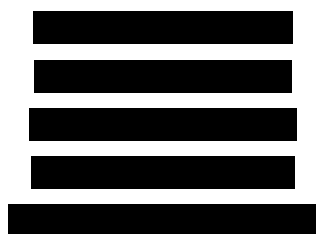




**PRODUKT LECZNICZY ORFADIN® (NITYZYNON), PODAWANY
RÓWNOCZEŚNIE Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE
TYROZYNY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z
POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII
TYPU I (HT-1)**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, kwiecień 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	██████████		████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
	██████████		████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
	██████████		████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
	██████████		████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Oddział w Polsce ul. Sienna 82 00-815 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	11
2. PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO	12
2.2. KLASYFIKACJA DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I	13
2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I	13
2.4. OBJAWY I ROZPOZNIANIE (DIAGNOSTYKA)	14
2.5. EPIDEMIOLOGIA DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I	20
2.6. TYROZYDEMIA TYPU I JAKO CHOROBA ULTRARZADKA	21
2.7. ROKOWANIE W TYROZYDEMII TYPU I	23
2.8. LECZENIE I POSTĘPOWANIE W TYROZYDEMII TYPU I	24
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. PRACTICE GUIDELINES)	27
3. ANALIZOWANA POPULACJA	29
4. WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA	30
5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE WE WNIOSKOWANYM WSKAZANIU (TECHNOLOGIE OPCJONALNE)	30
5.1. POTENCJALNE KOMPARATORY DLA PRODUKTU LECZNICZEGO ORFADIN® (NITYZYNON)	31
5.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW	32
6. EFEKTY ZDROWOTNE	33
7. ANALIZA REKOMENDACJI DOTYCZĄCYCH TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1)	35
7.1. OCENIANA TECHNOLOGIA MEDYCZNA (PRODUKT LECZNICZY ORFADIN®, NITYZYNON) ORAZ ANALOGICZNE TECHNOLOGIE MEDYCZNE W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚCISCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI ORAZ REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	35
7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	35
8. ASPEKTY KOSZTOWE FINANSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH	38
8.1. AKTUALNY SPOSÓB FINANSOWANIA NITYZYNONU (PRODUKT LECZNICZY ORFADIN®) ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH	38
8.2. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PRZEZNACZONE NA FINANSOWANIE OPIEKI PACJENTÓW WSKAZANYCH WE WNIOSKU	40
8.3. WNIOSKOWANY SPOSÓB FINANSOWANIA NITYZYNONU (PRODUKT LECZNICZY ORFADIN®) ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH	42
8.4. KOSZT JEDNOSTKOWY REALIZACJI WNIOSKOWANEGO SPOSOBU FINANSOWANIA	44
8.5. PODSUMOWANIE ASPEKTÓW KOSZTOWO-REFUNDACYJNYCH	47
9. BIBLIOGRAFIA	49
10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	52
11. ANEKS	53
11.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ORFADIN®	53

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
A	ang. <i>Adenosine</i> ; Adenozyzna
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTT	ang. <i>Activated partial thromboplastin time</i> ; Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
Arg	ang. <i>Arginine</i> ; Arginina
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
Asp (D)	ang. <i>Aspartic acid</i> ; Kwas asparaginowy
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska agencja oceny technologii medycznych
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza dostępna opieka wspomagająca
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CBC	ang. <i>Complete blood count</i> ; Pełna morfologia krwi
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CT	ang. <i>Computer tomography</i> ; Tomografia komputerowa
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
FAH	ang. <i>Fumarylacetoacetate hydrolase</i> ; Hydrolaza fumaryloacetoocetanu
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G	ang. <i>Guanine</i> ; Guanina
g	Gram
GC-MS	ang. <i>Gas chromatography – mass spectrometry</i> ; Chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią masową
Gly (G)	ang. <i>Glicine</i> ; Glicyna
GGTP	ang. <i>Gamma-glutamyl transpeptidase</i> ; Gamma-glutamylotranspeptydaza
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
His (H)	ang. <i>Histidine</i> ; Histydyna
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
HT-1	ang. <i>Hereditated Tyrosynemia Type 1</i> ; Dziedziczna tyrozynemia typu I
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Wydajności w Opiece Zdrowotnej
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
kg	Kilogram
Leu (L)	ang. <i>Leucine</i> ; Leucyna
μmol	Mikromol

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon), podawany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typ I (HT-1). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
mg	Miligram
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut dla Zdrowia i Jakości Klinicznej
NORD	ang. <i>The National Organisation for Rare Disorders</i> ; Narodowa Organizacja do Spraw Chorób Rzadkich
NTBC	Nityzynon, 2-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych, działający w Australii
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, efekty (wyniki) zdrowotne
Pro (P)	ang. <i>Proline</i> ; Prolina
PT-AM	niem. <i>Phenylalanin, Tyrosin Freie Aminosäuren-Mischung</i> ; <i>Mieszanka aminokwasowa bez fenyloalaniny i tyrozyny</i>
Gln (Q)	ang. <i>Glutamine</i> ; Glutamina
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada Oceny Technologii w Opiece Zdrowotnej
Ser (S)	ang. <i>Serine</i> ; Seryna
SMC	ang. <i>The Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Konsorcjum ds. Leków
T	ang. <i>Tymine</i> ; Tymina
Trp (W)	ang. <i>Tryptophan</i> ; Tryptofan
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
Val (V)	ang. <i>Valine</i> ; Walina

