wśród pacjentów poddanych terapii nityzynonem. Ogółem w trakcie fazy uzupełniającej odnotowano 15 przypadków zgonu.

Nie **stwierdzono istotnych różnic** pomiędzy grupami w zależności od przyjmowanej dawki w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych ($p=0,48$).

- o Prawdopodobieństwo **przeżycia bez przeszczepu wątroby**

Okres obserwacji danego pacjenta trwał do momentu wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby z jakiegokolwiek przyczyny, rezygnacji z badania z powodów innych niż zgon lub przeszczep wątroby, lub do zakończenia badania.

Tabela 12. Prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby po: 1, 2 i 4 roku terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC; po 2, 4. i 6 roku terapii – faza uzupełniająca badania NTBC (całość populacji oraz subpopulacja pacjentów przyjmujących niską oraz rekomendowaną dawkę nityzynonu)

	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	1 rok	2 lata	4 lata	1 rok	2 lata	4 lata
Pacjenci w zależności od wieku rozpoczęcia terapii							
Faza główna							
ogółem	207	149	95	35	88[83;93]	84[78;90]	78[69;86]
0-2 m-cy życia	16	12	7	3	88[70;100]	88[65;100]	88[52;100]
0-6 m-cy życia	80	55	30	11	89[81;97]	85[75;95]	82[66;97]
>6 m-ca życia	127	94	65	24	88[82;94]	83[76;91]	76[65;87]
Faza uzupełniająca							
ogółem	250	158	88	16	84[79;89]	79[73;85]	75[64;85]
0-2 m-cy życia	60	32	16	2	84[73;94]	84[69;99]	84[41;100]
0-6 m-cy życia	128	75	38	6	85[78;92]	84[74;93]	84[61;100]
>6 m-ca życia	122	83	50	10	83[78;90]	76[67;85]	69[54;84]
Pacjenci w zależności od przyjmowanej dawki							
niska	41	14	10	2	88[74;100]	88[72;100]	70[25;100]
rekomendowana	198	111	48	5	84[78;89]	81[74;88]	81[59;100]

W trakcie fazy głównej badania o akronimie NTBC Study u 27 pacjentów wykonano przeszczep wątroby. Ogółem w trakcie fazy uzupełniającej wykonano 34 przeszczepy wątroby.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego ($p=0,55$).

- o Prawdopodobieństwo **przeżycia uwzględniające zgon po przerwaniu terapii**

Tabela 13. Prawdopodobieństwo przeżycia po: 1, 2 i 4 roku terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC

	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	1 rok	2 lata	4 lata	1 rok	2 lata	4 lata
Pacjenci w zależności od wieku rozpoczęcia terapii							
Faza główna							
ogółem	207	162	109	43	96[93;99]	93[89;97]	90[83;96]
0-2 m-cy życia	16	12	7	3	88[70;100]	88[65;100]	88[52;100]
0-6 m-cy życia	80	58	33	13	94[88;100]	92[84;100]	92[80;100]
>6 m-ca życia	127	104	76	30	97[94;100]	94[89;99]	89[81;97]

W trakcie fazy głównej badania o akronimie NTBC Study raportowano 5 zgonów po wykonaniu przeszczepu wątroby oraz 1 zgon po zakończeniu terapii nityzynonu z innych powodów.

- o Prawdopodobieństwo **przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wątroby wywołanego jej niewydolnością**

Okres obserwacji danego pacjenta trwał do momentu wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby z jakiegokolwiek przyczyny, rezygnacji z badania z powodów innych niż zgon lub przeszczep wątroby wywołany niewydolnością wątroby, bądź do zakończenia badania.

Tabela 14. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby po 1, 2 i 4 latach terapii – faza główna badania NTBC oraz prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wątroby wywołanego jej niewydolnością po 2, 4 i 6 latach terapii – faza uzupełniająca badania NTBC

	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	1 rok	2 lata	4 lata	1 rok	2 lata	4 lata
Pacjenci w zależności od wieku rozpoczęcia terapii							
Faza główna - zgon lub przeszczep wątroby wywołanych niewydolnością wątroby							
0-6 m-cy życia	80	54	29	11	9[2;16]	9[0;19]	9[0;25]
6-24 m-cy życia	62	45	30	9	8[1;16]	11[2;20]	17[0;34]
0-24 m-cy życia	142	99	59	20	9 [3;14]	10[4;16]	13[3;22]
Faza uzupełniająca - przeżycie bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wątroby wywołanego jej niewydolnością							
ogółem	250	156	88	16	94[90;97]	94[89;98]	92[84;100]
0-6 m-cy życia	60	75	38	6	94[88;99]	94[86;100]	94[75;100]
6-24 m-cy życia	128	40	25	2	90[82;98]	90[80;100]	86[51;100]
>24 m-cy życia	122	41	25	8	98[93;100]	98[92;100]	98[87;100]
Pacjenci w zależności od przyjmowanej dawki							
niska	41	25	22	8	97[91;100]	97[91;100]	97[87;100]
rekomendowana	198	120	59	6	95[91;98]	95[59;100]	95[79;100]

Ogółem raportowano 7 zgonów wywołanych niewydolnością wątroby oraz 7 przeszczepów wątroby spowodowanych niewydolnością narządu. W trakcie fazy uzupełniającej badania NTBC stwierdzono ogółem 8 zgonów wywołanych niewydolnością wątroby oraz 8 przypadków przeszczepu wątroby spowodowanego niewydolnością tego narządu.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (p=0,46).

- o Prawdopodobieństwo wystąpienia **nowotworu wątrobowo-komórkowego lub zgonu bądź konieczności przeprowadzenia przeszczepu** wywołanego rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego

Tabela 15. Prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz wystąpienia zgonu lub przeszczepu wywołanych rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego po 1, 2 i 4 latach terapii – faza główna badania NTBC

	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	1 rok	2 lata	4 lata	1 rok	2 lata	4 lata
Pacjenci w zależności od wieku rozpoczęcia terapii							
ogółem	206	147	94	35	3[0;6]	5[1;8]	11[4;19]
0-24 m-cy życia	141	99	59	20	1[0;3]	1[0;3]	1[0;5]
>24 m-ca życia	65	48	35	15	8[0;15]	12[2;21]	27[11;42]

Ogółem nowotwór wątrobowo-komórkowy raportowano u 9 pacjentów uczestniczących w badaniu.

Tabela 26. Związek pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynonem, a ryzykiem względnym rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I - faza główna badania NTBC

	liczba pacjentów	Liczba przypadków	RR [95% CI]	Poziom istotności statystycznej; wartość p
Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem				
ogółem	206	11	1,17[1,08;1,26]	< 0,001
0-24 m-cy życia	141	1	-	-
>24 m-ca życia	65	10	1,09 [0,98; 1,12]	0,12

Autorzy badania raportowali istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zgonu i przeszczepu wywołanego nowotworem wątrobowo-komórkowym, bądź rozwoju samego nowotworu w populacji ogólnej wraz ze wzrostem wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem. Zależności takiej nie wykazano w populacji, która rozpoczęła terapię nityzynonem do 24. miesiąca życia oraz powyżej 24. miesiąca życia.

Tabela 16. Prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC

	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	1 rok	2 lata	4 lata	1 rok	2 lata	4 lata
Pacjenci w zależności od wieku rozpoczęcia terapii							
Faza uzupełniająca							
ogółem	250	155	86	15	98[95;100]	94[90;98]	91[81;100]
0-24 m-cy życia	193	114	61	8	99[98;100]	99[97;100]	99[94;100]
>24 m-ca życia	57	41	25	8	92[84;100]	82[70;95]	75[56;95]
Pacjenci w zależności od przyjmowanej dawki							
niska	41	25	22	8	94[85;100]	94[85;100]	86[767;100]
rekomendowana	198	119	58	4	98[96;100]	97[93;100]	97[83;100]

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego ($p=0,18$).

o Prawdopodobieństwo wystąpienia **kryzysu porfiryicznego**

W fazie głównej badania o akronimie NTBC Study nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu lub przeszczepu wywołanych kryzysem porfiryicznym. Tylko jeden pacjent, u którego leczeniem nityzynonem rozpoczęto w wieku 3 miesięcy życia i trwało ono 2,5 roku doświadczył łagodnej formy porfirii, która ustąpiła po 9 dniach.

Tabela 17. Prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC

	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	1 rok	2 lata	4 lata	1 rok	2 lata	4 lata
Pacjenci w zależności od wieku rozpoczęcia terapii							
Faza uzupełniająca							
ogółem	250	156	102	15	100[100;100]	99[98;100]	95[84;100]
0-24 m-cy życia	60	115	62	8	100[100;100]	99[97;100]	99[92;100]
>24 m-ca życia	57	41	25	7	100[100;100]	100[100;100]	91[71;100]

W trakcie fazy uzupełniającej badania NTBC stwierdzono ogółem 2 przypadki kryzysu porfiryicznego.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ocenie profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do samej diety analizowano częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych. Wyniki przedstawiono jednak ogółem dla całej populacji biorącej udział w badaniu, dlatego też analiza w zakresie różnicy w ryzyku wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych pomiędzy uwzględnionymi grupami nie jest możliwa. Odnotowano następujące działania niepożądane: 1 przypadek światłowstrętu oraz krystalizacji rogówki, 1 przypadek rozwoju bezobjawowej hipoglikemii ketotycznej i 12 przypadków bezobjawowego wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej ≥ 60 IU/l (średnia: 89 IU/l; zakres: 60-580 IU/l).

Analiza profilu bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie wyników badania NTBC wykazała, że:

- z fazy głównej badania zrezygnowało ogółem 38 pacjentów, z których 22 poddało się przeszczepowi wątroby, natomiast 16 – zmarło
- w fazie uzupełniającej badania odnotowano ogółem 50 rezygnacji z badania, w tym 31 przeszczepów wątroby oraz 19 zgonów

W zakresie wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w fazie głównej badania jedynymi spodziewanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem nityzynonem były zaburzenia widzenia takie, jak: zapalenia spojówek, rogówek, brzegów powiek, ból, światłowstręt czy zmętnienie rogówki, które ogółem wystąpiły u 14 pacjentów; trombocytopenia (3 pacjentów), trombocytopenia wraz

z leukopenią (2 pacjentów), trombocytopenia z neutropenią (1 pacjent), leukopenia (2 pacjentów), neutropenia (1 pacjent), jak również zaburzenia skóry (6 pacjentów) zostały przez autorów badania zakwalifikowane do grupy działań niepożądanych mogących mieć związek z zastosowaniem nityzynonu w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). W fazie uzupełniającej badania za działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem uznano: zaburzenia widzenia, w tym: zapalenie rogówki (3%), zmętnienie rogówki (2%), światłowstręt (2,4%), zapalenie spojówek (2%), brzegów powiek (<1%), ból oka (2%), zaburzenia skóry: złuszczone zapalenie skóry (1%), świąd (1%), wysypka rumieniowa (<1%), sucha skóra (<1%), zaburzenia związane z płytkami oraz białymi ciałkami krwi: trombocytopenia (2%), leukopenia (1%) i granulocytopenia (1%).

W zakresie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych najczęściej raportowanym ciężkim działaniem niepożądanym była niewydolność wątroby. Ponadto w fazie głównej odnotowano 10 przypadków potwierdzonego diagnozą oraz 6 niepotwierdzonego badaniami rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego; doszło również do 7 przeszczepów wątroby. W fazie uzupełniającej stwierdzono 11 przypadków złośliwego nowotworu wątroby, 10 przeszczepów wątroby, 8 przypadków nowotworów wątroby oraz 4 przypadki marskości wątroby.

- **porównanie bezpośrednie - badanie z grupą kontrolną**

- **Ryzyko wystąpienia działania niepożądanego**

Po 8 miesiącach terapii u 1 pacjenta doszło do wystąpienia światłowstrętu oraz krystalizacji rogówki, działania te ustąpiły po 24 godzinach po zaostreniu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Z kolei u innego pacjenta doszło do rozwoju bezobjawowej hipoglikemii ketotycznej w 2 pierwszych latach życia, podczas której nie stwierdzono zaburzeń wzrostu czy rozwoju pacjenta.

Dodatkowo w badaniu raportowano 12 przypadków bezobjawowego wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej ≥ 60 IU/l (średnia: 89 IU/l; zakres: 60-580 IU/l) po co najmniej 3 miesiącach trwania terapii. Zaobserwowane działanie niepożądane ustąpiło spontanicznie bez konieczności modyfikowania dawki nityzynonu.

- **badanie bez grupy kontrolnej**

Oceny profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu dokonano zarówno w fazie głównej, jak i uzupełniającej badania NTBC.

- **Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu oraz ryzyko przeprowadzenia przeszczepu po rezygnacji z udziału w badaniu**

Do analizowanego działania niepożądanego zakwalifikowano rezygnacje: ogółem oraz z powodów - zgonu, przeszczepu wątroby, czy na życzenie rodziców.

Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu NTBC, faza główna i uzupełniająca

Rezygnacje z badania	Faza główna N= 207 n (%)	Faza uzupełniająca N=250 n (%)
Ogółem	38 (18,4%*)	50 (20,0%*)
Zgony ogółem	16 (7,7%*)	19 (7,6%*)
Zgony po przeszczepie wątroby ogółem	5 (2,4%*)	3 (1,2%*)
Decyzja rodziców o zakończeniu uczestnictwa w	1 (0,5%*)	1 (0,4%*)
Przeszczep wątroby ogółem	22 (10,6%*)	31 (12,4%*)

Wszystkie odnotowane rezygnacje z udziału w badaniu oceniono jako niezwiązane z zastosowaną terapią nityzynonem.

W trakcie fazy głównej, jak i uzupełniającej badania NTBC nie odnotowano żadnego przypadku rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych.

- **Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych**

W fazie głównej jedynymi spodziewanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem nityzynonem były zaburzenia widzenia takie, jak: zapalenia spojówek, rogówek, brzegów powiek, ból, światłowstręt czy zmętnienie rogówki, które ogółem wystąpiły u 14 pacjentów. Trombocytopenia, która wystąpiła u 3 pacjentów, trombocytopenia wraz z leukopenią, które stwierdzono u 2 pacjentów, trombocytopenia z neutropenią raportowane przez 1 pacjenta, leukopenia stwierdzona u 2 chorych oraz 1 przypadek neutropenii; przez

autorów badania zdarzenia te zakwalifikowane zostały do grupy działań niepożądanych mogących mieć związek z zastosowaniem nityzynonu w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Również zaburzenia skóry odnotowane u 6 pacjentów zostały zakwalifikowane do grupy działań niepożądanych mogących mieć związek z zastosowaniem nityzynonu w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). W fazie głównej badania odnotowano również 3 przypadki drgawek, jednak w ocenie autorów badania nie były one związane z zastosowanym leczeniem.

W fazie uzupełniającej podobnie, jak w fazie głównej za działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem uznano: zaburzenia widzenia i zaburzenia skóry oraz zaburzenia związane z płytkami oraz białymi ciałkami krwi.

- o **Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych**

Ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 44 (21,3%*) pacjentów w fazie głównej i 64 (25,6%*) pacjentów w fazie uzupełniającej.

Najczęściej odnotowywanym ciężkim działaniem niepożądanym zarówno w fazie głównej, jak i uzupełniającej była niewydolność wątroby. W fazie głównej odnotowano 10 przypadków potwierdzonego diagnozą oraz 6 niepotwierdzonego badaniami rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego. Doszło również do 7 przeszczepów wątroby. W fazie uzupełniającej stwierdzono 11 przypadków złośliwego nowotworu wątroby, przeprowadzono 10 przeszczepów wątroby, zdiagnozowano 8 nowotworów wątroby oraz 4 przypadki marskości wątroby. Pozostałe odnotowane w fazie uzupełniającej ciężkie działania niepożądane wystąpiły w pojedynczych przypadkach.

4.2.1.3. Wyniki badań o niższej wiarygodności

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 75 badań o niższej wiarygodności (opisanych w 89 referencjach) dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Dwa z nich tj.: badanie nierandomizowane z grupą kontrolną oraz badanie NTBC (bez grupy kontrolnej; rejestracyjne) omówione zostały w AWA w rozdziale 4.2.1.2 Wnioski wynikające z omówienia pozostałych 73 badań klinicznych przedstawiono w ramach niniejszego rozdziału. Analizowano: 8 obserwacyjnych badań prospektywnych (opisanych w 11 referencjach), 25 obserwacyjnych badań retrospektywnych (opisanych w 27 referencjach), 40 opisów przypadków (opisanych w 41 referencjach), w tym 3 dotyczące populacji polskiej. Szczegółowe informacje na temat wymienionych badań znajdują się w AK wnioskodawcy rozdział 6. Badania o niższej wiarygodności.

We wszystkich analizowanych badaniach o niższej wiarygodności, w których autorzy zamieścili informację dotyczącą dawkowania nityzynonu pacjenci przyjmowali lek: w średniej dawce zgodnej z zarejestrowaną (1-2 mg/kg m.c.) lub w dawce niższej od zarejestrowanej.

- **Badania o niższej wiarygodności – prospektywne**

W zakresie skuteczności klinicznej wykazano, że nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego. Należy jednak zaznaczyć, iż nityzynon nie jest terapią pozwalającą na całkowitą eliminację rozwoju nowotworu, dlatego bardzo istotne dla pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I jest kontrolowanie wskaźników biochemicznych między innymi poziomu alfa-fetoproteiny. Ważnym aspektem poruszonym w grupie badań prospektywnych o niższej wiarygodności był wpływ poziomu tyrozyny na rozwój psychomotoryczny, w tym rozwój mentalny pacjentów. W badaniu Pohorecka 2010 wykazano, iż zaburzenia uwagi jakie występują w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I mogą mieć związek z poziomem tyrozyny w organizmie. Poziom tyrozyny w grupie pacjentów, u której wystąpiły deficyty uwagi był wyższy w porównaniu do grupy osób bez deficytów uwagi. Dodatkowo stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy deficytami uwagi a wynikami testów werbalnych, co może sugerować spadek zdolności zapamiętywania w tej grupie pacjentów. W badaniu Thimm 2011 wykazano, iż w grupie 7 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I leczonych nityzynonem, w wieku powyżej 3 lat u 6 osób stwierdzono co najmniej łagodne upośledzenie mentalne (IQ na poziomie 50 punktów), a u 4 osób opóźnienie w rozwoju motorycznym (spośród tych osób 3 przypadki wymagały pilnej terapii). Dodatkowo u 4 na 5 pacjentów stwierdzono zaburzenia lub opóźnienie w rozwoju umiejętności językowych. Również wyniki pochodzące z badania Bendadi 2009 wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia opóźnienia mentalnego w populacji pacjentów podanych terapii nityzynonem w porównaniu do osób zdrowych. W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny dokonanej na podstawie danych pochodzących z

prospektywnych badań obserwacyjnych nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia ocznych oraz skórnych działań niepożądanych.

- **Badania o niższej wiarygodności – retrospektywne**

Na podstawie danych zawartych w retrospektywnych badaniach obserwacyjnych można wnioskować, iż nityzynon stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny skutecznie zapobiega ryzyku wystąpienia: zgonu, przeszczepu wątroby czy rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I. Nityzynon nie eliminuje w 100% tych zdarzeń, a ryzyko ich wystąpienia zwiększa się w momencie rozwoju ostrej niewydolności lub marskości wątroby. Dodatkowo w badaniu Masurel-Paulet 2008 wykazano, iż terapia nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny eliminuje ryzyko wystąpienia kardiomiopatii czy kryzysu porfiryicznego. W tym też badaniu wykazano, iż terapia nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny eliminuje ryzyko wystąpienia kardiomiopatii czy kryzysu porfiryicznego. Dane te potwierdzają również wyniki badania Arora 2006, w którym autorzy wykazali, iż u pacjentów poddanych terapii nityzynonem ryzyko wystąpienia kardiomiopatii jest istotnie statystycznie niższe w porównaniu do chorych niestosujących leku w ramach terapii inicjującej ($p=0,02$). Z kolei w badaniu Santra 2008 wykazano, iż w ciągu 1 roku terapii nityzynonem podawanym w trakcie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów doszło do ustąpienia objawów: proteinurii, hipofosfatemii, zaburzeń resorpcji fosforanu z kanalików nerkowych oraz krzywicy. W badaniu Azzouz 2010 zaobserwowano, iż w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia terapii nityzynonem u pacjentów doszło do normalizacji poziomu enzymów wątrobowych, a w ciągu 1 roku wystąpiła normalizacja poziomu alfa-fetoproteiny. W badaniu McKiernan 2010 po 4 dniach terapii nityzynonem zastosowanej u 6 pacjentów ustąpiły objawy koagulopatii. Również w odnalezionych retrospektywnych badaniach obserwacyjnych analizowano kwestie rozwoju psychomotorycznego pacjentów cierpiących na dziedziczną tyrozynemii typu I poddanych terapii nityzynonem oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W badaniu De Laet 2007 poziom inteligencji poniżej 85 punktów stwierdzono u 3 na 10 badanych pacjentów. W przypadku 2 pacjentów należało zastosować specjalny tok nauczania, u pozostałych 8 osób przebieg nauki był normalny. Z kolei w badaniu Masurel-Paulet 2008 u 6 z 23 pacjentów stwierdzono problemy w uczeniu się takie jak: trudności w zapamiętywaniu, koncentracji oraz powolność w wykonywaniu tych czynności. W przypadku jednego badania autorzy są dalecy od wysuwania jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozynemii typu I na rozwój neuropsychologiczny pacjentów, ze względu na zbyt małą populację włączoną do badania.

Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie odnalezionych retrospektywnych badaniach obserwacyjnych wykazała występowanie takich działań niepożądanych, jak: zgony związane z rozwojem ostrej niewydolności wątroby, nowotworu wątrobowo-komórkowego, czy wynikające z powikłań po wykonaniu przeszczepu wątroby; przeszczepy wątroby spowodowane zaburzeniami funkcjonowania wątroby; niewydolność wątroby; nowotwory wątrobowo-komórkowe; marskość wątroby; wtórne zaburzenia wyników testów laboratoryjnych; przemijające leukoneuropatie, trombocytopenie, czy przemijające oczne, bądź skórne działania niepożądane.

- **Badania o niższej wiarygodności – opisy przypadków**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 40 opisów przypadków (opisanych w 41 referencjach) dotyczących stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, na podstawie których wnioskowano o skuteczności klinicznej oraz dobrym profilu bezpieczeństwa leku podawanego w formie tabletek doustnych w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).

Odnalezione opisy przypadków potwierdziły wyniki skuteczności klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny przedstawione w analizie głównej oraz odnalezionych prospektywnych i retrospektywnych badaniach obserwacyjnych. W ocenie profilu bezpieczeństwa wykonanej na podstawie odnalezionych opisów przypadków oprócz wniosków zgodnych z tymi uzyskanymi w analizie głównej oraz prospektywnych i retrospektywnych badaniach obserwacyjnych, stwierdzono dodatkowo, że oczne działania niepożądane związane są ze słabą odpowiedzią organizmu na zastosowaną dietę mającą na celu obniżenie poziomu tyrozyny w trakcie terapii nityzynonem w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I.

Opisy przypadków pacjentów z dziedziczną tyrozynemii typu I dotyczące populacji polskiej wykazały, iż nityzynon jest lekiem skutecznym oraz cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Należy jednak dodać, że w nielicznych przypadkach obserwuje się brak odpowiedzi na leczenie.

4.2.1.4. **Dodatkowe badanie oceniające zastosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu 1 (HT-1)**

W analizie klinicznej postanowiono przedstawić również wyniki wielonarodowościowego badania oceniającego efektywność kliniczną diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny przeprowadzone w dużej populacji pacjentów (N=108) z dziedziczną tyrozynemią typu I (HT-1) badania Van Spronsen 1994. Badanie to zostało zidentyfikowane dzięki odnalezionym opracowaniom (badaniom) wtórnym, w których podobnie jak w niniejszym opracowaniu jego wyniki przedstawiono jedynie w celach informacyjnych.

W AWA, dla zachowania przejrzystości opracowania, odstąpiono od prezentowania wyników wskazanego badania, jako nie wnoszącego znaczących informacji do oceny produktu leczniczego Orfadin. Szczegółowe informacje znajdują się w AK wnioskodawcy rozdział 7. Dodatkowe badanie oceniające zastosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu 1.

4.2.2. **Informacje na podstawie innych źródeł**

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu poszukiwano informacji dotyczących występowania działań niepożądanych produktu Orfadin zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA, ang. European Medicines Agency)
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration)
- Health Canada
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb
- Thompson Micromedex®.

Odnalezione informacje są zgodne z opisanymi w ChPL produktu leczniczego Orfadin.

Wg. ChPL działania niepożądane odnotowane podczas leczenia należą głównie do zaburzeń związanych z zaburzeniami krwi (trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, leukocytoza) oraz zaburzeń oka (zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka, zapalenie powiek). Większość tych działań niepożądanych może mieć związek z wysokim poziomem tyrozyny wynikającym ze złego odżywiania pacjenta.

Ze względu na mechanizm działania leku należy w trakcie leczenia monitorować stężenia tyrozyny w osoczu oraz uwzględnić badania kontrolne oczu z użyciem lampy szczelinowej.

Nie odnaleziono komunikatów skierowanych do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczących stosowania produktu leczniczego Orfadin.

4.3. **Komentarz Agencji**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 5 opracowań wtórnych (1 przegląd systematyczny i 4 raporty oceny technologii medycznych) dotyczących efektywności klinicznej nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).

We wszystkich 5 opracowaniach wykazano, iż terapia oparta na nityzynonie stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny zwiększa:

- prawdopodobieństwa przeżycia po 2, 4 i 6 latach leczenia
- prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby po 2, 4 i 6 latach leczenia
- prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby po 2, 4 i 6 latach leczenia.

Wskazano również istotną rolę leku w prewencji nowotworu wątrobowo-komórkowego. Zwrócono również uwagę na fakt, iż stosowanie nityzynonu w dziedzicznej tyrozynemii typu I pozwala wyeliminować ryzyko wystąpienia kryzysu porfiryicznego. Autorzy opracowań wtórnych podkreślają związek pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynonem, a jego skutecznością.

W ocenie profilu bezpieczeństwa wykazano, iż najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi występującymi w trakcie stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny są oczne działania niepożądane takie jak: katarakta, zapalenie spojówek, zapalenie rogówek, brzegów powiek, zmętnienie rogówki, ból oka czy światłowstręt.

Zawarte w publikacjach informacje dotyczące skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny potwierdzają wyniki otrzymane w opracowaniu przeglądu systematycznego wykonanego przez wnioskodawcę. Agencja zgadza się, iż jest to spowodowane faktem, że zarówno w odnalezionych badaniach (opracowaniach) wtórnych, jak i w opracowaniu wnioskodawcy oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa nityzynonu dokonano na podstawie tego samego badania, a mianowicie badania NTBC.

Kluczowe dla oceny badanie NTBC było stosunkowo dużym, międzynarodowym badaniem (87 ośrodków w 25 krajach), które objęło szeroką grupę pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I pochodzących z różnych regionów świata (Europa, USA, Japonia, Chile, Arabia Saudyjska, Australia i inne). Dane z metodologicznie wyżej ocenianego badania Larochelle 2012 oparte na populacji z jednego z dwóch (Norwegia i Finlandii oraz Kanada) rejonów świata, gdzie częstotliwość występowania tyrozynemii typu I jest znacznie większa niż oczekiwana (prowincji Quebec w Kanadzie) potwierdzają i uzupełniają wnioski badania rejestracyjnego. Przedstawione przez wnioskodawcę, odnalezione w ramach wykonanego przeglądu systematycznego, dowody niższego rzędu (do opisu przypadków włącznie) dotyczą pacjentów z rozpoznaną tyrozynemią typu I. Zatem Agencja zgadza się ze stwierdzeniem wnioskodawcy, że badana populacja odpowiada docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania nityzynonu, jej reprezentatywność można ocenić wysoko, co pozwala na odniesienie wyników uzyskanych w analizie wnioskodawcy na szerszą grupę chorych.

Wiarygodność wyników otrzymanych w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez wnioskodawcę jest wysoka, mimo ograniczeń AKL opisanych w rozdziałach Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Orfadin w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” w warunkach polskich. Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie nityzynonu w ramach w/w programu lekowego, zastępując tym samym istniejącą praktykę kliniczną polegającą na sprowadzaniu wnioskowanej technologii w trybie importu docelowego.

Analiza została wykonana z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Wnioskowaną interwencją jest produkt leczniczy Orfadin (nityzynon) w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny;

W ramach podstawowego wariantu analizy AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego w odniesieniu do stosowania nityzynonu sprowadzanego w trybie importu docelowego.

Dodatkowo przeprowadzono również analizę użyteczności-kosztów, w której za komparator uznano placebo (naturalny przebieg choroby), rozumiane jako sama . Należy mieć na uwadze, iż jest to komparator historyczny gdyż obecnie nityzynon jest jedyną terapią stosowaną wśród pacjentów chorych na tyrozynemii typu 1.

Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto horyzont czasowy równy 6,77 lat. Horyzont analizy określono na poziomie średniego okresu obserwacji badań klinicznych których wyniki uwzględniono w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy tj. z badań: Raimann 2012, Laroche 2012, Masurel-Paulet 2008

Na uwagę zasługuje, że w jedynej odnalezionej analogicznej analizie ekonomicznej IMS 2010 założono horyzont równy 10 lat (przeprowadzono analizę ekonomiczną z krótkim okresem ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji).

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

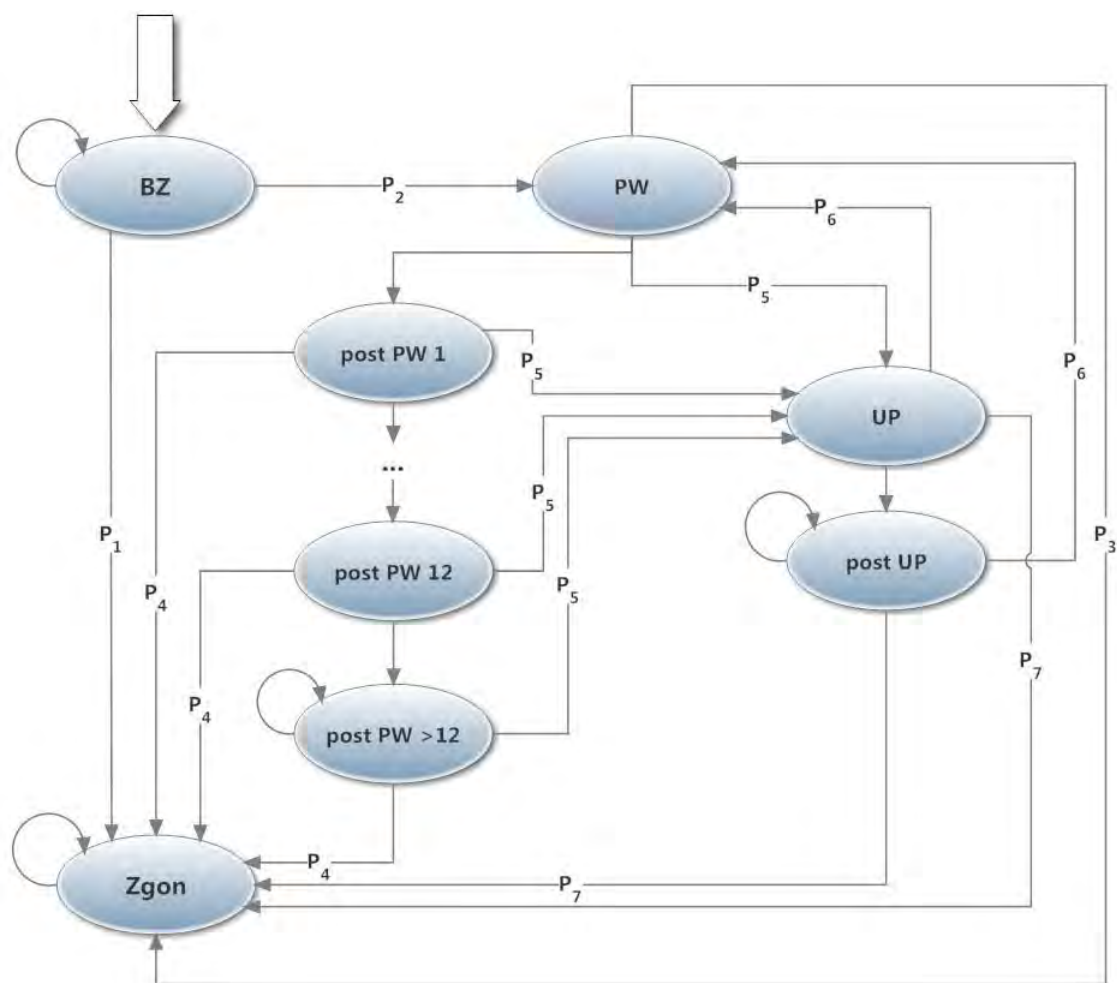
W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy zmiany horyzontu czasowego. Mając na uwadze istotny wpływ długości horyzontu czasowego na wnioskowanie przeprowadzono szczegółową analizę wrażliwości dla tego parametru. Testowano horyzont czasowy z zakresu od 1 do 120 lat (horyzont w ramach którego co najmniej 99,99999% pacjentów z grupy nityzynonu umrze).