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [51]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy problemu decyzyjnego jest określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon), podawanego równocześnie z zastosowaniem diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) przedstawia się następująco:

- (P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będą stanowili pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [26];
- (I) wnioskowaną technologią jest zastosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z zastosowaniem diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę w ww. wskazaniu;
- (C) ze względu na brak innych alternatywnych technologii opcjonalnych stosowanych w analizowanym wskazaniu, zostanie przeprowadzone porównanie technologii wnioskowanej z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla ocenianego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [51]); na etapie Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet uwzględniony zostanie również komparator, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej w wyniku realizacji proponowanego programu lekowego dla nityzynonu (uwzględniony zostanie nityzynon sprawdzany w trybie importu docelowego)
- (O) do efektów zdrowotnych (istotnych klinicznie) uwzględnionych w niniejszej analizie należą: skuteczność kliniczna mierzona prawdopodobieństwem wystąpienia: przeżycia przez określony czas po przyjęciu leku, przeżycia bez przeszczepu wątroby, przeżycia bez

niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby; ryzykiem wystąpienia: nowotworu wątrobowo-komórkowego, kryzysu porfiryicznego, hospitalizacji związanej z ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozynemii typu I (ogółem), hospitalizacji wywołanej wystąpieniem kryzysu neurologicznego oraz profil bezpieczeństwa ocenianego leczenia, mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych, działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, zgonu, przeszczepu wątroby.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Tyrozynemia typu I jest wrodzoną chorobą metaboliczną o podłożu genetycznym (dziedziczona jest autosomalnie recesywnie). Objawy tyrozynemii typu I wywołane są niedoborem hydrolazy fumaryloacetoocjanu (ang. *Fumaryl Acetoacetate Hydrolase*, FAH, *E.C.3.7.1.2*). Enzym ten katalizuje ostatni etap metabolizmu tyrozyny [1], [2], [3], [5], [6], [9], [10], [11], [12]. Konsekwencją niedoboru hydrolazy fumaryloacetoocjanu jest gromadzenie się zbędnych substratów tej przemiany - maleiloacetoocjanu i fumaryloacetoocjanu. Organizm chcąc wyeliminować niepotrzebne substancje, przekształca je w bursztynyloacetoocjan i bursztynyloocjan, które z kolei cechują się wysoką toksycznością dla wątroby i nerek. Dodatkowo bursztynyloaceton, będący inhibitorem dehydratazy kwasu aminolewulinowego, prowadzi do zaburzeń w metabolizmie porfiryń. Blokując przemianę kwasu 5-aminolewulinowego w porfobilinogen, może być odpowiedzialny za obserwowaną w tym schorzeniu polineuropatię przypominającą ostry napad porfirii [1], [2], [3], [9], [10], [11], [12].

Objawy ostrej postaci tyrozynemii typu I występują u dzieci już około 2.-4. miesiąca życia. Obserwuje się: zahamowanie rozwoju, drażliwość, wymioty, w niektórych przypadkach dodatkowo biegunkę, często z krwawymi stolcami,

tubulopatię, hipoglikemię, gorączkę, a także specyficzny zapach przypominający kapustę. Charakterystyczna jest niewydolność wątroby z narastającymi zaburzeniami krzepnięcia, żółtaczką, wodobrzuszem i obrzękami doprowadzającymi do śmierci w 6.-8. miesiącu życia [1], [10]. Objawy tyrozydemii w postaci przewlekłej pojawiają się później - zwykle po ukończeniu 6. miesiący i dominuje w nich zahamowanie rozwoju w wyniku postępującej marskości wątroby oraz „kryzy wątrobowe” charakteryzujące się nagłym powiększeniem wątroby z koagulopatią [1], [10]. Objawy tyrozydemii typu I w postaci podostrej pojawiają się między 6. a 12. miesiącem życia, są nieco mniej nasilone i przebiegają jako postępujące uszkodzenie wątroby. W wielu przypadkach na podłożu przebudowy marskiej wątroby rozwija się rak wątrobowo-komórkowy. Często dochodzi także do uszkodzenia nerek z objawami zespołu Fanconi-de Toni-Debre i krzywicą witamino-D-oporną. W tej postaci może dochodzić także do kryz neurologicznych przypominających ostrą porfirię z objawami polineuropatii, parestezjami, porażeniem nerwów czaszkowych lub rdzeniowych, silnymi bólami kończyn, wymiotami i objawami niedrożności porażennej jelit [1].

Dwuletni wskaźnik przeżycia u nieleczonych pacjentów z tyrozydemią typu I, zdiagnozowaną przed ukończeniem 2. miesiąca życia wynosi 29%. U pacjentów zdiagnozowanych pomiędzy 2. a 6. miesiącem życia wynosi on 74%, a u dzieci, u których chorobę wykryto 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% [3].

Tyrozydemie typu I można z całą pewnością zaklasyfikować do grona chorób ultraradkich [29]. Częstość występowania schorzenia w ogólnej populacji szacuje się na około 1:100 000 urodzeń [2], [5] (w niektórych źródłach podaje się 1:100 000 - 1:200 000 [1], [3], [10] lub 1:100 000 - 1:120 000 [3]). Obecnie w Polsce na dziedziczną tyrozydemie typu I choruje 14 osób wymagających stosowania nityzynonu (stan na 2015 rok).