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę wartości progowej długości horyzontu czasowego, przy której następuje zmiana wnioskowania z analizy ekonomicznej (wystąpienie kosztowej-użyteczności lub dominacja wnioskowanej technologii nad komparatorem historycznym).

Model

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy) z długością cyklu ustaloną na poziomie jednego miesiąca przez pierwsze 30 lat horyzontu analizy. Po 30 latach długość cyklu zmienia się miesiąca na jeden rok (ze względu na dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów nie ma to istotnego wpływu na wyniki modelowania) opracowany w skrócie MS Excel 2007.

Wykorzystano model decyzyjny, którego schemat został przedstawiony na rysunku poniżej.



Pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzana jest do modelu Markowa poprzez stan „BZ” (pacjenci z HT-1 bez uwzględnionych zdarzeń). W kolejnych cyklach osoba może zmienić stan na stan kliniczny związane z przeszczepem wątroby („PW”), pozostać w obecnym lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”. Ze stanu związanego z przeszczepem wątroby pacjent może przejść do serii dwunastu stanów tunelowych związanych z przeżyciem kolejnego cyklu od przeszczepu wątroby („post PW 1, ..., 12”), przejść do stanu związanego z utratą przeszczepu („UP”) bądź stanu absorpcyjnego („Zgon”). Z ostatniego z serii stanów tunelowych („post PW 12”) pacjent może przejść do stanu skupiającego pacjentów w kolejnych cyklach po przeszczepie („post PW >12”), pozostać w stanie obecnym, przejść do stanu związanego z utratą przeszczepu („UP”) bądź do stanu absorpcyjnego („Zgon”). Ze stanu związanego z utratą przeszczepu („UP”) pacjent może przejść do kolejnego stanu określającego pacjentów z utratą przeszczepu w wywiadzie („post UP”), do stanu określającego przeszczep, bądź do stanu absorpcyjnego („Zgon”).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W opracowaniu uwzględniono następujące efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji:

- przeżycie wolne od zdarzeń będących przyczyną konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby lub zgonu, jeżeli wystąpił przed tymi zdarzeniami (mając na uwadze niską liczebność grup oraz małą liczbę zdarzeń w grupach poddawanych terapii nityzynonem w ramach analizy uwzględniono złożony punkt końcowy),
- częstotliwość wystąpienia nieplanowanych hospitalizacji z powodu pogorszenia stanu zdrowia pacjentów z analizowanej populacji,
- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zastosowania nityzynonu w analizowanym wskazaniu.

Różnica w przeżyciu pacjenta z analizowanej populacji wynikająca z zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych: nityzynonu i placebo

Ocenę przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu lub zgonu jeżeli wystąpił wcześniej oparto o wyniki badań: Raimann 2012, Larochelle 2012, Badanie 2001 010 95 (łącznie ze wcześniejszym raportem Badanie 1999 010 01), Masurel-Paulet 2008.

Przeprowadzono dwa typy oceny rozpatrywanego punktu końcowego badań klinicznych:

- dopasowanie modelu parametrycznego przeżycia (rozkład Weibull'a) do zagregowanych wyników oceny przeżycia pacjentów stosujących nityzynon raportowanych w Badanie 2001 010 95 (wynik obarczony niepewnością ze względu na brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów – dopasowanie przeprowadzono do estymatorów Kaplan-Meier'a),
- dopasowanie modeli parametrycznych do indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań Raimann 2012, Larochelle 2012, Masurel-Paulet 2008 (pełna, standardowa analiza przeżycia).

W ramach pełnej analizy przeżycia uwzględniono wyłącznie te źródła danych na podstawie których możliwa była ekstrakcja indywidualnych danych pacjentów w zakresie co najmniej: czasu terapii NTBC oraz wieku w momencie rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji (badania: Raimann 2012, Larochelle 2012, Masurel-Paulet 2008). Dodatkowo uwzględniono wyniki jednego badania Larochelle 2012 z (historyczną) grupą kontrolną.

W ramach analizy przeżycia testowano dwie hipotezy dotyczące: wpływu nityzynonu na przeżycie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby czy zgonu oraz wpływu momentu zastosowania nityzynonu na wspomniane przeżycie.

Przy ocenie przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby w grupie placebo uwzględniono wyłącznie wyniki badania .

Przeżycie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu w grupie pacjentów stosujących produkt leczniczy Orfadin określono na podstawie:

- wyników badania Larochelle 2012 (dane z Kanady; analogiczne jak przy ocenie wyników dla opcjonalnej technologii) – wariant podstawowy,
- wyników badania Badanie 2001 010 95 (dane z różnych krajów z okresu od 1993 do 2000 roku; dopasowanie modelu przeżycia z rozkładem Weibull'a do estymatorów Kaplan-Meier'a przedstawionych w raporcie Badanie 2001 010 95) - wariant semipesymistyczny dla efektów zastosowania nityzynonu,
- wyników badania Masurel-Paulet 2008 (dane z Francji; dopasowanie modelu przeżycia z rozkładem Weibull'a do indywidualnych danych pacjentów) - wariant optymistyczny dla efektów zastosowania nityzynonu,
- wyników badania Raimann 2012 (dane z Chile dopasowanie modelu przeżycia z rozkładem Weibull'a do indywidualnych danych pacjentów) - wariant pesymistyczny dla efektów zastosowania nityzynonu,
- agregacji wyników badań: Raimann 2012, Larochelle 2012, Masurel-Paulet 2008 - wariant oceny przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu w grupie pacjentów leczonych nityzynonem uwzględniający predyktor określający czas rozpoczęcia terapii nityzynonem (przed 2 rokiem życia lub po 2 roku życia).

Dopasowanie modeli przeżycia do wyników badania Larochelle 2012 przeprowadzono z uwzględnieniem trzech wariantów:

- wariant A uwzględniający model proporcjonalnych hazardów Cox'a, który posłużył do oceny wpływu zastosowania nityzynonu na rozpatrywany punkt końcowy badania klinicznego,
- wariant B uwzględniający dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia ze stosowaniem nityzynonu jako jedynym czynnikiem predykcyjnym przeżycia,
- wariant C uwzględniający dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia osobno do każdej z porównywanych grup.

Dodatkowo w ramach wariantów B. i C. rozpatrywano następujące subanalizy różniące się pod względem uwzględnionego rozkładu prawdopodobieństwa: subanalizę I uwzględniającą rozkład Weibull'a, subanalizę II uwzględniającą rozkład log-normalny, subanalizę III uwzględniającą rozkład eksponencjalny, subanalizę IV uwzględniającą rozkład log-logistyczny.

Wyboru modelu najlepiej dopasowanego do danych empirycznych dokonano w oparciu o kryterium BIC (ang. *Bayesian information criterion*) zmodyfikowanego dla danych typu czas-do-zdarzenia.

W ramach analizy podstawowej uwzględniającej wyniki badania Larochelle 2012 przy ocenie przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu w obydwu grupach najlepiej dostosowanym modelem okazał się model „C II” uwzględniający dwie odrębne funkcje przeżycia oparte na rozkładzie log-normalnym: jedną dla grupy pacjentów poddawanych terapii nityzynonem (grupa NTBC) i drugą dla grupy placebo (PBO).

W ramach badania Larochelle 2012 przeprowadzono retrospektywną analizę charakterystyki 78 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu 1 (HT-1) urodzonych w prowincji Quebec między 1984 a 2004 rokiem. Pacjentów podzielono na trzy grupy:

- „None” – pacjentów niepoddanych terapii nityzynonem (28 pacjentów),
- „Late” – pacjentów rozpoczynających stosowanie nityzynonu w późnym okresie od rozpoznania (z reguły po manifestacji klinicznej HT-1; 26 pacjentów rozpoczynających leczenie po ukończeniu 1 miesiąca życia),
- „Early” – pacjentów rozpoczynających stosowanie nityzynonu przed manifestacją kliniczną HT-1 (24 pacjentów rozpoczynających leczenie przed ukończeniem 1 miesiąca życia).

W przypadku uwzględnienia skuteczności preparatu Orfadin na podstawie badania Larochelle 2012 przy ocenie przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby wyodrębniono trzy subanalizy:

- subanalizę 1. w ramach której wyniki w grupie "Late" uwzględniono w obydwu ramionach (subanaliza obciążona najwyższą niepewnością ze względu na agregację obserwacji skorelowanych i nieskorelowanych pomiędzy porównywanymi grupami),
- subanalizę 2a. w ramach której wyniki w grupie "Late" uwzględniono tylko w grupie nityzynonu (od momentu zastosowania NTBC),
- subanalizę 2b. w ramach której wyniki w grupie "Late" uwzględniono tylko w grupie nityzynonu (taki sam punkt początkowy w obydwu porównywanych grupach – pierwszy miesiąc życia).

Wyniki subanalizy 2b zostały uwzględnione w ramach analizy podstawowej na podstawie: wyników oceny poprawności dopasowania modeli do danych empirycznych, założeń subanalizy uwzględniającej ten sam punkt początkowy obserwacji w obydwu grupach (od pierwszego miesiąca życia).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono estymatory punktowe parametrów dopasowanych modeli przeżycia.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wszystkie możliwe warianty oceny przeżycia na podstawie badań Raimann 2012, Larochelle 2012, Badanie 2001 010 95, Masurel-Paulet 2008.

Zakres niepewności dopasowanych funkcji przeżycia wolnego od przeszczepu wątroby i/albo zgonu, testowany w ramach analizy wrażliwości, określono z uwzględnieniem korelacji poszczególnych parametrów (z uwzględnieniem dekompozycji Cholesky'ego określono zakres niepewności dopasowanych funkcji przeżycia).

Różnica w częstości hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji wynikająca z zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych.

Na podstawie wyników badania Larochelle 2012 ustalono, że zastosowanie nityzynonu w miejsce placebo wiąże się z istotną redukcją częstotliwości wystąpienia hospitalizacji wśród pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dodatkowe, nieplanowe hospitalizacje pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. W ramach analizy wrażliwości realizowano scenariusz alternatywny polegający na nieuwzględnieniu różnic w częstotliwości występowania pogorszenia stanu zdrowia wśród pacjentów z analizowanej populacji, testując tym sposobem wpływ uwzględnionego aspektu na wnioskowanie.

Częstotliwość występowania kryzysu neurologicznego i hospitalizacji związanych z pogorszeniem stanu zdrowia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I określono na podstawie wyników badania Larochelle 2012 i zaprezentowano w postaci miesięcznych współczynników zapadalności odpowiednio dla grupy nityzynonu i placebo

Ryzyko występowania działań niepożądanych zastosowania terapii NTBC

Na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Orfadin zidentyfikowano wszystkie istotne działania niepożądane zastosowania nityzynonu w analizowanym wskazaniu. Zakres występowania wskazanych działań niepożądanych wśród pacjentów z analizowanej populacji określono w ramach badania kwestionariuszowego, w którym ekspert wskazał informacje na temat wszystkich pacjentów leczonych na dziedziczną tyrozynemią typu I w Polsce w 2013 roku.

Wartości poszczególnych parametrów użytych w modelu, dotyczących skuteczności klinicznej, zamieszczono w Tabeli 19.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszt terapii nityzynonem (Orfadin)

- Koszt realizacji proponowanego programu lekowego związane ze stosowaniem produktu leczniczego Orfadin
- Koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji – świadczenia planowe i nieplanowe
- Koszt diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny
- Koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i koszt opieki nad pacjentem po przeprowadzonym przeszczepie wątroby
- Koszt leczenia działań niepożądanych zastosowania nityzynonu

Wartości poszczególnych parametrów jak również zużycie zasobów i źródła podano w Tabeli 19.

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 30 publikacje spełniających rozszerzone kryteria włączenia (jakość życia pacjenta po przeszczepie wątroby) z czego 11 to badania pierwotne, 2 to meta-analizy (1 z meta-regresją i konwersją wyników), a pozostałe to opracowania ekonomiczne.

W przypadku, gdy włączona publikacja zawiera kilka wariantów możliwych do zastosowania w ramach przeprowadzonego modelowania (np. z powodu zastosowania różnych metod konwersji wyników opisujących jakość życia na użyteczności lub różnych metod oceny jakości życia) przedstawiono osobno każdy wariant – przeanalizowano w sumie 42 wariantów oceny jakości życia pacjenta po przeszczepie wątroby z 29 włączonych opracowań.

Mając na uwadze brak informacji przy ocenie jakości życia wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I w opracowaniu uwzględniono dane wykorzystane w modelu szwedzkim IMS 2010.

Ze względu na brak innych danych na temat jakości życia po utracie przeszczepu uwzględniono taką samą użyteczność tych pacjentów jak pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I na samej diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Mając na uwadze brak uwzględnienia starzenia się populacji we wszystkich ww. źródłach, w ramach analizy uwzględniono dodatkowo informacje na temat jakości życia osób z polskiej populacji generalnej (uwzględniono wyniki badania EQ-5D dla warunków polskich przedstawione w publikacji Golicki 2015).

Wartości poszczególnych parametrów użytych w modelu, dotyczących użyteczności stanów zdrowia, zamieszczono w Tabeli 19.

Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0%.

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów

Tabela 19. Wybrane parametry modelu.

Nr	Parametr	Srednia	Dolna	Góna	Opis z referencjami
Podstawowe parametry modelowania					
-	Liczba dni w roku	365,25	-	-	Z uwzględnieniem lat przestępnych
-	Średnia liczba miesięcy w cyklu w trakcie pierwszych 30 lat horyzontu czasowego (później - cykle jednoroczne)	1	-	-	-
1	Techniczny horyzont czasowy modelowania, w latach	6,77	1,00	120,00	-
2	Roczna stopa dyskontowa	Efekty	3,5%	0,0%	5,0%
3		Koszty	5,0%	0,0%	10,0%
Przeżycie wolne od przeszczepu wątroby, przeszczepu wątroby lub zgonu					
4	Parametry funkcji przeżycia w grupie pacjentów po zastosowaniu NTBC	Parametr 1.	3,9062	2,6546	5,1578
5		Parametr 2.	1,4308	0,4432	2,4184
6	Parametry funkcji przeżycia w grupie pacjentów po zastosowaniu placebo	Parametr 1.	0,5103	0,2274	0,7932
7		Parametr 2.	0,7638	0,5637	0,9639
8	Udział poszczególnych zdarzeń klinicznych w grupie NTBC	Zgon	0,0%	0,0%	0,0%
9		Przeszczep	71,4%	87,0%	64,8%
10		Przeszczep pow klany zgonem	28,6%	13,0%	35,2%
8	Udział poszczególnych zdarzeń klinicznych w grupie PBO	Zgon	28,6%	24,0%	30,5%
9		Przeszczep	64,3%	74,3%	57,7%
10		Przeszczep pow klany zgonem	7,1%	1,7%	11,8%
Częstotliwość występowania kryzysów neurologicznych i hospitalizacji nieplanowych związanych z przebiegiem HT-1					
11	Miesięczny Poisson rate wystąpienia kryzysu neurologicznego	NTBC	0,0000	0,0000	0,0006
12		PBO	0,0724	0,0586	0,0885
13	Miesięczny Poisson rate wystąpienia innych hospitalizacji	NTBC	0,0000	0,0000	0,0006
14		PBO	0,0838	0,0689	0,1011
Profil bezpieczeństwa stosowania NTBC wśród pacjentów z analizowanej populacji					
15	Ryzyko wystąpienia wskazanych działań niepożądanych wśród pacjentów z analizowanej populacji	Trombocytopenia			
16		Granulocytopenia			
17		Zapalenie spojówek			
18		Zapalenie rogówki			
19		Światłowstręt			
20		Ból oka			
Wyniki zdrowotne przeprowadzenia przeszczepu					
21	Miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia następujących zdarzeń	zgonu po przeszczepie	0,4064%	0,2725%	0,5665%
22		utrąty przeszczepu lub zgonu	0,4904%	0,3308%	0,6809%
23		zgonu po utracie przeszczepu	2,3451%	1,6928%	3,0992%
24		ponownego przeszczepu po utracie	3,9436%	3,7198%	4,1736%
25	CFR przeszczepu wątroby		11,59%	10,47%	12,76%
Charakterystyka pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i dawkowanie nityzynonu					
26	Średnia dawka nityzynonu [mg/kg m.c./d]				Na podstawie danych pacjentów z Polski - uwzględniono średnią dawkę ważoną masą ciała;
27	Regresja liniowa wagi ciała od	Wyraz wolny	2,98	0,00	10,48

ORFADIN (nityzynon)

Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1)

AOTMiT-OT-4351-34/2015

Nr	Parametr		Średnia	Dolna	Górna	Opis z referencjami	
28	wieku:	Wiek	3,40	3,70	3,11		
29	Średnia waga ciała dorosłego pacjenta w Polsce		72,51	-	-	Na podstawie Waga i nadwaga 2006	
30	Średni wiek pacjenta przy rozpoznaniu HT-1 [r.ż.]					Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego pozwalającego uzyskać informacje na temat wszystkich pacjentów z HT-1 obecnie żyjących w Polsce: informacje z 2012 roku dotyczące 13 pacjentów (wszystkich otrzymujących Orfadin) + uwzględniono 1 pacjentkę urodzoną w 2012 roku przy ocenie struktury płci	
31	Średni okres od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia NTBC [lata]						
32	Struktura płci - kobiety:						
Parametry dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji							
33	Zależna od wieku jakość życia osób z populacji generalnej Polski, w wieku z zakresu:	18	24	0,968	0,962	0,974	
34		25	34	0,962	0,956	0,968	
35		35	44	0,943	0,937	0,949	
36		45	54	0,903	0,891	0,915	
37		55	64	0,861	0,849	0,873	
38		65	74	0,815	0,797	0,833	
39		75	+	0,730	0,703	0,757	
40	Waga jakości życia wśród pacjentów z HT-1: dieta (grupa PBO)		0,360	0,307	0,415	Przeprowadzony przegląd systematyczny wykazał brak opublikowanych informacji na temat jakości życia pacjentów z HT-1; W opracowaniu uwzględniono dane wykorzystane w modelu szwedzkim Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. : jakość życia pacjentów poddanych terapii NTBC określona w ramach nieopubl kowanego badania przeprowadzonego w Quebec (badanie wśród rodziców dziecka z HT-1) oraz jakość życia pacjenta z rakiem wątrobowokomórkowym raportowanym w Błąd! Nie można odnaleźć ródła odwołania. uwzględniona w badaniu Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. jako jakość życia pacjenta z HT-1 stosującego wyłącznie dietę.	
41	Waga jakości życia wśród pacjentów z HT-1: Orfadin + dieta (grupa NTBC)						
42	1. rok		0,615	0,574	0,656		
43	Waga jakości życia wśród pacjentów po przeszczepie wątroby		kolejne lata	0,750	0,710	0,788	Uwzględnienie różnej jakości życia wśród pacjentów w pierwszym roku od przeszczepu wątroby oraz pacjentów w kolejnych latach od przeszczepu wątroby uzasadniono wynikami badań wskazujących istotne różnice w jakości życia wśród tych pacjentów (por. m.in. Błąd! Nie można dnaleźć źródła odwołania.). W opracowaniu uwzględniono źródła informacji najlepiej odzwierciedlające moment przeprowadzenia przeszczepu wśród pacjentów z HT-1 oraz zależność jakości życia od czasu jaki upłynął od przeszczepu;
44	Waga jakości życia wśród pacjentów po utracie przeszczepu		0,360	0,307	0,415	Ze względu na brak innych danych (w ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano źródeł) uwzględniono taką samą użyteczność jak wśród pacjentów na samej diecie	
Informacje dotyczące kosztu stosowania wnioskowanej technologii							
-	Kształt rynku sprzedaży nityzynonu - na podstawie danych sprzedażowych (udział w rynku sprzedaży DDD)	Orfadin 2 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214754)	1,9%	1,1%	2,7%	Na podstawie danych sprzedażowych uzyskanych z Ministerstwa Zdrowia (Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.); dane dotyczą 2014 roku	
-		Orfadin 5 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214761)	15,0%	13,7%	16,2%		
-		Orfadin 10 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214778)	83,2%	85,2%	81,1%		
-	Kształt rynku sprzedaży nityzynonu - na podstawie wyników badania	Orfadin 2 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214754)				Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego - odsetka pacjentów aktualnie stosujących dane opakowania przy założeniu stosowania	

ORFADIN (nityzynon)

Leczenie tyrozydemii typu I (HT-1)

AOTMiT-OT-4351-34/2015

Nr	Parametr		Średnia	Dolna	Górna	Opis z referencjami
-	kwestionariuszowego (udział w liczbie stosujących pacjentów)	Orfadin 5 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214761)				każdego opakowania przez taki sam okres. Wariant o niższej wiarygodności ze względu na w/w założenie, ale może bardziej odzwierciedlać zmianę wykorzystania poszczególnych leków wraz ze wzrostem masy ciała pacjenta.
-		Orfadin 10 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214778)				
45	Kształt rynku sprzedaży nityzynon - wariant uwzględniony	Orfadin 2 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214754)	1,9%	1,1%	2,7%	Na podstawie Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
46		Orfadin 5 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214761)	15,0%	13,7%	16,2%	
47		Orfadin 10 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214778)	83,2%	85,2%	81,1%	
48	Sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin do Wykazu	Orfadin 2 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214754)		-	-	Na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego
49		Orfadin 5 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214761)		-	-	
50		Orfadin 10 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214778)		-	-	
51	Aktualne ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin - IMPORT DOCELOWY	Orfadin 2 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214754)				Na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego - ceny w EUR ziemienne w ostatnich latach. Kurs EUR z grudnia 2014 roku (4,2233). Zakres ustalono na podstawie Błąd! Nie można odnaleźć źródła dwołania.
52		Orfadin 5 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214761)				
53		Orfadin 10 mg, 60 kaps. (EAN 5909990214778)				
Koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji - hospitalizacje, diagnostyka i specjalna dieta						
54	Częstotliwość miesięczna odbywania planowanych pobytów w szpitalu przez pacjentów z analizowanej populacji w wieku poniżej 1 roku życia (K28. Wrodzone wady metaboliczne)	Grupa NTBC				Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego; ekspert wskazał informacje dotyczące wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce
-		Grupa PBO -wariant 1.				
-		Grupa PBO -wariant 2.				
55		Grupa PBO - wybrany wariant:				
56	Częstotliwość miesięczna odbywania planowanych pobytów w szpitalu przez pacjentów z analizowanej populacji w wieku powyżej 1 roku życia (K28. Wrodzone wady metaboliczne)	Grupa NTBC				Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego; ekspert wskazał informacje dotyczące wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce
-		Grupa PBO -wariant 1.				
-		Grupa PBO -wariant 2.				
57		Grupa PBO - wybrany wariant:				
58	Odsetek zastępowanych pobytów K28 przez świadczenia programu lekowego (porady ambulatoryjne)					Na podstawie opinii eksperta klinicznego z badania kwestionariuszowego.
59	Koszt kwalifikacji do programu lekowego		325,00 PLN	-	-	Na podstawie opisu programu lekowego i Zarządzenia Prezesa NFZ nr 14/2015/DGL (koszt świadczenia 5.08.07.0000007)
60	Liczba dni planowanego pobytu rozliczanego w ramach świadczenia 5.51.01.0010028 (K28. Wrodzone wady metaboliczne)	Grupa NTBC				Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego; ekspert wskazał informacje dotyczące wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce
-		Grupa PBO -wariant 1.				
-		Grupa PBO -wariant 2.				
61		Grupa PBO - wybrany wariant:				
62	Koszt hospitalizacji nie planowanej z perspektywy płatnika publicznego	Kryzys neurologiczny	5 720,00 PLN	-	-	Na podstawie opinii eksperta klinicznego (brak doświadczenia - brak epizodów w 25 letniej działalności ośrodkazajmującego się leczeniem tyrozydemii typu 1) oraz dopasowania grupy JGP do charakterystyki pacjentów z kryzysem neurologicznym przedstawionej w Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. (badanie uwzględnione w
63		Inne zdarzenia związane z HT-1	4 472,00 PLN	-	-	

Nr	Parametr	Średnia	Dolna	Górna	Opis z referencjami	
					Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. przy definiowaniu kryzysu neurologicznego). Założono, że inne hospitalizacje nieplanowe związane z HT-1 będą rozliczane grupą taką samą jak wskazane przez eksperta hospitalizacje planowe.	
64	Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę w proponowanym programie lekowym	4 432,64 PLN	1 992,64 PLN	10 000,00 PLN	Zgodnie z opinią eksperta klinicznego koszt ten powinien wynosić 7000 ([REDACTED], 2012-2013) lub 10 000 ([REDACTED]). Przyjęto na poziomie kosztu świadczenia "Diagnostyka w programie leczenia raka wątrobowokomórkowego" powiększonego o koszt oceny profilu kwasów organicznych moczu metodą GCMS (12 świadczeń w roku; cena na poziomie 170 PLN zgodnie z cennikiem prywatnych placówek) i koszt badania oka w lampie szczelinowej (4 świadczenia w roku; koszt na poziomie ceny podstawowej konsultacji okulistyckiej w placówce prywatnej - około 100 PLN)	
65	Miesięczny koszt stosowania środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego -				Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego; ekspert wskazał informacje dotyczące wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce; brak danych dotyczących zaleźnego od wieku zużycia preparatów	
66						
Koszt leczenia działań niepożądanych stosowania NTBC						
67	Koszt leczenia epizodu z perspektywy płatnika publicznego	Trombocytopenia		-	-	Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego; ekspert wskazał informacje dotyczące wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce
68		Granulocytopenia		-	-	
69		Zapalenie spojówek		-	-	
70		Zapalenie rogówki		-	-	
71		Światłowstręt		-	-	
72		Ból oka		-	-	
73	Koszt leczenia epizodu z perspektywy świadczeniobiorcy	Trombocytopenia		-	-	Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego; ekspert wskazał informacje dotyczące wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce
74		Granulocytopenia		-	-	
75		Zapalenie spojówek		-	-	
76		Zapalenie rogówki		-	-	
77		Światłowstręt		-	-	
78		Ból oka		-	-	
Koszt związany z przeprowadzeniem przeszczepu wątroby i jego konsekwencjami						
79	Koszt przeprowadzenie przeszczepu wątroby u pacjenta < 18 roku życia	235 514,50 PLN	-	-	Na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 72/2014/DSOZ, Poltransplant 2014 + 5.52.01.0001155	
80	Koszt przeprowadzenie przeszczepu wątroby u pacjenta dorosłego	201 556,64 PLN	-	-		
81	Koszt utraty przeszczepu niepow kłanego zgonem (w miesiącu w którym wystąpiła utrata); bez leczenia immunosupresyjnego	Płatnik publiczny	19 240,00 PLN	-	-	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego oraz informacji przedstawionych w Błąd! Nie można odnaleźć źródła dwołania. ustalono standardową terapię pacjentów po przeszczepie wątroby; koszt utraty przeszczepu określono na podstawie przeglądu bazy JGP
82		Świadczeniobiorca	0,00 PLN	-	-	
83	Miesięczny koszt opieki wśród pacjentów po utracie przeszczepu (w kolejnych miesiącach od utraty); bez leczenia immunosupresyjnego	Płatnik publiczny	19,10 PLN	12,73 PLN	38,20 PLN	
84		Świadczeniobiorca	0,00 PLN	-	-	
85	Miesięczny koszt opieki nad pacjentem po przeszczepie w pierwszym roku od przeszczepu; bez leczenia immunosupresyjnego	Płatnik publiczny	19,10 PLN	12,73 PLN	38,20 PLN	
86		Świadczeniobiorca	0,00 PLN	-	-	
87	Miesięczny koszt opieki nad pacjentem po	Płatnik publiczny	12,73 PLN	12,73 PLN	12,73 PLN	

ORFADIN (nityzynon)

AOTMiT-OT-4351-34/2015

Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1)

Nr	Parametr		Średnia	Dolna	Górna	Opis z referencjami
88	przeszczepie w kolejnych latach od przeszczepu; bez leczenia immunosupresyjnego	Świadczeniobiorca	0,00 PLN	-	-	
89	Miesięczny koszt leczenia immunosupresyjnego w przeliczeniu na kg masy ciała pacjenta	Płatnik publiczny	51,85 PLN	48,16 PLN	55,55 PLN	
90		Świadczeniobiorca	0,84 PLN	0,81 PLN	0,88 PLN	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Orfadin w ramach programu lekowego względem importu docelowego przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania produktu leczniczego Orfadin w ramach programu lekowego względem importu docelowego w przyjętym horyzoncie czasowym – 6,77 lat.

Parametr	Orfadin w PL	Orfadin w ramach importu docelowego
Perspektywa NFZ		
Koszt Orfadin [zł]		
Koszt środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego [zł]		
Koszt monitorowania HT-1 oraz hospitalizacji związanych z chorobą [zł]		
Koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i konsekwencji z nim związanych [zł]		
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]		
Koszt całkowity [zł]		
Różnica w koszcie całkowitym [zł]	-108 280,69	
Perspektywa wspólna		
Koszt Orfadin [zł]		
Koszt środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego [zł]		
Koszt monitorowania HT-1 oraz hospitalizacji związanych z chorobą [zł]		
Koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i konsekwencji z nim związanych [zł]		
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]		
Koszt całkowity [zł]		
Różnica w koszcie całkowitym [zł]	-108 474,20	

Na podstawie zaprezentowanych powyżej wyników analizy podstawowej ustalono, że stosowanie nityzynonu w ramach proponowanego programu lekowego wiąże się z niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do stosowania nityzynonu w ramach importu docelowego o 108 280,69 zł oraz niższym kosztem z perspektywy wspólnej w odniesieniu do stosowania nityzynonu w ramach importu docelowego o 108 474,20 zł, w horyzoncie obserwacji badań klinicznych (6,77 lat). Ustalono, że realizacja proponowanego programu lekowego w miejsce istniejącej praktyki klinicznej (nityzynon sprowadzany w trybie importu docelowego) będzie wiązała się z niższym całkowitym kosztem opieki nad pacjentami z analizowanej populacji.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania produktu leczniczego Orfadin w ramach programu lekowego względem placebo (samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenylalaniny)

Tabela 21. Wyniki analizy użyteczności-kosztów w przyjętym horyzoncie czasowym – 6,77 lat.