Leczenie tyrozydemii typu I obejmuje podawanie nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®), który jest inhibitorem dioksygenazy kwasu

hydroksyfenylopirogonianowego, co redukuje akumulację toksycznych produktów przemiany materii związaną z chorobą. Nityzynon podnosi stężenie tyrozyny we krwi i w efekcie musi być stosowany w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie aminokwasów tyrozyny i fenyloalaniny. Podawanie nityzynonu w połączeniu z odpowiednią dietą powinno być rozpoczęte natychmiast po potwierdzeniu diagnozy tyrozydemii typu I [1], [2], [3], [5], [8], [9], [10], [11], [12], [14], [15], [16]. **Nityzynon ma status leku sierocego [39] i oznaczony jest jako substancja do leczenia chorób rzadkich (ultraradkich).**

Dzieci ze zdiagnozowaną tyrozydemią typu I leczone nityzynonem powinny być także poddane diecie niskobiałkowej z ograniczoną zawartością fenyloalaniny i tyrozyny. W przypadku niektórych pacjentów udaje się uzyskać zadowalające efekty terapeutyczne jedynie poprzez zastosowanie odpowiedniej diety. Należy jednak pamiętać, że **stosowanie zalecanej diety nie wyklucza progresji choroby w kierunku marskości wątroby, niewydolności wątroby lub nowotworu wątroby**. Pacjenci dotknięci tą chorobą muszą ściśle stosować się do zaleceń dietetycznych z użyciem specjalnych mieszanek żywieniowych przez całe swoje życie [2], [3], [11], [14].

Przeszczep wątroby nie jest obecnie zalecaną strategią leczenia pacjentów chorych na tyrozydemie typu I i jest niezbędny tylko u pacjentów, u których rozwinęła się schyłkowa forma niewydolności tego organu, lub którzy nie odpowiadają na terapię nityzynonem lub zdiagnozowano u nich nowotwór wątroby [3], [8], [10], [14].

W związku brakiem możliwości wskazania innej alternatywnej farmakoterapii mogącej posłużyć za komparator dla analizowanej technologii medycznej (podawanie nityzynonu wraz z najlepszą dostępną opieką wspomagającą obejmującą zastosowanie diety niskobiałkowej ubogiej w fenyloalaninę i tyrozyne), **wnioskowana technologia zostanie porównana z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla ocenianego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (który w tym przypadku będzie rozumiany jako zastosowanie najlepszej dostępnej opieki wspomagającej – ang. *Best Supportive Care*, BSC – tj. podanie diety**

ograniczającej spożycie fenyloalaniny i tyrozyny).

Wybór ten wydaje się zasadny ze względu na brak innych alternatywnych metod farmakoterapii oraz jest zgodny z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [51].

Ponieważ w praktyce klinicznej wnioskowana technologia stosowana w ramach programu lekowego będzie zastępowała tą samą technologię stosowaną w procedurze importu docelowego na etapie Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet uwzględniono stosowanie produktu leczniczego Orfadin® w ramach procedury importu docelowego.

Na podstawie polskich (zalecenia kliniczne i opis przypadku) [1] i światowych wytycznych praktyki klinicznej [8] dotyczących leczenia pacjentów chorych na tyrozynemii typu I stwierdzono, że podanie nityzynonu wraz z odpowiednią niskobiałkową dietą ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny jest aktualnie obowiązującym standardem postępowania w tyrozynemii typu I.

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes AOTMiT nie wydali do tej pory (stan na: 10.03.2015 rok) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) [49].

Francuska agencja HAS rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) na liście leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach oraz innych instytucjach zdrowia publicznego we wskazaniach i dawkowaniu zgodnymi z dokumentem zatwierdzającym dopuszczenie do obrotu [44] (stan na: 13.02.2015 rok).

Obecnie (kwiecień 2015 rok) nityzynon w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I jest refundowany w Polsce na zasadach określonych w art. 39 ustawy o refundacji leków [53] (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn.zm.) – importu docelowego, podlega refundacji tylko na indywidualny wniosek i w przypadku pozytywnego rozpatrzenia przez Ministerstwo Zdrowia wyżej wymienionego wniosku jest wydawany po wniesieniu opłaty ryczałtowej 3,20 PLN [53]. Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. (uzyskano dostęp do informacji dotyczących wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce; szczegółowe wyniki przedstawiono na etapie analizy ekonomicznej) w chwili obecnej w Polsce nityzynon stosowany jest przez 14 pacjentów z chorych na tyrozynemii typu I [64]. Uzyskane informacje zostały potwierdzone przez dane z Ministerstwa Zdrowia [7].

[REDACTED]

Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie wszystkich świadczeń wśród 14 pacjentów z dziedziczną tyrozynemii typu 1 poddawanych terapii z wykorzystaniem nityzynonu (koszt nityzynonu, specjalnych środków przeznaczenia żywieniowego oraz koszt świadczeń szpitalnych grupy K28) określono na poziomie:

[REDACTED]

Przy uwzględnieniu cen leków nityzynonu sprowadzanych w trybie importu docelowego uzyskanych od Zmawiającego oraz kursu euro z grudnia 2014 roku, [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

uwzględnia marży detalicznej, a marża hurtowa zostaje zmniejszona; podmiot odpowiedzialny sugeruje do Wykazu niższą cenę poszczególnych leków niż obecnie).