Parametr	Orfadin w PL	Placebo
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	954 951,63	345 763,49
Koszt inkrementalny [zł]	609 188,14	
Efekt [QALY]	5,51	2,26
Efekt inkrementalny [QALY]	3,25	
ICUR [zł/QALY]	187 443	
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	955 591,21	346 306,73
Koszt inkrementalny [zł]	609 284,48	
Efekt [QALY]	5,51	2,26
Efekt inkrementalny [QALY]	3,25	
ICUR [zł/QALY]	187 472	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Orfadin stosowanego w ramach PL w miejsce placebo (samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla ww. porównania wyniósł 187 443 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 187 472 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W przypadku analizy minimalizacji kosztów, w której wykazano brak różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, oszacowana cena zbytu netto technologii wnioskowanej przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa 0 wynosi [redacted] dla opakowania Orfadin 2 mg, [redacted] dla opakowania Orfadin 5 mg oraz [redacted] dla opakowania Orfadin 10 mg.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku z perspektywy NFZ (wspólnej)¹, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 2394,26 zł (2393,80 zł) dla opakowania Orfadin 2 mg, 4788,53 zł (4787,61 zł) dla opakowania Orfadin 5 mg oraz 8744,27 zł (8742,58 zł) dla opakowania Orfadin 10 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość terapii nityzynonem nad refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Biorąc pod uwagę, iż wnioskowaną technologią jest produkt leczniczy Orfadin stosowany jako terapia dodana do diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, oszacowanie wartości urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orfadin, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej tzn. samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest niemożliwe ponieważ cena produktu musi być wyższa od zera.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

W ocenie Agencji analiza wrażliwości wnioskodawcy została wykonana w prawidłowy sposób, przetestowano wpływ na wyniki wielu zmiennych. Należy również podkreślić przejrzyste podsumowanie statystyczne analiz wrażliwości zaprezentowane w arkuszu kalkulacyjnym.

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w Tabeli 19 W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na różnice w wartości poszczególnych parametrów.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI na podstawie dostępnych informacji. W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości (testującej wpływ zmiany każdego parametru niepewnego z Tabela 18.; przeprowadzono 112 scenariusze analizy wrażliwości dla 56 parametrów niepewnych) zidentyfikowano parametry o największym wpływie na wnioskowanie. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „DSA” skoroszytu MS Excel 2007 dołączonego do analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one pokazane w niniejszej analizie weryfikacyjnej.

¹ 119 577 PLN

W wyniku zmiany wartości wspomnianych parametrów w zdefiniowanym zakresie zmienności (95% CI lub zakres minimum-maksimum), zmianie uległo wnioskowanie z analizy podstawowej.

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmian wniosków w odniesieniu do analizy w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania stosowania **produktu leczniczego Orfadin stosowanego w ramach programu lekowego ze stosowaniem nityzynonu sprowadzanego w trybie importu docelowego**.

Jedynym parametrem, który spowodował zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej przy uwzględnieniu kryterium inkrementalnego **względem komparatora historycznego** była **długość horyzontu czasowego** (parametr 1. z Tabela 19., przy zmianie którego zaobserwowano zmianę wnioskowania w odniesieniu do placebo zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej). Zmiana innych niż horyzont czasowy parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości nie wpływa na zmianę wnioskowania z analizy inkrementalnej w odniesieniu do analizy podstawowej przy porównaniu z komparatorem historycznym.

Mając na uwadze istotny wpływ długości horyzontu czasowego na wnioskowanie, autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzili szczegółową analizę wrażliwości dla tego parametru. Testowano horyzont czasowy z zakresu od 1 do 120 lat, ze zmianą miesięczną (pierwsze 30 lat) lub roczną (kolejne lata).

Przeprowadzona analiza wpływu długości horyzontu na wyniki analizy pokazała, że wnioskowana technologia będzie kosztowo-użyteczna zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej w horyzoncie czasowym krótszym niż 57 miesięcy oraz, że stosowanie nityzynonu w ramach proponowanego programu lekowego będzie dominowało nad komparatorem historycznym w horyzoncie czasowym krótszym niż 29 miesięcy, niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości pokazano w Tabeli 17 AE wnioskodawcy.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, w tym analizy wartości skrajnych wykazano wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Nie zaobserwowano zmian wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej (różnica w kosztach całkowitych, porównanie ilorazów kosztów-użyteczności) w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania stosowania **produktu leczniczego Orfadin stosowanego w ramach programu lekowego ze stosowaniem nityzynonu sprowadzanego w trybie importu docelowego**.

W przypadku testowania wpływu uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji oraz alternatywnych scenariuszy dotyczących newralgicznych założeń (149 scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości), zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej zaobserwowano **dla porównania komparatorem historycznym** wyłącznie w przypadku **uwzględnienia horyzontu czasowego analizy** ustalonego na poziomie mediany czasu do wystąpienia konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby w grupie placebo (1,40 lat).

Wykazano, że realizacja pozostałych 148 scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości i analizy testującej alternatywne źródła informacji i założenia nie spowodowała zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej przy ocenie kryterium inkrementalnego wobec komparatora historycznego.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, iż prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności stosowania produktu leczniczego Orfadin w analizowanym wskazaniu przy proggu równym 119 577 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) wynosi **ok. 11 %**.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Analizę podstawową przeprowadzono w porównaniu do Orfadinu finansowanego w ramach importu docelowego, dodatkowo porównywano się z komparatorem historycznym tj. samą dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Podstawową analizą była analiza minimalizacji kosztów, dodatkowo przeprowadzono analizę użyteczności kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Bez uwag.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wyniki analizy przeżycia z wykorzystaniem dostępnych danych klinicznych wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Orfadin znacząco przedłuża życie wolne od przeszczepu lub zgonu, co przemawia za przyjęciem horyzontu trwania życia. W analizie podstawowej AE uwzględniono średnią ważoną okresu obserwacji wszystkich badań klinicznych których wyniki uwzględniono tj. 6,77 lat (zakres od 5,50 do 7,52). Tym samym można stwierdzić, że nie dokonano istotnej ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji. Prawidłowo parametr ten został uznany za kluczowy i dokładnie przeanalizowany w analizie wrażliwości.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Bez uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Bez uwag.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Analiza wrażliwości została przeprowadzona prawidłowo, testowane wiele parametrów mogących mieć wpływ na wyniki analizy, przeprowadzono również wielokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Konstrukcję modelu wnioskodawcy należy uznać za prawidłową. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Podstawowym problemem decyzyjnym było założenie o zmianie sposobu finansowania produktu leczniczego Orfadin z finansowania w ramach importu docelowego na finansowanie w ramach programu lekowego. W tym celu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w której wykazano, iż finansowanie w ramach programu lekowego będzie tańsze dla płatnika publicznego. Dodatkowo przeprowadzono analizę użyteczności kosztów dla komparatora historycznego jakim jest stosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Należy mieć na uwadze, iż taki komparator nie jest stosowany w obecnej praktyce klinicznej. Wszystkie założenia modelu należy uznać za poprawne i uzasadnione, podobne podejście zostało zastosowane w jedynej odnalezionej analizie ekonomicznej. Jedyną wątpliwość można mieć do przyjętego horyzontu czasowego tj. 6,77 lat zamiast horyzontu dożywotnego, natomiast parametr ten został uznany za kluczowy i dokładnie przetestowany w analizie wrażliwości co świadczy o wysokiej rzetelności przedstawionej analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy należy uznać za wiarygodne.

W ocenie Agencji są to prawidłowo wykorzystane dane. Wykorzystanie danych od wszystkich pacjentów z populacji docelowej świadczy o wysokiej jakości analizy. Do modelowania prawidłowo wykorzystano dane dotyczące efektu klinicznego co potwierdza przeprowadzona przez wnioskodawcę walidacja zewnętrzna. Dane dotyczące jakości życia zostały oparte o przeprowadzony przegląd piśmiennictwa. Z powodu braku użyteczności stanów zdrowia idealnie pasujących dla omawianego problemu wykorzystano najlepsze możliwe

dane co zostało potwierdzone w porównaniu z jedyną odnaniezoną nieopublikowaną analizą ekonomiczną. Prawidłowo uwzględniono koszty włączone do analizy, należy jednak zwrócić uwagę, iż koszty diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny oparto jedynie na opinii eksperta klinicznego.

Analiza wrażliwości została wykonana w rozszerzony sposób, przetestowano każdy możliwy parametr uwzględniając zakres zmienności parametrów niepewnych na poziomie 95% CI lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Dodatkowo wykonano wielokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Dodatkowo należy podkreślić wysokiej jakości opis wykorzystanych technik analitycznych i metod obliczeniowych, przedstawiono wykorzystane wzory jak również pełną analizę przeżycia pozwalającą na powtórzenie wyników (m.in. dane wejściowe odczytane z badań klinicznych na których oparto analizę przeżycia, użyty kod w programach SAS i STATA, wyniki oceny otrzymanych modeli oraz sposoby wyboru najlepszego modelu z możliwością powtórzenia obliczeń).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych; nie zaobserwowano również istotnych różnic w wynikach symulacji probabilistycznej analizy wrażliwości ($p > 0,05$). Autorzy analizy wnioskodawcy deklarują, iż kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

Mając na uwadze walidację zewnętrzną wyników niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono doniesienia naukowe odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych, w ramach których raportowano informacje umożliwiające ocenę przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu (lub zgonu jeżeli wystąpił wcześniej).

Odnaleziono 14 badań obserwacyjnych, które posłużyły do weryfikacji poprawności wyników przeprowadzonego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Zestawienie wyników odnalezionych badań i wyników niniejszej analizy przedstawiono w poniższej tabeli (zestawiono odsetek pacjentów przyjmujących nityzynon w momencie zakończenia okresu obserwacji badania z wynikami modelowania pod analogiczną postacią – zestawienie nie uwzględnia zjawiska odciążenia pacjenta z obserwacji).

Tabela 23. Wyniki walidacji zewnętrznej.

Badanie	Warunki badania	Okres obserwacji badania	Przeżycie wolne od przeszczepu - NTBC	
			Wyniki badania	Wyniki modelowania
Badanie 1999 010 01	25 krajów < 2000 r.	6 lat	78%	92%
Badanie 2001 010 95	30 krajów < 2000 r.	6 lat	75%	92%
Masurel-Paulet 2008	Francja	12,8 lat	87%	82%
Couce 2011	Hiszpania	6,73 lata	97%	91%
Bartlett 2010	Anglia	~ 17 lat	77%	76%
Koelink 2006	Dania	7,5 lat	64%	90%
El-Karaksy 2011	Egipt	1,67 lat	70% / 100%*	98%
Thimm 2011	Niemcy	4,67 lat	100%	94%
Joshi 2004	Oman	1,67 lat	80%	98%
Gissen 2003	Anglia	6 lat	82%	92%
Larochelle 2012	Kanada	15 lat	78%	79%
Raimann 2012	Chile	14 lat 2 miesiąc	70%	80%
Vondrácková 2010	Czechy	10 lat (?)	75%	86%
Fernández-Lainez 2014	Meksyk	20 miesięcy	100%	98%

Zaobserwowano istotne rozbieżności wyników niniejszej analizy i wyników opracowań zbiorczych pacjentów przedstawionych w Badaniu 1999 010 01, Badaniu 2001 010 95 oraz wyników badania obserwacyjnego z Danii Koelink 2006. W odniesieniu do pozostałych źródeł informacji uwzględnionych w ramach walidacji zewnętrznej zaobserwowano zbieżność z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Badanie Larochelle 2012 ze względu na największą wiarygodność stało się podstawą analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Wyniki przeprowadzonego modelowania charakteryzują się wysoką zgodnością w wynikami badania Larochelle 2012, co potwierdza poprawnie przeprowadzoną interpolację i implementację wyników wspomnianego badania w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wyczerpujący.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Autorzy analizy wnioskodawcy odnaleźli jedną nieopublikowaną analizę ekonomiczną dotyczącą pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Porównanie założeń i wyników odnalezonego badania i wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Zestawienie metodologii i wyników porównywanych analiz ekonomicznych.

Parametr	Badanie IMS 2010	Analiza wnioskodawcy	Uwagi
Warunki		polskie	-
Waluta		PLN	przy konwersji wyników IMS Health do PLN uwzględniono kurs miesięczny z kwietnia 2010 roku (Statystyka JGP), tj. 1 SEK = 0,4001 PLN
Data zakończenia analizy kosztów		2015 rok	uwzględniono „inflację” (Consumer price index; CPI) przy porównaniu wyników (CPI do marca 2015 roku)
Horyzont czasowy analizy		6,77 lat (10 lat)	W nawiasach zaprezentowano wyniki dotyczące horyzontu 10-letniego
Stopa dyskontowa dla kosztów		5,00%	-
Stopa dyskontowa dla efektów		3,50%	-
Perspektywa ekonomiczna		płatnika publicznego lub perspektywa wspólna	Poniżej zaprezentowano wyniki z perspektywy płatnika publicznego
Komparator		dieta + placebo	-
Źródło danych dotyczących skuteczności NTBC		badanie Larochelle 2012	-
Źródło danych dotyczących skuteczności komparatora		badanie Larochelle 2012	główny powód obserwowanych różnic - odrębne źródło informacji na temat komparatora; w referencyjnej analizie ekonomicznej uwzględniono informacje na temat pacjentów z HT-1, u których diagnozy dokonano po wystąpieniu symptomów choroby i w okresie niepełnego dostępu do preparatów ubogich w Tyr i Phe (por. informacje przedstawione przez FDA)
Waga jakości życia – NTBC		0,96	w opracowaniu uwzględniono zależną od wieku wartość wskazanych wag jakości życia poprzez uwzględnienie wyników badania Golicki 2015 dotyczącego jakości życia osoby z populacji generalnej Polski
Waga jakości życia – PBO		0,36	
Waga jakości życia – przeszczep		0,615, w pierwszym roku oraz 0,75 w kolejnych latach; 0,36 w przypadku utraty przeszczepu	
Koszt 1 mg NTBC			uwzględniono wyższy koszt mg o 15% (w analizie referencyjnej nie uwzględniono VAT co może odpowiadać za obserwowane różnice w koszcie; różnice ceny leku w kraju gdzie odbywa się jego produkcja

			oraz w kraju docelowym eksportu - koszt transportu i/albo różnica w kształcie rynku sprzedaży nityzynonu również mogą wpływać na obserwowane różnice w koszcie mg)
Średnia dzienna dawka NTBC		0,966 mg/kg/d	uwzględniono dane Polskie w miejsce danych z Badania 2001 010 95
LY, wypadkowe - NTBC		5,98 (8,34)	W nawiasach podano wyniki dla 10.-letniego horyzontu czasowego. Wyniki badania IMS Health podano w poszczególnych grupach pacjentów różniących się okresem wystąpienia objawów choroby; w ramach analizy, opierając się na opinii eksperta klinicznego, nie uwzględniono wskazanego podziału (przez większość klinicystów jest odrzucany w chwili obecnej); dodatkowo w ramach badania Larochelle 2012 nie uwzględniono wskazanego podziału;
LY, wypadkowe – PBO		4,15 (5,29)	
LY, wypadkowe – różnica		1,83 (3,05)	
QALY, wypadkowe - NTBC		5,51 (7,66)	
QALY, wypadkowe – PBO		2,26 (3,06)	
QALY, wypadkowe – różnica		3,25 (4,60)	
Koszty inkrementalny, wypadkowy		609 188,14 PLN (1 204 196,36 PLN)	
ICER		332 890 PLN (394 837 PLN)	
ICUR		187 443 PLN (261 782 PLN)	

Różnica w liczbie dodatkowych QALY wynika z odrębnych danych dotyczących przeprowadzenia przeszczepu i jego konsekwencji w grupie PBO oraz wykorzystania w odnalezionej analizie wyników zdrowotnych placebo dotyczących tylko pacjentów, u których HT-1 zdiagnozowano po ujawnieniu się symptomów choroby.

Różnice w koszcie inkrementalnym mogą wynikać: z braku pełnych danych dotyczących kosztu opieki po przeprowadzonym przeszczepie wątroby, wyższym koszcie jednostkowym leku, uwzględnieniem w analizie ekonomicznej wnioskodawcy dodatkowych kosztów związanych ze stosowaniem NTBC w ramach programu lekowego.