Na podstawie przedstawionych danych stwierdzono, że wprowadzenie programu lekowego "Leczenie dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1)" pozwoli zmniejszyć wydatki na farmakoterapię pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I (nityzynon) z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta w odniesieniu do aktualnego sposobu finansowania opartego na imporcie docelowym leku na indywidualne wnioski każdego pacjenta - koszt jednostkowy nityzynonu po wprowadzeniu programu lekowego "Leczenie dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) nityzynonem" będzie niższy niż z uwzględnieniem aktualnych zasad finansowania leku zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta (pacjent nie ponosi kosztów farmakoterapii w ramach programu lekowego, limit finansowania nie

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Celem analizy niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon), podawanego w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Celem opracowania jest również określenie zakresu analizy oceny technologii medycznych, dotyczących stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon), równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do obowiązujących obecnie standardów w terapii dziedzicznej tyrozynemii typ I (HT-1) oraz uzasadnienie wyboru najbardziej odpowiednich komparatorów (technologii opcjonalnych) do porównania klinicznego i farmakoekonomicznego, a także określenia strategii refundacyjnej w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin®.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

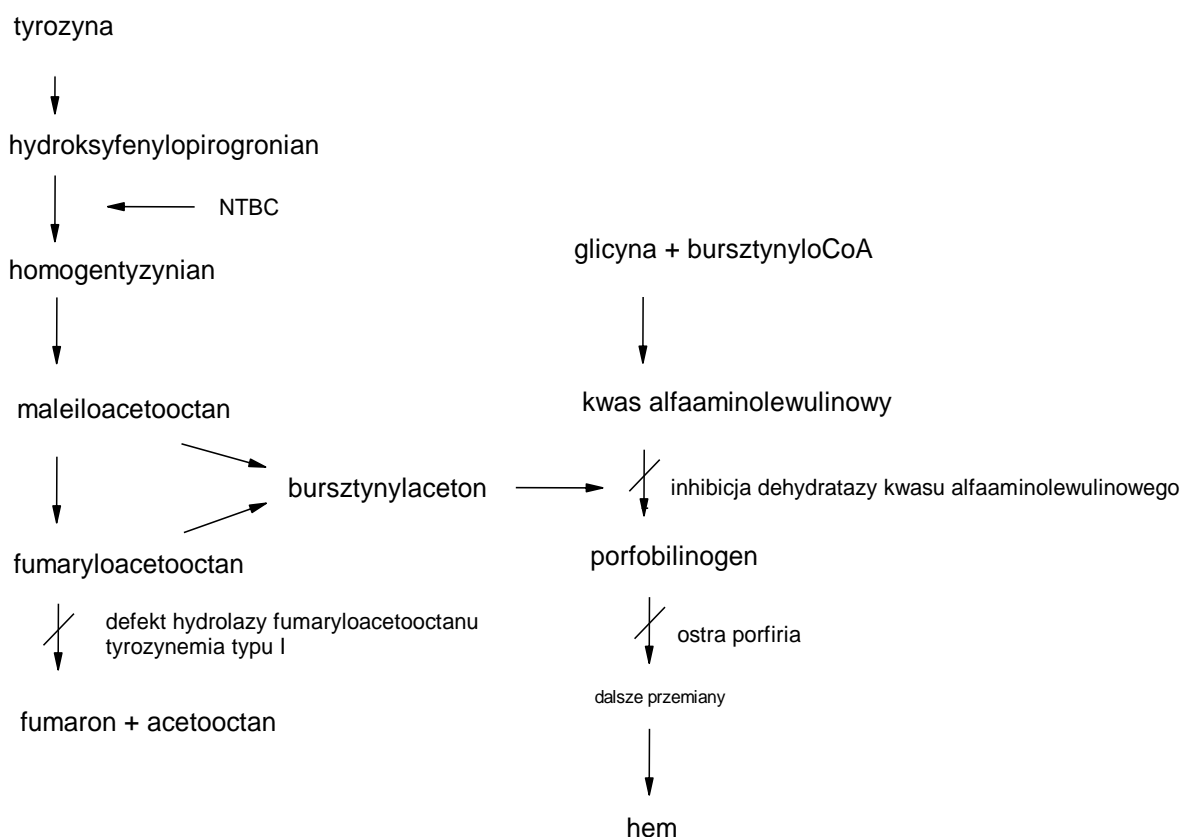
- opis problemu zdrowotnego; m.in.: rozpoznanie i objawy, dane epidemiologiczne oraz metody leczenia dziedzicznej tyrozynemii typu I;
- przedstawienie odnalezionych, aktualnych standardów postępowania klinicznego (ang. *practice guidelines*) w analizowanym wskazaniu w Polsce i na świecie;
- przedstawienie analizowanego produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt leczniczy, w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- przedstawienie efektów zdrowotnych, rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących technologii stosowanych w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1);
- przedstawienie rekomendacji wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania nityzynonu oraz interwencji alternatywnych (technologii opcjonalnych wybranych na komparatory) w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1);
- przedstawienie kosztów, związanych z zastosowaniem analizowanego preparatu lub komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Orfadin® stosowanego w ww. wskazaniu.

2. PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

Tyrozynemia typu I jest wrodzoną chorobą metaboliczną o podłożu genetycznym (dziedziczona jest autosomalnie recesywnie). Objawy tyrozynemii typu I wywołane są niedoborem hydrolazy fumaryloacetoocjanu (ang. *Fumaryl Acetoacetate Hydrolase*, FAH, *E.C.3.7.1.2*). Enzym ten katalizuje ostatni etap metabolizmu tyrozyny (Rysunek 1.) [1], [2], [3], [5], [6], [9], [10], [11], [12]. Konsekwencją niedoboru hydrolazy fumaryloacetoocjanu jest gromadzenie się zbędnych substratów tej przemiany - maleiloacetoocjanu i fumaryloacetoocjanu. Organizm chcąc wyeliminować niepotrzebne substancje, przekształca je w bursztynyloacetoocjan i bursztynyloocjan, które z kolei cechują się wysoką toksycznością dla wątroby i nerek. Dodatkowo bursztynyloaceton, będący inhibitorem dehydratazy kwasu alfaaminolewulinowego, prowadzi do zaburzeń w metabolizmie porfiryń. Blokując przemianę kwasu 5-aminolewulinowego w porfobilinogen, może być odpowiedzialny za obserwowaną w tym schorzeniu polineuropatię przypominającą ostry napad porfirii [1], [2], [3], [9], [10], [11], [12].

Rysunek 1. Szlak metaboliczny tyrozyny i jego zaburzenia w tyrozynemii typu I [1], [12].



NTBC - (nityznon, 2-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione).

2.2. KLASYFIKACJA DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I

Dziedziczną tyrozydemię typu I można zakwalifikować do jednej z trzech postaci, zależnie od: momentu pojawienia się pierwszych objawów, ich typu oraz stopnia nasilenia. Wyróżniamy tyrozydemię typu I w postaci:

- ostrej;
- podostrej;
- przewlekłej [1].

W **postaci ostrej** objawy pojawiają się w pierwszych miesiącach życia (2.-4. miesiąc życia). Obserwuje się zahamowanie rozwoju, drażliwość, wymioty, w niektórych przypadkach dodatkowo biegunkę [9], często z krwawymi stolcami, tubulopatię, hipoglikemię, gorączkę a także specyficzny zapach przypominający kapustę [9], [10]. Obserwuje się również objawy niewydolności wątroby [9], [10] z narastającymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, żółtaczką, wodobrzuszem i obrzękami doprowadzającymi do śmierci w 6.-8. miesiącu życia [1], [10].

W **postaci podostrej**, pojawiającej się między 6. a 12. miesiącem życia, objawy są nieco mniej nasilone i przebiegają jako postępujące uszkodzenie wątroby i/lub pełnoobjawowy zespół Franconiego z hiperfosfatemią i krzywicą [1], [10].

W **postaci przewlekłej** objawy pojawiają się w pierwszych latach życia (zwykle po ukończeniu 6 miesięcy). Dominuje w nich zahamowanie rozwoju w wyniku postępującej marskości wątroby [9]. Mogą się również pojawić „kryzy wątrobowe” charakteryzujące się nagłym powiększeniem wątroby z koagulopatią [1], [9], [10].

W wielu przypadkach na podłożu przebudowy marskiej wątroby rozwija się rak (łac. *carcinoma hepatocellulare*). Często dochodzi także do uszkodzenia nerek z objawami zespołu Fanconi-de Toni-Debre i krzywicą witamino-D-oporną. W tej postaci może dochodzić także do kryz neurologicznych przypominających ostrą porfirię z objawami polineuropatii, parestezjami, porażeniem nerwów czaszkowych lub rdzeniowych, silnymi bólami kończyn, wymiotami i objawami niedrożności porażennej jelit [1].

2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I

Etiologia

Bezpośrednią i jedyną opisaną dotychczas przyczyną tyrozydemii typu I jest niedobór hydrolazy fumaryloacetooctanu spowodowany mutacją genu *FAH* kodującego ten enzym [1], [2], [3], [10], [11],

[12], [13], zlokalizowanego na chromosomie 15q23-q25 [2], [3]. Dotychczas opisano 48 mutacji tego genu, które prowadzą do zmian strukturalnych podjednostki katalitycznej enzymu [3], [9].

Czynniki ryzyka

Najczęściej występującymi mutacjami genu *FAH* są: c.1062+5G>A (IVS12+5 G>A), c.554-1G>T (IVS6-1 G>T), c.607-6T>G (IVS7-6 T>G) oraz p.Pro261Leu (P261L) - stanowiące około 60% wszystkich mutacji w ogólnej populacji pacjentów z tyrozydemią typu I w Stanach Zjednoczonych [3]. Pewne typy mutacji genu *FAH* występują istotnie częściej u pacjentów o danym pochodzeniu geograficznym lub etnicznym, np.:

- mutacja c.1062+5G>A (IVS12+5 G>A) jest odpowiedzialna za wystąpienie 87,9% przypadków tyrozydemii typu I w populacji kanadyjskiej pochodzenia francuskiego (zamieszkującej region Saguenay-Lac-St-Jean w prowincji północny Quebec), co prawdopodobnie ma związek z "efektem założyciela" [3], [9];
- mutacja W262X występuje u rdzennych Finów [9] (W262S [2]);
- mutacja Q64H u rdzennych Pakistańczyków [9];
- mutacja D233V u chorych pochodzenia tureckiego [9];
- IVS6nt-1 występuje u pacjentów pochodzących z okolic basenu Morza Śródziemnego [2], [9];
- IVS12+5(g-a) obserwowana jest u chorych pochodzących z północno-wschodniej Europy (Norwegia) [2], [9];
- mutacja p.Pro261Leu (P261L) odpowiada za 100% wystąpień tyrozydemii typu I w populacji Żydów Ashkenazi [3], (P251L [2]).

2.4. OBJAWY I ROZPOZNANIE (DIAGNOSTYKA)

2.4.1. OBJAWY TYROZYDEMII TYPU I

Objawy tyrozydemii typu I są niespecyficzne, o różnym nasileniu. Mogą pojawić się w różnym wieku dziecka w formie zależnej od postaci choroby. Objawy charakterystyczne dla ostrej, podostrej i przewlekłej tyrozydemii typu I opisano szczegółowo w rozdziale 2.2.

Nieleczona tyrozydemia typu I z reguły ujawnia się u niemowląt poważnymi zaburzeniami pracy wątroby lub później w czasie pierwszego roku życia dysfunkcją wątroby, znaczącym upośledzeniem pracy nerek, nieprawidłowym wzrostem oraz krzywicą. Zaburzenia rozwoju fizycznego są skutkiem przewlekłej choroby związanej z nieprawidłowym przyswajaniem składników odżywczych, niewydolności wątroby i/lub przewlekłej choroby nerek. W przypadku dzieci nieleczonych zgon zwykle następuje przed ukończeniem 10. roku życia z powodu niewydolności wątroby, zaburzeń neurologicznych lub raka wątrobowo-komórkowego [3], [9], [19].

U dzieci nieleczonych, u których tyrozynemię typu I zdiagnozowano przed ukończeniem 6. miesiąca życia zwykle obserwuje się ostrą niewydolność wątroby zapoczątkowaną utratą zdolności syntezy czynników krzepnięcia krwi. Czas protrombinowy oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji są znacznie wydłużone i nie powracają do normy po suplementacji witaminą K; poziom czynników II, VII, IX XI i XII są obniżone, poziom czynnika V i VIII pozostają w normie. Często obserwuje się koagulopatię, hypoalbuminemię, hipocholesterolemię oraz niedobór witaminy D. Paradoksalnie poziom transaminaz w osoczu krwi może być tylko umiarkowanie podwyższony; stężenie bilirubiny w osoczu krwi może być normalne lub nieznacznie podwyższone, w przeciwieństwie do większości innych poważnych schorzeń wątroby, w których znaczne podwyższenie poziomu transaminaz i bilirubiny występuje równocześnie z wydłużeniem czasu protrombinowego oraz czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji [2], [3], [10]. Za powyższe różnice może odpowiadać odporność komórek chorej wątroby na śmierć komórkową [2], [3].

Przedstawiona powyżej wczesna faza może pogłębić się w kierunku niewydolności wątroby z wodobrzuszem, żółtaczką lub krwawieniem z przewodu pokarmowego. U dzieci można zaobserwować charakterystyczny zapach „gotowanej kapusty” lub „zgniłych grzybów” [2], [3]. Zdarza się, że dzieci cierpią z powodu uporczywej hipoglikemii lub hiperinsulinizmu lub może się u nich rozwinąć niewielki stopień acydozy. U dzieci nieleczonych zgon z powodu niewydolności wątroby może nastąpić w przeciągu tygodni lub miesięcy od zaobserwowania pierwszych objawów [3].

W bardziej przewlekłych formach nieleczonej tyrozynemii typu I, w których pierwsze objawy występują po ukończeniu 6 miesiąca życia, najczęściej obserwowane są zaburzenia ze strony kanalików nerkowych [2]. Mogą one obejmować: zespół nerkowy typu Fanconi’ego, obecność aminokwasów w moczu, utratę fosforanów oraz w wielu przypadkach tubularną acydozę nerkową. Postępująca nerkowa utrata fosforanów jest uważana za jedną z przyczyn krzywicy w tym schorzeniu, gdyż stężenie wapnia we krwi jest zazwyczaj w normie [2], [3].

Dzieci nielezione, chore na tyrozynemię typu I mogą cierpieć z powodu nawracających kryz neurologicznych, podobnych do tych obserwowanych u starszych pacjentów z ostrym, przejściowym napadem porfirii. Wspomniane kryzy obejmują zmiany w stanie umysłowym, bóle brzucha, neuropatię obwodową, i/lub niewydolność oddechową wymagającą mechanicznej wentylacji. Kryzy mogą trwać od jednego do siedmiu dni. Powtarzające się kryzy neurologiczne często pozostają nierozpoznane. Szacuje się, że około 42% nielezionej populacji dzieci francuskich Kanadyjczyków z tyrozynemią typu I doświadczyła takich epizodów. Ponadto, około 10% zgonów u nieleczonych pacjentów nastąpiło w czasie trwania kryzy neurologicznej [2], [3].

U dzieci z tyrozyნიemią typu I, które nie są leczone nityzynomem oraz dieta niskotyrozynowa oraz które pozostaną przy życiu pomimo ostrej napaści niewydolności wątroby istnieje wysokie ryzyko rozwoju raka wątrobowo-komórkowego prowadzącego ostatecznie do zgonu [3].