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego zidentyfikowano dodatkowo jedną publikację (Simoncelli 2015), której celem było oszacowanie bezpośrednich kosztów medycznych świadczeń zdrowotnych związanych z leczeniem tyrozynemii typu I, wykorzystując dane dotyczące rzeczywistej efektywności klinicznej nityzynonu. Na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA Agencja nie uzyskała dostępu do pełnego tekstu publikacji, w związku z czym poniżej przedstawiono kluczowe informacje pochodzące z odnalezionego abstraktu.

Publikacja zawiera wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla nityzynonu w leczeniu tyrozynemii typu I, która została przeprowadzona na podstawie wyników leczenia dzieci z potwierdzoną diagnozą HT-1, pochodzących z 3 grup historycznych: (1) brak leczenia nityzynonem, (2) późne wdrożenie leczenia nityzynonem oraz (3) wczesne wdrożenie leczenia nityzynonem.

Zgodnie z wynikami analizy, terapia nityzynonem była związana ze znaczącą redukcją liczby i czasu trwania hospitalizacji, liczbą przyjęć na oddział intensywnej opieki pediatrycznej oraz liczby transplantacji wątroby. Koszty hospitalizacji w przeliczeniu na osobolata były istotnie niższe w dwóch grupach leczonych nityzynonem (\$673 oraz \$5 590 odpowiednio dla wczesnego i późnego wdrożenia leczenia) w porównaniu do grupy nieleczonych nityzynonem (\$12 980). Koszty hospitalizacji związanej z transplantacją były niższe w grupie późnej interwencji (\$3 198) w porównaniu do grupy nieleczonych (\$5 044). W grupie z wczesnie wdrożonym leczeniem nie odnotowano transplantacji. Koszt nityzynonu na osoborok wyniósł \$51 493 w grupie z wczesnie wdrożonym leczeniem oraz \$64 895 z późnym wdrożeniem leczenia.

Na podstawie wyników analizy autorzy wnioskują, że terapia nityzynonem istotnie poprawia efekty leczenia pacjentów z HT-1, z jednoczesną poprawą w wykorzystaniu zasobów ochrony zdrowia, transplantacji wątroby oraz powiązanymi kosztami.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Orfadin w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu 1 w ramach programu lekowego począwszy od 1 listopada 2015 roku do końca 2017 roku.

Scenariusz istniejący zakłada utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania produktu leczniczego Orfadin tzn. finansowanie w ramach importu docelowego.

Scenariusz nowy zakłada finansowanie produktu leczniczego Orfadin w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem”.

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego, ustalono, że wszyscy pacjenci predysponowani do stosowania wnioskowanej technologii stosują nityzynon finansowany ze środków publicznych w ramach procedury importu docelowego. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w momencie inicjalizacji programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” zostaną do niego włączeni wszyscy pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w Polsce.

Mając powyższe aspekty na uwadze, zakres różnic pomiędzy porównywanymi scenariuszami (nowy vs. istniejący) uwarunkowany będzie wyłącznie różnym sposobem finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Mając na uwadze uwzględnienie wyłączenie realnych scenariuszy dotyczących finansowania nityzynonu ze środków publicznych w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono scenariusza zakładającego brak dostępu pacjentów z analizowanej populacji do wnioskowanej technologii. Nie istnieją opcjonalne schematy terapeutyczne wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I.

Zgodnie z art. 14 ust. 1, pkt 1 Ustawy o refundacji nityzynon stosowany w programie lekowym będzie bezpłatny dla świadczeniobiorcy. Wnioskodawca zakłada utworzenie odrębnej grupy limitowej.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano następujące warianty analizy (każdy zaprezentowany dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego, minimalnego oraz maksymalnego):

- wyniki analizy podstawowej z zakresem niepewności ustalonym w ramach skrajnych scenariuszy;
- założenie takich samych kosztów monitorowania pacjenta w ramach scenariusza istniejącego i scenariusza nowego;
- alternatywne źródło informacji na temat kształtu rynku sprzedaży produktu leczniczego;
- minimalne ceny produktu Orfadin sprowadzanego w ramach procedury importu docelowego;
- maksymalne ceny produktu Orfadin sprowadzanego w ramach procedury importu docelowego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Rozważano populację o charakterze otwartym. Uwzględniono coroczne zwiększanie jej wielkości poprzez włączenie nowych osobników.

Na podstawie wyników przeprowadzonego badania kwestionariuszowego oraz przy uwzględnieniu danych uzyskanych z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia ustalono, iż obecnie w Polsce żyje 14 pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego rocznie rozpoznawanych w Polsce jest maksymalnie 2 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Niemniej jednak rzeczywiste dane sugerują zapadalność na poziomie 1 pacjenta na 3 lata. Taki wzrost wielkości populacji docelowej został uwzględniony w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego – założono rozpoczęcie leczenia nityzynonem u jednego pacjenta w 2016 roku (3 lata od inicjalizacji leczenia u ostatniego pacjenta). Mając na uwadze niską zapadalność w ramach scenariusza minimalnego nie uwzględniono wzrostu wielkości analizowanej populacji chorych (14 pacjentów przez cały horyzont czasowy); w ramach scenariusza maksymalnego założono coroczny wzrost wielkości populacji docelowej na poziomie 1 pacjenta (15 w 2015, 16 w 2016, 17 pacjentów w 2017 roku).

Koszty

Autorzy BIA wnioskodawcy zidentyfikowali następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie leków i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w analizowanym wskazaniu,
- finansowanie świadczeń szpitalnych pobytowych oraz świadczeń diagnostycznych,
- koszt związany z przeprowadzeniem przeszczepu wątroby i jego konsekwencjami (kategoria kosztu określona z uwzględnieniem statystycznych proporcji pacjentów u których jest prawdopodobne jego przeprowadzenie).

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano koszt dopłat za środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzane w trybie importu docelowego, koszt dopłat za leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych oraz koszt zapłaty za nier refundowane leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych.

W przypadku sprowadzania leku w trybie importu docelowego marża hurtowa wynosi 10% zgodnie z art. 7 ust. 7 ustawy o refundacji, natomiast marża detaliczna wynosi 100% marży detalicznej obliczonej z wykorzystaniem algorytmu przystawionego w art. 7 ust. 4 ustawy o refundacji (algorytmu charakterystycznego dla leków refundowanych w ramach Wykazu). Preparaty sprowadzone w trybie importu docelowego refundowane są na indywidualny wniosek lekarza; limit finansowania w tym trybie ustalany jest na poziomie ceny detalicznej (import odbywa się poprzez apteki), a lek wydawany jest pacjentowi po uiszczeniu opłaty ryczałtowej zgodnie z art. 39. ust. 1 Ustawy o refundacji (3,20 PLN za opakowanie jednostkowe niezawierające więcej niż 30 DDD).

Przy proponowanych warunkach refundacji zastosowanie będzie miała ustawowa, maksymalna marża hurtowa (5%); limit finansowania będzie ustalony na poziomie ceny hurtowej brutto poszczególnych prezentacji produktu Orfadin.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego przez autorów analizy wnioskodawcy, w chwili obecnej (nityzynon finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego) świadczenia związane z przypisaniem pacjentowi leku i oceną stanu zdrowia pacjenta przyjmującego nityzynon odbywają się w warunkach szpitalnych i są wykazywane, jako świadczenia z grupy K28 (wrodzone wady metaboliczne; 5.51.01.0010028). Realizacja programu lekowego związana jest z rozliczaniem świadczeń medycznych z zakresu: diagnostyki w programie zdrowotnym (zdefiniowanej w ramach Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych), podania/wydania substancji czynnych i/albo przeprowadzenia badań kontrolnych (świadczenia pobytowe lub porady w trybie ambulatoryjnym definiowane w ramach Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe). W ramach analizy podstawowej uwzględniono potencjalne różnice w koszcie opieki nad pacjentem z analizowanej populacji pomiędzy porównywanymi scenariuszami wynikające z różnego sposobu finansowania wnioskowanej technologii (redukcja świadczeń K28 o około 20% w wyniku wyodrębnienia świadczeń diagnostycznych związanych z leczeniem nityzynonem).

Szczegółowe wartości uwzględnionych kosztów zawarto w Tabeli 19 w analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	2015	2016	2017
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	14 (14 – 15)	15 (14 – 16)	15 (14 – 17)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	14 (14 – 15)	15 (14 – 16)	15 (14 – 17)
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	14 (14 – 15)	15 (14 – 16)	15 (14 – 17)

Z informacji przekazanych przez ekspertów klinicznych do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinie wynika, iż obecnie populacja pacjentów wynosi 15 chorych.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	2015	2016	2017
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku [zł]			
Koszty pozostałe [zł]			
Koszty sumaryczne [zł]	5 353 094,17	5 823 318,39	6 124 529,15
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku [zł]			
Koszty pozostałe [zł]			
Koszty sumaryczne [zł]	5 250 704,32	5 122 073,01	5 384 220,26
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku [zł]			
Koszty pozostałe [zł]			
Koszty sumaryczne [zł]	-102 389,85	-701 245,38	-740 308,89

Wyniki uwzględniające najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że realizacji proponowanego programu lekowego będą towarzyszyć oszczędności dla płatnika publicznego wynoszące: **102 390 PLN** jeszcze w roku 2015, **701 245 PLN** w roku 2016 i **740 309 PLN** w roku 2017.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

in. Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność pacjentów została oparta o wyniki przeprowadzonego badania ankietowego oraz o dane z pisma MZ. Liczebność obejmuje wszystkich pacjentów obecnie leczonych w Polsce.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Bez uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Bez uwag.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Model wnioskodawcy należy uznać za wiarygodny. Analiza oparta została na najlepszych możliwych danych pochodzących z badania kwestionariuszowego, dane te obejmowały informacje pochodzące od wszystkich pacjentów chorych na tyrozynemię typu 1. Wszystkie założenia m.in. dotyczące odpłatności pacjenta oraz kwalifikacji do grupy limitowej należy uznać za prawidłowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza scenariuszy skrajnych

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	2015	2016	2017
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku [zł]			
Koszty pozostałe [zł]			
Koszty sumaryczne [zł]	4 583 473,80	4 892 383,09	5 170 404,27
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku [zł]			
Koszty pozostałe [zł]			
Koszty sumaryczne [zł]	4 498 503,87	4 313 311,57	4 553 575,64
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku [zł]			
Koszty pozostałe [zł]			
Koszty sumaryczne [zł]	-84 969,94	-579 071,52	-616 828,62

Wyniki uwzględniające minimalny scenariusz wielkości analizowanej populacji sugerują, że realizacji proponowanego programu lekowego będą towarzyszyć oszczędności dla płatnika publicznego wynoszące: **84 970 PLN** w roku 2015, **579 072 PLN** w roku 2016 i **616 829 PLN** w roku 2017.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	2015	2016	2017
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku [zł]			
Koszty pozostałe [zł]			
Koszty sumaryczne [zł]	6 773 297,47	7 399 539,34	8 025 781,20
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku [zł]			
Koszty pozostałe [zł]			
Koszty sumaryczne [zł]	6 639 741,84	6 490 328,95	7 037 619,22
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku [zł]			
Koszty pozostałe [zł]			
Koszty sumaryczne [zł]	-133 555,63	-909 210,38	-988 161,98

Wyniki uwzględniające maksymalny scenariusz wielkości analizowanej populacji sugerują, że realizacji proponowanego programu lekowego będą towarzyszyć oszczędności dla płatnika publicznego wynoszące: **133 556 PLN** w roku 2015, **909 210 PLN** w roku 2016 i **988 162 PLN** w roku 2017.

Analiza wrażliwości

Najwyższy wpływ na inkrementalne zmiany netto całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego ponoszonych tytułem realizacji porównywanych scenariuszy zaobserwowano w przypadku uwzględnienia maksymalnych cen zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin finansowanego ze środków publicznych w ramach procedury importu docelowego (scenariusz istniejący). Wyniki analizy wrażliwości rozpatrującej opcjonalne źródła informacji oraz testującej wpływ newralgicznych założeń świadczą, że realizacja proponowanego programu lekowego dla produktu leczniczego Orfadin będzie związana z oszczędnościami w maksymalnym zakresie:

- od 84 970 PLN do 751 465 PLN w 2015 roku,
- od 579 072 PLN do 4 969 103 PLN w 2016 roku i
- od 616 829 PLN do 5 400 491 PLN w 2017 roku.

6.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.5. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż utworzenie proponowanego programu lekowego będzie skutkowało oszczędnościami po stronie płatnika publicznego. Oszczędności wynikają ze zmniejszonych kosztów refundacji dla płatnika publicznego w porównaniu do kosztów leku Orfadin finansowanego w ramach importu docelowego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii AOTMiT warto zwrócić uwagę na następujące zapisy proponowanego programu:

- kryteria wykluczenia – wystąpienie działań niepożądanych.

W przypadku leczenia nityzynonem zwraca się uwagę, iż trudno sprecyzować, czy niektóre działania niepożądane wynikają z faktu podawania leku, czy braku przestrzegania diety ubogiej w tyrozinę i fenyloalaninę. Mogą ustępować przy bardziej restrykcyjnej diecie. W takiej sytuacji nie powinny stanowić powodu wykluczenia pacjenta z programu.

- kryteria wykluczenia – przeszczepienie wątroby.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami dotyczącymi patogenezy tyrozynemii typu 1 oraz stanowiskiem eksperta klinicznego, przeszczepienie wątroby nie wpływa na produkcję toksycznego bursztyniloacetonu w nerkach, a więc nie zapobiega rozwojowi objawów chorobowych ze strony nerek (cechy dysfunkcji kanalikula proksymalnego).

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy założono stosowanie nityzynonu w analizowanym wskazaniu w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny do wystąpienia konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby, zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy, w zależności co wystąpi pierwsze. Obecnie, na podstawie wspomnianego badania w Polsce żyje 2 pacjentów z rozpoznaniem tyrozynemii typu 1, u których wykonano przeszczep wątroby. Nie wymagali oni (na dzień zbierania danych do badania) podawania nityzynonu. Jednak wnioskodawca zaznaczył w swojej analizie, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego w praktyce możliwe jest również stosowanie bardzo niskich dawek nityzynonu (0,1 mg/kg m.c./d) po przeszczepie wątroby w przypadku utrzymywania się znaczącego wydalania bursztyniloacetonu z moczem i nawrotu uszkodzenia nerek (tubulopatia). Do rozważenia jest, czy indywidualni pacjenci wymagający leczenia opisanego leczenia nityzynonem, nie będą pozbawieni możliwości finansowania go ze środków publicznych.

- monitorowanie leczenia – nieobligatoryjna konsultacja dietetyczna.

Zgodnie z danymi literaturowymi i opinią eksperta klinicznego PP konsultacja dietetyczna powinna być obligatoryjna przy każdej wizycie kontrolnej.

W nawiązaniu do proponowanych w programie badań eksperci przekazali kilka uwag. W zakresie oznaczeń laboratoryjnych, których panel jest bardzo szeroki, można rozważyć, czy niektóre z badań muszą być każdorazowo wykonywane podczas monitorowania leczenia np. oznaczenie kwasu moczowego we krwi i moczu, czy jednocześnie oznaczanie kreatyniny we krwi i moczu. W zakresie badań obrazowych ekspert sugeruje poszerzenie badań o badanie tomografii komputerowej lub/i rezonans magnetyczny.

W piśmie PLR.4600.900.(10).2015/MKR z dnia 29.07.2015r. zlecającym przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT MZ zwrócił się także z prośbą o ocenę zasadności wprowadzenia w programie lekowym wymogu potwierdzenia badaniem molekularnym rozpoznania tyrozynemii typu 1.

- informacje z APD wnioskodawcy

Podstawą rozpoznania tyrozynemii jest obraz kliniczny i ocena stężenia tyrozyny i jej metabolitów w surowicy oraz obecność bursztyniloacetonu w moczu [Ashorn 2006], [McKiernan 2006] z zastosowaniem metody chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią masową (ang. Gas chromatography – mass spectrometry, GC-MS).