2.4.2. DIAGNOSTYKA (ROZPOZNANIE) TYROZYNIEMII TYPU I

2.4.2.1. INFORMACJE OGÓLNE

Podstawą rozpoznania tyrozyნიemii jest obraz kliniczny i ocena stężenia tyrozyny i jej metabolitów w surowicy oraz obecność bursztynyloacetonu w moczu [10], [11] z zastosowaniem metody chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią masową (ang. *Gas chromatography – mass spectrometry*, GC-MS) [1], [3], [9]. W diagnostyce prenatalnej oznacza się obecność bursztynyloacetonu w płynie owodniowym oraz aktywność hydrolazy fumaryloacetoctanu w amniocytach lub komórkach kosmówki. Przeprowadza się również badanie genetyczne rodzin obarczonych tą chorobą [1], [3], [10].

Diagnoza tyrozyნიemii typu I musi być potwierdzona na podstawie parametrów biochemicznych przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Parametry biochemiczne potwierdzające diagnozę tyrozyნიemii typu I.

Parametr	Uwagi
Podwyższone stężenie bursztynyloacetonu w krwi i obecność w moczu [3]	Obecność bursztynyloacetonu w moczu u dzieci z niewydolnością wątroby lub poważną chorobą nerek jest patognomoniczne dla tyrozyნიemii typu I.
Podwyższone stężenie tyrozyny, metioniny i fenyloalaniny w osoczu krwi [3], [10]	Stężenie tyrozyny może być prawidłowe nawet u chorych dzieci w przypadku badania krwi rdzeniowej oraz w okresie noworodkowym. Podwyższone stężenie tyrozyny w osoczu może być także niespecyficznym wskaźnikiem uszkodzenia lub niedojrzałości wątroby, np. u dzieci karmionych wysokobiałkowymi mieszankami, w tym nierozcieńczonym mlekiem kozim.
Podwyższony poziom metabolitów tyrozyny w moczu [3], [10]	W teście na kwasy organiczne w moczu wykrywalne są: <i>p</i> -hydroksyfenylopirogonian, <i>p</i> -hydroksyfenylomleczan i <i>p</i> -hydroksyfenyloaceton
Podwyższony poziom kwasu aminolewulinowego w moczu [3]	Jest to spowodowane inhibicją enzymu dehydrogenazy kwasu aminolewulinowego przez bursztynyloaceton w wątrobie i czerwonych krwinkach krwi obwodowej.

W badaniach laboratoryjnych obserwowane są: wzrost enzymów wątrobowych, biochemiczne cechy cholestazy, przedłużenie czasu protrombinowego a także wzrost α -fetoproteiny (około 160 000 ng/ml [2]) [11]. Biopsja wątroby może wykazać marskość drobnoguzkową, objawy cholestazy, kumulację żelaza i stłuszczenie [3].

Zaburzenia związane z uszkodzeniem proksymalnych cewek nerkowych prowadzą do glikozurii, aminoacidurii, kwasicy cewkowej oraz zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. W badaniach USG

stwierdza się powiększenie wątroby i nerek, wzrost ich echogeniczności, a także objawy nefrokalcynozy. Opisywane jest również współistnienie cukrzycy z kardiomiopatią u dzieci chorych na tyrozynemię [3].

W tabeli poniżej opisano możliwe zmiany w funkcjonowaniu wątroby związane z występowaniem tyrozynemii typu I.

Tabela 2. Zmiany w funkcjonowaniu wątroby związane z tyrozynemią typu I [2], [3].

Parametr	Uwagi
Znacznie podwyższony poziom alfa-fetoproteiny w osoczu (średnio 160 000 ng/mL) [2]. Norma wynosi <1 000 ng/mL dla dzieci w wieku 1-3 miesiące oraz <12 ng/mL dla dzieci w wieku 3 miesięcy do 18 lat.	<ul style="list-style-type: none">• Zmiany w stężeniu alfa-fetoproteiny w osoczu oraz czasie protrombinowym i APTT są bardziej dotkliwe w przebiegu tyrozynemii typu I niż w przypadku innych, niespecyficznych chorób wątroby i często są pierwszymi objawami tyrozynemii typu I.• Poziom transaminaz i bilirubiny w tyrozynemii typu I może być nieznacznie podwyższony lub pozostawać w normie.• Normalne stężenie alfa-fetoproteiny w osoczu oraz brak zmian czasu protrombinowego oraz APTT u pacjenta z objawami niewydolności wątroby zwykle świadczą o innej niż tyrozynemia przyczynie niewydolności.
Wydłużony czas protrombinowy i APTT (ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji)	

Kolejnym badaniem diagnostycznym pomocnym w wykrywaniu tyrozynemii typu I jest aktywność enzymu hydrolazy fumaryloacetoocjanu (FAH) [3], [10], [11]. Aktywność tego enzymu może być zbadana w fibroblastach skóry, jednak takie badanie nie jest ogólnie dostępne. U pacjentów cierpiących na tyrozynemię typu I stwierdza się bardzo niską lub w ogóle niewykrywalną aktywność hydrolazy fumaryloacetoocjanu (wartości referencyjne różnią się pomiędzy laboratoriami) [3], [10]. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż homozygotyczność allelu pseudoefektywnego (p.Arg341Trp) lub złożona heterozygotyczność pseudoefektywnego i patologicznego allelu skutkuje niską aktywnością enzymu hydrolazy fumaryloacetoocjanu, lecz nie powoduje klinicznych objawów choroby ani podwyższonego poziomu tyrozyny w osoczu krwi, co może prowadzić do błędnego wnioskowania na podstawie tego testu diagnostycznego. Obecnie protokół ten nie jest rutynowo stosowany w celu potwierdzenia diagnozy tyrozynemii typu I [3].