Obecność bursztyniloacetonu mierzona bezpośrednio z kropli krwi noworodka za pomocą tandemowej spektroskopii masowej (jest to obecnie podstawowy test diagnostyczny w laboratoriach zajmujących się badaniami przesiewowymi noworodków).

Jedynym znanym defektem genetycznym odpowiadającym za wystąpienie tyrozynemii typu I jest mutacja genu *FAH*, kodującego hydrolazę fumaryloacetooctanu. W celu potwierdzenia diagnozy dziedzicznej tyrozynemii typu I można wykonać następujące badania genetyczne:

- ✓ ukierunkowana analiza mutacji - poszukuje się specyficznych mutacji genu *FAH* najczęściej obserwowanych u pacjentów chorych na tyrozynemię typu I
- ✓ analiza sekwencji, sekwencjonowanie genu - jeśli testy biochemiczne potwierdzają diagnozę tyrozynemii typu I, a metodą ukierunkowanej analizy mutacji nie wykryto żadnego lub tylko

- jeden nieprawidłowy allel, można przeprowadzić sekwencjonowanie genu *FAH* w celu identyfikacji rzadkich mutacji odpowiedzialnych za rozwój choroby
- ✓ analiza delecji/duplikacji (ang. *deletion/duplication analysis*) - w literaturze opisano przypadki dużej delecji genu *FAH* będącej przyczyną tyrozynemii typu I

Przeprowadza się również badanie genetyczne rodzin obarczonych tą chorobą. Badanie nosicielstwa genetycznego u członków rodziny narażonych na wystąpienie choroby wymaga wcześniejszej identyfikacji mutacji związanych z tyrozynemią typu I w danej rodzinie. Nosiciele są heterozygotami, posiadającymi jedną kopię zmutowanego allelu i ze względu na autosomalny recesywny charakter schorzenia nie występuje u nich ryzyko zachorowania na tyrozynemię typu I.

Diagnostyka prenatalna oraz diagnostyka preimplantacyjna może być wykonana w przypadku ciąży podwyższonego ryzyka po wcześniejszej identyfikacji mutacji genu *FAH* powodujących chorobę w danej rodzinie. W diagnostyce prenatalnej oznacza się obecność bursztynyloacetonu w płynie owodniowym oraz aktywność hydrolazy fumaryloacetoocyanu w amniocytach lub komórkach kosmówki.

[Ashorn 2006, Płonka 2006, Sinderman 2006]

- dodatkowe informacje odnalezione przez AOTMiT

Odnaleziono publikację [de Leat 2013] o charakterze wytycznych postępowania klinicznego opracowane ad hoc przez grupę klinicystów (z Europy i Kanady) mających doświadczenie w leczeniu tyrozynemii typu 1 mówiącą, że testy genetyczne w tyrozynemii typu 1 są badaniami dodatkowymi. Molekularne badania genetyczne mogą być potrzebne do doradztwa, diagnostyki prenatalnej i badań przesiewowych w rodzinie.

Inna publikacja o tym samym charakterze [Mortada2013] potwierdza, że podwyższone stężenie bursztynyloacetonu w suchej kropli krwi lub w osoczu albo moczu, jest patognomoniczne i diagnostyczne dla HTT –I. Przy czym jest też najbardziej wiarygodną metodą badań przesiewowych noworodków. Na temat badań molekularnych autorzy podzielają przedstawione powyżej stanowisko stwierdzając, że „Jak w przypadku wszystkich chorób genetycznych, poradnictwo genetyczne jest właściwe, aby pomóc rodzinom zrozumienie ryzyka nawrotu i zapewnienia im właściwej oceny”.

- informacje podane przez ekspertów

Agencja zwróciła się do 7 ekspertów klinicznych o wypowiedź w powyższej kwestii, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie Genetyki klinicznej i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Diagnostyki laboratoryjnej. Swoją opinię przekazało 3 ekspertów: Pani Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie Neonatologii, Pani Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie Pediatrii metabolicznej oraz

W opinii tych ekspertów badania molekularne nie są niezbędne do rozpoznania tyrozynemii typu 1, bo wykrycie bursztynyloacetonu jest jednoznaczne z rozpoznaniem tyrozynemii typu 1.

W opinii AOTMiT, w świetle zgromadzonych dowodów **niezasadne** jest wprowadzenia w programie lekowym wymogu potwierdzenia badaniem molekularnym rozpoznania tyrozynemii typu 1.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Orfadinu (nityzynon) we wskazaniu leczenie tyrozynemii typu 1 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.09.2015r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Orfadin, nitisinone, tyrosinaemia. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje.

Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Orfadin (nityzynon) w leczeniu tyrozynemii typu 1

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2013	Agencja rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego Orfadin na liście leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach oraz innych instytucjach zdrowia publicznego we wskazaniach i dawkowaniu zgodnymi z dokumentem zatwierdzającym dopuszczenie do obrotu w analizowanym wskazaniu.
PBAC	Agencja odroczyła wydanie rekomendacji w zakresie finansowania produktu leczniczego Orfadin ze środków publicznych w ramach programu świadczeń wysokospecjalistycznych (Section 100; <i>Highly Specialised Drugs Program</i>) w przypadku leczenia chorych z tyrozynemią typu I.

Agencja HAS wydała pozytywną rekomendację w zakresie stosowania produktu leczniczego Orfadin w analizowanym wskazaniu. Natomiast na chwilę obecną Agencja PBAC odroczyła wydanie rekomendacji w zakresie finansowania produktu leczniczego Orfadin ze środków publicznych w ramach programu świadczeń wysokospecjalistycznych.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Opakowanie Państwo	Orfadin 2 mg		Orfadin 5 mg		Orfadin 5 mg	
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji
Austria	nie dotyczy	indywidualna refundacja	nie dotyczy	indywidualna refundacja	nie dotyczy	indywidualna refundacja
Belgia	100%	nie ma	100%	nie ma	100%	nie ma
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	100%	nie ma	100%	nie ma	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	koszt szpitala - refundowany	100%	koszt szpitala - refundowany	100%	koszt szpitala - refundowany
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	100%	nie ma	100%	nie ma	100%	nie ma
Francja	100%	koszt szpitala - refundowany	100%	koszt szpitala - refundowany	100%	koszt szpitala - refundowany
Grecja	100%	indywidualna refundacja	100%	indywidualna refundacja	100%	indywidualna refundacja
Hiszpania	100%	koszt szpitala - refundowany	100%	koszt szpitala - refundowany	100%	koszt szpitala - refundowany
Holandia	100%	nie ma	100%	nie ma	100%	nie ma
Irlandia	100%	indywidualna refundacja	100%	indywidualna refundacja	100%	indywidualna refundacja
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	indywidualna refundacja	100%	indywidualna refundacja	100%	indywidualna refundacja
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	nie ma	100%	nie ma	100%	nie ma
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	100%	indywidualna refundacja	100%	indywidualna refundacja	100%	indywidualna refundacja
Rumunia	100%	nie ma	100%	nie ma	100%	nie ma
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	nie ma	100%	nie ma	100%	nie ma
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wie ka Brytania	100%	nie ma	100%	nie ma	100%	nie ma
Włochy	100%	indywidualna refundacja	100%	indywidualna refundacja	100%	indywidualna refundacja

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Orfadin 2mg oraz Orfadin 5 mg jest finansowany w 16 krajach, natomiast Orfadin 10 mg w 15 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W większości krajów finansowanie Orfadinu jest ograniczone do indywidualnych pacjentów. W żadnym z wymienionych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej. Wnioskowany lek jest finansowany w 2 krajach (Portugalia, Grecja) o podobnym do Polski PKB *per capita*.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 32. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	<ul style="list-style-type: none"> od lat 90-tych XX wieku nityzynon, łącznie z dietą ubogą w tyrozinę i fenyloalaninę, jest stosowany w leczeniu ciężkiej, genetycznie uwarunkowanej choroby, której konsekwencją jest ciężkie uszkodzenie wątroby, częste hospitalizacje i kwalifikacje do przeszczepu wątroby analiza kosztów leczenia tyrozynemii typu I wykazała znacząco wyższe ich wartości w odniesieniu do pacjentów, którzy nie otrzymywali nityzynonu
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	nie podano
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	<ul style="list-style-type: none"> uznana forma leczenia w tyrozynemii typu I zmniejsza częstość wskazań do transplantacji wątroby i poprawia funkcje nerek po transplantacji (jeśli do niej doszło) Leczenie to ma też znaczenie zapobiegawcze wobec wystąpienia raka wątroby, chociaż nadal ryzyko to istnieje, zależne od wieku, w którym zastosowano nityzynon. Dlatego, tak ważne jest rozpoczęcie leczenia w pierwszym roku życia chorego dziecka i zwraca uwagę na stosowanie badań przesiewowych w okresie noworodkowym. Skuteczność leczenia ma więc bezpośredni związek z wczesnym rozpoznaniem choroby. Doświadczenia ośrodków z różnych krajów wskazują, że leczenie u chorych, których choroba została rozpoznana w wyniku badania przesiewowego są bardzo dobre
Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie Pediatrii metabolicznej, Zakład badań przesiewowych; Instytut Matki i Dziecka	
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	<ul style="list-style-type: none"> nityzynon jest lekiem z wyboru w leczeniu tyrozynemii typu 1
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	nie podano
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	<ul style="list-style-type: none"> brak leczenia nityzynonem powoduje szybką progresję choroby, co prowadzi do niewydolności wątroby, rozwoju raka wątrobowokomórkowego i niewydolności nerek. Dlatego technologia ta powinna być dostępna tj. finansowana ze środków publicznych.
Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie Neonatologii; Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka; Instytut Matki i Dziecka	
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	jest lekiem z wyboru w leczeniu tyrozynemii typu 1
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	nie podano
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	<ul style="list-style-type: none"> nie ma innej metody leczenia tego schorzenia brak leczenia prowadzi do niewydolności wielonarządowej

Agencja wystąpiła do 7 ekspertów klinicznych, otrzymano 3 opinie eksperckie.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 33. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Stowarzyszenie Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Choroby Rzadkie	
[REDACTED]	
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Głównym powodem stosowania preparatu Orfadin jest niewątpliwie znaczne wydłużenie okresu życia osoby chorej.
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	nie podano
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	Ze względu na wieloletnie doświadczenia w leczeniu pacjentów z tyrozynemią typu 1 preparatem Orfadin, dotychczas w ramach importu docelowego i dobre efekty terapii uważam, że leczenie powinno być dostępne w Polsce.
Viceprzewodniczący Krajowego Forum na rzecz terapii chorób rzadkich ORPHAN	
[REDACTED]	
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Orfadin to jedyna dostępna technologia lekowa w podanym wskazaniu, brak terapii alternatywnych. <ul style="list-style-type: none"> leczenie zastosowane wraz z dietą ubogą w tyrozynę i fenyloalaninę pozwala na zahamowanie rozwoju raka wątrobowo-komórkowego (przy wczesnym rozpoczęciu leczenia zmniejsza ryzyka do 14 razy w porównaniu do samej diety) i znacząco ogranicza konieczność wykonania przeszczepu wątroby oraz możliwości zgonu jest lekiem sierocym od wielu lat z powodzeniem stosowany w Polsce, konieczne jest zatem utrzymanie finansowania i kontynuacji leczenia potwierdzona skuteczność kliniczna – pacjenci leczeni nityzynonem (wraz z dietą niskobiałkową) nie odczuwają przebiegu i skutków choroby, co pozwala na ich normalne funkcjonowanie
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	nie podano
Stanowisko własne ws. Finansowania ze środków publicznych	Wnioskowa technologia bez wątplenia powinna być finansowana ze środków publicznych. Jest to lek sierocy o udokumentowanej skuteczności klinicznej, a pacjenci objęci do tej pory leczeniem, bezwzględnie wymagają jego kontynuacji. Nityzynon objęty jest regularną refundacją w większości krajów EU i świata, a w pozostałych finansowanie odbywa się na zasadzie indywidualnych zgód. Uważam, że wnioskowana technologia powinna być refundowana w ramach refundacji aptecznej, a nie programu lekowego. Takie rozwiązanie poprawiłoby znacząco dostęp pacjentów do leku. W tym przypadku kluczową kwestią jest terminowe zaopatrywanie się pacjentów w lek. Ponadto, kontraktowanie programu lekowego, którym zainteresowane będą tylko bardzo nieliczne ośrodki, komplikuje proces i wydłuża czas do faktycznego rozpoczęcia finansowania leczenia i dostępności dla pacjentów. Konieczność nabywania ww. leku przez apteki szpitalne i wydawanie go później pacjentom również budzi wiele kontrowersji.

Agencja wystąpiła do 3 organizacji reprezentujących pacjentów związanych z chorobami rzadkimi. Otrzymano 2 odpowiedzi.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.09.2015r., znak PLR.4600.900.(10).2015/MKR (data wpływu do AOTMiT 27.09.2015r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Orfadin (nityzynon), 10 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214778
- Orfadin (nityzynon), 5 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214761
- Orfadin (nityzynon), 2 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214754.

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

Wnioskowane wskazanie to leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2 w zakresie programu lekowego, finansowane w ramach nowej grupy limitowej. Lek miałby być wydawany dla pacjenta bezpłatnie.

Ze względu na fakt, że tyrozynemia typu 1 jest chorobą ultra rzadką Orfadin uzyskał status leku sierocego.

Problem zdrowotny

Tyrozynemia typu I jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną autosomalnie recesywnie. W wyniku braku hydrolazy fumaryloacetooctanu - enzymu wykorzystywanego w metabolizmie tyrozyny dochodzi do gromadzenia się ubocznego produktu metabolizmu - bursztynyloacetooctanu, który jest czynnikiem bezpośrednio uszkadzającym wątrobę i nerki.

Rokowania dotyczące chorego na tyrozynię typu I są zawsze złe. Schorzenie ujawnia się szybko, w przypadku braku jakiegokolwiek leczenia w krótkim czasie prowadzi do uszkodzenia i niewydolności wątroby, co z kolei prowadzi do zgonu pacjenta. Skutkiem choroby może być: opóźnienie rozwoju umysłowego, uszkodzenie narządu wzroku, a także uszkodzenie wątroby z rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz uszkodzenie nerek. Do rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego dochodzi u 30% chorych.

Standardem po zdiagnozowaniu tyrozynemii typu I jest wprowadzenie diety eliminacyjnej, która ma na celu zredukowanie podaży tyrozyny i fenyloalaniny. Ze względu na niską skuteczność samej diety następnym krokiem jest farmakologiczne zahamowanie powstawania bursztynyloacetonu – podanie nityzynonu.

Alternatywne technologie medyczne

Na dzień dzisiejszy nityzynon to jedyna farmakoterapia pozwalająca zmienić rokowania pacjentów z tyrozynią typu I. W związku z powyższym, jako komparator dla ocenianej technologii wnioskowanej wybrano naturalny przebieg choroby, odpowiedni dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu, rozumiany w tym przypadku jako zastosowanie najlepszej dostępnej opieki wspomagającej – stosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu medycznych baz danych dokonanego przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano żadnego randomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podawanego u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Sytuacja ta może być spowodowana tym, że dziedziczna tyrozynemia typu I, jak wskazują dane epidemiologiczne należy do chorób ultrarazadkich (1:100 000-120 000).

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 75 badań o niższej wiarygodności, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu – w tym jedno badanie o niższej wiarygodności umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem samej diety i jedno badanie bez grupy kontrolnej (rejestracyjne).

Przeprowadzona analiza dotycząca skuteczności klinicznej wykazała, że:

- nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest istotnie statystycznie skuteczniejszy ($p < 0,05$) w zakresie redukcji hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym oraz redukcji występowania hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również redukcji występowania innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I
- nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest istotnie statystycznie skuteczniejszy ($p < 0,05$) niż dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w odniesieniu do: ryzyka wystąpienia zgonu ogółem oraz przed przeszczepem wątroby, jak również samego ryzyka przeszczepu wątroby
- brak istotnych statystycznie różnic ($p < 0,05$) pomiędzy porównywanymi interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu po wykonaniu przeszczepu wątroby, jak również w przypadku nityzynonu podawanego w grupie wczesnego leczenia i grupie późnego leczenia (okres po rozpoczęciu terapii) w zakresie redukcji hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym oraz redukcji występowania hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również redukcji występowania innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I
- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po:
 - 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC wyniosło ogółem: 96%, 96%, 93%
 - 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC wyniosło ogółem: 94%, 94%, 94%
- prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po:
 - 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC ogółem: 88%, 84%, 78%
 - 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC ogółem: 84%, 79%, 75%
- prawdopodobieństwo przeżycia uwzględniające w definicji zgonu po przerwaniu terapii nityzynonem po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC ogółem: 96%, 93%, 90%
- prawdopodobieństwo zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC ogółem: 9%, 9%, 9%
- prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wątroby wywołanego niewydolnością narządu po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC ogółem: 94%, 94%, 92%
- prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub zgonu bądź przeszczepu wątroby wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC ogółem: 3%, 5%, 11%
- prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC ogółem: 98%, 94%, 91%
- prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC ogółem: 100%, 99%, 95%.

Podsumowując dostępne dane na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pochodzą z badań stosunkowo nisko ocenionych z punktu widzenia metodologii ich przeprowadzenia. Wyniki cechują się stosunkowo wysoką wiarygodnością, uzyskane informacje można uogólnić na całą populację osób z rozpoznaniem tyrozynemii typu 1. Wskazują one na dobrą skuteczność w leczeniu nityzynonem podawanym z dietą ubogą w tyrozinę i fenyloalaninę (wydłużenie przeżycia, zmniejszenie ilości powikłań, w tym nowotworu wątroby) i akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Eksperti jednogłośnie wypowiedzieli się pozytywnie na temat skuteczności i bezpieczeństwa Orfadinu, wskazując go jako lek z wyboru.

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa wynikający z oceny przedstawionej przez wnioskodawcę jest spójny z informacjami opisanymi w ChPL produktu leczniczego Orfadin.

Działania niepożądane odnotowane podczas leczenia należą głównie do zaburzeń związanych z zaburzeniami krwi (trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, leukocytoza) oraz zaburzeń oka (zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka, zapalenie powiek). Większość tych działań niepożądanych może mieć związek z wysokim poziomem tyrozyny wynikającym ze złego odżywiania pacjenta.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Orfadin w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” w warunkach polskich. Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie nityzynonu w ramach w/w programu lekowego, zastępując tym samym istniejącą praktykę kliniczną polegającą na sprowadzaniu wnioskowanej technologii w trybie importu docelowego.

Analiza została wykonana z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Wnioskowaną interwencją jest produkt leczniczy Orfadin (nityzynon) w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny;

W ramach podstawowego wariantu analizy AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego w odniesieniu do stosowania nityzynonu sprowadzanego w trybie importu docelowego.

Dodatkowo przeprowadzono również analizę użyteczności-kosztów, w której za komparator uznano placebo (naturalny przebieg choroby), rozumiane jako sama . Należy mieć na uwadze, iż jest to komparator historyczny gdyż obecnie nityzynon jest jedyną terapią stosowaną wśród pacjentów chorych na tyrozynię typu 1.

Na podstawie wyników analizy podstawowej ustalono, że stosowanie nityzynonu w ramach proponowanego programu lekowego wiąże się z niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej w odniesieniu do stosowania nityzynonu w ramach importu docelowego o ok. 108 tys. zł w horyzoncie obserwacji badań klinicznych (6,77 lat). Ustalono, że realizacja proponowanego programu lekowego w miejsce istniejącej praktyki klinicznej (nityzynon sprowadzany w trybie importu docelowego) będzie wiązała się z niższym całkowitym kosztem opieki nad pacjentami z analizowanej populacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Orfadin stosowanego w ramach PL w miejsce placebo (samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla ww. porównania wyniósł ok. 187 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Orfadin w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu 1 w ramach programu lekowego począwszy od 1 listopada 2015 roku do końca 2017 roku.

Scenariusz istniejący zakładał utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania produktu leczniczego Orfadin tzn. finansowanie w ramach importu docelowego.

Scenariusz nowy zakładał finansowanie produktu leczniczego Orfadin w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem”.

Populacja docelowa została oszacowana na 14 pacjentów.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż utworzenie proponowanego programu lekowego będzie skutkowało oszczędnościami po stronie płatnika publicznego wynoszące: 102 390 PLN jeszcze w roku 2015, 701 245 PLN w roku 2016 i 740 309 PLN w roku 2017. Oszczędności wynikają ze zmniejszonych kosztów refundacji dla płatnika publicznego w porównaniu do kosztów leku Orfadin finansowanego w ramach importu docelowego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii AOTMiT warto zwrócić uwagę na następujące zapisy proponowanego programu odnośnie kryteriów wykluczenia (działania niepożądane, przeszczep wątroby) oraz zakresu badań niezbędnych do monitorowania leczenia w programie.

W opinii AOTMiT, w świetle dostępnych danych z piśmiennictwa i opinii ekspertów klinicznych **niezasadne** jest wprowadzenia w programie lekowym wymogu potwierdzenia badaniem molekularnym rozpoznania tyrozynemii typu 1.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne. Francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację w zakresie stosowania produktu leczniczego Orfadin w analizowanym wskazaniu. Natomiast na chwilę obecną Agencja PBAC odroczyła wydanie rekomendacji w zakresie finansowania produktu leczniczego Orfadin ze środków publicznych w ramach programu świadczeń wysokospecjalistycznych.

Uwagi dodatkowe

Należy podkreślić wysoką jakość analiz wnioskodawcy.

13. Źródła

Rekomendacje kliniczne i finansowe

HAS 2010	HAS, Haute Autorité de Santé http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/orfadin_ct_4515.pdf , (stan na 13.02.2015).
NORD 2015	Physician's Guide to Tyrosinemia Type 1. NORD Guides for Physicians #1. http://nordphysicianguides.org/ (stan na 13.02.2015).
PBAC 2015	PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, www.health.gov.au , stan na 13.02.2015 (November 2014 PBAC Outcome – Deferrals).

Pozostałe publikacje

Arora 2006	Arora N., Stumper O., Wright J., i wsp. Cardiomyopathy in tyrosinaemia type I is common but usually benign. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2006; 29: 54-57.
Ashorn 2006	Ashorn M, Pitkänen S, Salo MK, Heikinheimo M. Current strategies for the treatment of hereditary tyrosinemia type I. <i>Paediatr Drugs</i> . 2006;8(1):47-54.
AusPAR 2011	An Australian Public Assessment Record, January 2011
Azzouz	Azzouz H., Ben Chehida A., Ben Romdhane M., i wsp. Management of type I tyrosinemia: A Tunisian experience. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2010; SUPPL. 1: S24.
Badanie 1999 010 01	Badanie 1999 010 01 (protokół i wyniki badania udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; date on file).
Badanie 2001 010 95	Badanie 2001 010 95 (protokół i wyniki badania udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; date on file).
Badanie bez grupy kontrolnej uzupełniająca Holme 2000 i Holme 2004	Holme E., Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. <i>Clin Liver Dis</i> 2000; 4: (805-814).
Bartlett 2010	Bartlett D.C., Lloyd C., Mirza D., et al. Nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and is associated with improved post-transplant renal tubular function. <i>Hepatology</i> 2010; SUPPL. 1: 1030A-1031A.
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfadin
Chrzanowski 2006	Chrzanowski M., Czech M., Sykut-Cegielska J., Analiza kosztów tyrozynemii typu pierwszego w Polsce w roku 2006.
Couce 2011	Couce ML, Dalmau J, del Toro M, Pintos-Morell G, Aldámiz-Echevarría L; Spanish Working Group on Tyrosinemia type 1. Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome. <i>Pediatr Int</i> . 2011 Dec;53(6):985-9. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03427.x.
De Laet 2007	De Laet C., Terrones Munoz V., Carliel C., Goyens Ph. Relationship between phenylalaninemia and neuropsychological outcomes of NTBC-treated patients with tyrosinemia I. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 2007; SUPPL. 1: 23.
De Laet 2013	De Laet C., Terrones Munoz V., Jaeken J., i wsp. Neuropsychological outcome of NTBC-treated patients with tyrosinaemia type 1. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2011; 53: 962-964.
El-Karakasy 2011	El-Karakasy H., Fahmy M., El-Raziky M., et al. Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: Clinical study of 22 cases. <i>World J Pediatr</i> 2011; 7: 224-231.
Fernández-Lainez 2014	Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Monroy-Santoyo S, Guillén-López S, Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. <i>Ann Hepatol</i> . 2014 Mar-Apr;13(2):265-72.
Gissen 2003	Gissen P., Preece M.A., Willshaw H.A., McKiernan P.J. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2003; 26: 13-16.
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn</i> . 2015 Feb 27;125(1-2):18-26.
Hay 2011	Hay and all, red. Jackowska T. <i>Pediatrica Diagnostyka i leczenie</i> . Wyd. 1 Lublin: Wydawnictwo Czelej 2011; strona1029.
Holme 1995	Holme E., Lindstedt S., Lock E.A. Treatment of tyrosinemia type I with an enzyme inhibitor (NTBC). <i>Int Pediatr</i> 1995; 10: 41-43

Holme 1995	Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. <i>Curr Opin Pediatr.</i> 1995; 7: 726-32.
Holme 1998	Holme E., Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). <i>J Inherit Metab Dis</i> 1998; 21: 507-517.
Holme 2004	Holme E., van Spronsen F.J. Tyrosinemia type I. Publication of workshop results, Rimini 2004. (Materiały udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB).
IMS 2010	IMS Health. HE model of treatment of HT-1 with nitisinone. Version 3.3. April 2010 (materiał dostarczony przez Zamawiającego).
Joshi 2004	Joshi SN., Venugopalan P. Experience with NTBC therapy in hereditary tyrosinaemia type I: an alternative to liver transplantation. <i>Ann Trop Paediatr.</i> 2004; 24: 259-65.
Koelink 2006	Koelink C.J.L., van Hasselt P., van der Ploeg A., et al. Tyrosinemia type I treated by NTBC: How does AFP predict liver cancer? <i>Molec Genet and Metab</i> 2006; 89: 310-315.
Kubicka 2008	Kubicka K., Kawalec W., <i>Pediatrics.</i> Wyd.3 Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008: strona 182-183.
Larochelle 2012	Larochelle J, Alvarez F, Bussi�eres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J, Faucher F, Fenyves D, Goodyer P, Grenier A, Holme E, Laframboise R, Lambert M, Lindstedt S, Maranda B, Melan�on S, Merouani A, Mitchell J, Parizeault G, Pelletier L, Phan V, Rinaldo P, Scott CR, Scriver C, Mitchell GA. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. <i>Mol Genet Metab.</i> 2012 Sep;107(1-2):49-54. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.05.022. Epub 2012 Jul 13.
Levy 2008	Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, Bzowej N, Briggs AH. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. <i>Value Health.</i> 2008 May-Jun;11(3):527-38. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00297.x. Epub 2007 Dec 17.
Lindstedt 1992	Lindstedt S., Holme E., Lock E.A., i wsp. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. <i>Lancet</i> 1992; 340: 813-817.
Masurel-Paulet 2008	Masurel-Paulet A., Poggi-Bach J., Rolland M.-O., i wsp. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: Long-term outcome in French patients. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2008; 31: 81-87 (publikacja pe�notekstowa + supplement).
Masurel-Paulet 2008	Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D, Sarles J, de Baulny HO, Touati G. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2008 Feb;31(1):81-7. Epub 2008 Jan 25.
McKiernan 2006	McKiernan P.J. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. <i>Drugs.</i> 2006;66(6):743-50.
McKiernan 2010	McKiernan P.J., Preece M.A., Daly A., i wsp. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia type 1 diagnosed by selective neonatal screening in the nitisinone ERA. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> 2011; SUPPL. 1: E189. B.
Mortada 2013	Mortada H., Naglaa M.K., <i>Orphan Drugs: Research and Reviews</i> 2013, Dovepress.
NCBT	Badanie 2001 010 95 (protokół badania udostępniony przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; date on file).
Nowacka-Cieciura 2007	Nowacka-Cieciura Ewa, Durlik Magdalena. Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. <i>Med. Sci. Rev. Hepatol.</i> 2007: 7 s.9-17, bibliogr. 37 poz., sum.
Pismo MZ 2015	Pismo Z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia o sygnaturze PLD.46434.1122.2015.AP z dnia 11 marca 2015 roku.
Płonka 2006	Płonka J., Szczepanik B. Rozwój dziecka z tyrozynemi� typu I – postępowanie farmakologiczne i dietetyczne. <i>Lekarz.</i> 2006.7-8: 72-76.
Poltransplant. 2014	Poltransplant. Biuletyn Informacyjny 2014. Nr 1(22), maj 2014 roku. http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn_2014_web.pdf
Pronicka 2007	Kierownik Pronicka E. Grant MNiSW 1124/P01/2007/32. „Ocena wyników leczenia tyrozynemii typu 1 u dzieci z prób� określenia wysokości optymalnej dawki NTBC (Promotorski)”.
Raimann 2012	Raimann E, Cornejo V, Arias C, Cabello JF, Castro G, Fern�andez E, de la Parra A. Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC). <i>Rev Med Chil.</i> 2012 Feb;140(2):169-75. doi: 10.1590/S0034-98872012000200004. PMID: 22739945.

Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
Santra 2008	Santra S., Preece M.A., Hulton S.-A. McKiernan P.J. Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2008; 31: 399-402.
Sniderman 2006	Sinderman King L., Trahms C., Scott R., Tyrosinemia Type I, GeneReviews 2006 Jul 24 [Updated 2014 Jul 17], [Internet], Seattl (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.
Thiel 2013	Thiel C, Landgrebe K, Knubben E, Nadalin S, Ladurner R, Grasshoff C, Königsrainer A, Schenk M, Thiel K. Contributors to individual quality of life after liver transplantation. <i>Eur J Clin Invest.</i> 2013 Jan;43(1):11-9. doi: 10.1111/eci.12007. Epub 2012 Oct 18.
Thimm 2011	Thimm E., Richter-Werkle R., Kamp G., et al. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2011; 35: 263-268.
Van Spronsen 1994	Van Spronsen F.J., Thomasse Y., Smit G.P., i wsp. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. <i>Hepatology.</i> 1994; 20: 1187-1191.
Van Spronsen 1995	Van Spronsen F.J., Smit G.P.A., Wijburg F.A., i wsp. Tyrosinaemia type I: considerations of treatment strategy and experiences with risk assessment, diet and transplantation. <i>J Inherit Metab Dis</i> 1995; 18: 111-114.
Vondrácková 2010	Vondrácková A, Tesarová M, Magner M, Docekalová D, Chrastina P, Procházkova D, Zeman J, Honzík T. Klinické projevy a výsledky metabolických a molekulárně genetických analýz u jedenácti dětí s tyrosinemií typu I. <i>Cas Lek Cesk.</i> 2010;149(9):411-6.
Waga i nadwaga 2006	Estymator. Waga i nadwaga Polaków. Wrzesień 2006. http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf
Zarządzenia Prezesa NFZ nr 14/2015/DGL	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 r. zmieniający załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
Zarządzenia Prezesa NFZ nr 72/2014/DSOZ	Katalog świadczeń wysokospecjalistycznych. Załącznik nr 1w do zarządzenia Nr 72/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 listopada 2014 r.

1. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego - Produkt leczniczy Orfadin (nityzynon), podawany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1); [REDACTED]
[REDACTED] Kraków, kwiecień 2015
- Zał. 2. Analiza kliniczna, Przegląd systematyczny badań - Produkt leczniczy Orfadin (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1); [REDACTED]
[REDACTED]; Kraków, marzec 2015
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna - Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich; [REDACTED]
[REDACTED] Kraków, kwiecień 2015
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku - Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich; [REDACTED] Kraków, kwiecień 2015