2.4.2.2. BADANIA PRZESIEWOWE NOWORODKÓW

Badania przesiewowe noworodków pod kątem zdiagnozowania tyrozynemii rozpoczyna się od zbadania stężenia tyrozyny i metioniny we krwi. Podwyższony poziom tych aminokwasów we krwi sugeruje schorzenie wątroby; możliwość wystąpienia tyrozynemii typu I powinna być następnie oceniona na podstawie stężenia bursztyniloacetonu w moczu lub osoczu krwi pacjenta [3].

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż u dzieci chorych na tyrozynemię typu I stężenie tyrozyny i metioniny we krwi może mieścić się w granicach normy lub być tylko nieznacznie podwyższone w czasie pierwszego

badania próbki krwi noworodka. Ponadto, podwyższony poziom tyrozyny we krwi w czasie badań przesiewowych niemowląt może być wynikiem przejściowej tyrozydemii noworodkowej, tyrozydemii typu II lub III lub innej choroby wątroby. Podwyższony poziom metioniny może natomiast świadczyć o: dysfunkcji wątroby, defektów w metabolizmie metioniny lub homocystinurii [3].

Bardziej specyficznymi markerami tyrozydemii typu I są:

- obecność bursztynyloacetonu mierzona bezpośrednio z kropli krwi noworodka za pomocą tandemowej spektroskopii masowej (jest to obecnie podstawowy test diagnostyczny w laboratoriach zajmujących się badaniami przesiewowymi noworodków) [3], [9], [17];
- aktywność enzymu dehydratazy kwasu delta-aminolewulinowego jest mierzona w ramach badań przesiewowych noworodków w prowincji Quebec w Kanadzie; poziom bursztynyloacetonu jest następnie mierzony w moczu u dzieci z widocznym niedoborem dehydratazy kwasu delta-aminolewulinowego [3].

2.4.2.3. BADANIA GENETYCZNE

Jedynym znanym defektem genetycznym odpowiadającym za wystąpienie tyrozydemii typu I jest mutacja genu *FAH*, kodującego hydrolazę fumaryloacetoctanu. W celu potwierdzenia diagnozy dziedzicznej tyrozydemii typu I można wykonać następujące badania genetyczne [3]:

- ukierunkowana analiza mutacji (ang. *Targeted mutation analysis*): c.1062+5G>A (IVS12+5 G>A), c.554-1G>T (IVS6-1 G>T), c.607-6T>G (IVS7-6 T>G), p.Pro261Leu (P261L) - poszukuje się specyficznych mutacji genu *FAH* najczęściej obserwowanych u pacjentów chorych na tyrozydemię typu I [3], [20], [21];
- analiza sekwencji, sekwencjonowanie genu (ang. *sequence analysis*) - jeśli testy biochemiczne potwierdzają diagnozę tyrozydemii 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 [3];
- analiza delecji/duplikacji (ang. *deletion/duplication analysis*) - w literaturze opisano przypadki dużej delecji genu *FAH* będącej przyczyną tyrozydemii typu I [3], [25].

2.4.2.4. DIAGNOSTYKA TYROZYDEMII TYPU I - SCHEMAT POSTĘPOWANIA

W celu potwierdzenia/wykrycia tyrozydemii typu I u pacjenta należy (schemat postępowania zaproponowany na podstawie [3]):

- zbadać stężenie alfa-fetoproteiny, oraz czas protrombinowy i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APPT) oraz funkcjonowanie enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, GGTP);

- w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości powyższych wartości należy zrobić test na obecność kwasów organicznych w moczu w celu ewentualnego wykrycia metabolitów tyrozyny oraz bursztynyloaceton;
- przeprowadzić molekularne badania genetyczne w celu potwierdzenia diagnozy u pacjentów, u których wyniki badań biochemicznych wskazują na tyrozydemie typu I; badania genetyczne należy rozpocząć od ukierunkowanej analizy mutacji;
- jeśli powyższą metodą nie wykryto żadnego lub tylko jeden nieprawidłowy allel, można przeprowadzić sekwencjonowanie genu *FAH* w celu identyfikacji rzadkich mutacji odpowiedzialnych za rozwój choroby. Można także rozważyć analizę duplikacji/delecji w obrębie genu *FAH*.

Badanie nosicielstwa genetycznego u członków rodziny narażonych na wystąpienie choroby wymaga wcześniejszej identyfikacji mutacji związanych z tyrozydemie 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 tyrozydemie typu I [3].

Diagnostyka prenatalna oraz diagnostyka preimplantacyjna może być wykonana w przypadku ciąży podwyższonego ryzyka po wcześniejszej identyfikacji mutacji genu *FAH* powodujących chorobę w danej rodzinie [3], [10].

2.4.2.5. DIAGNOZA RÓŻNICOWA

Dzieci, u których stwierdzono którąkolwiek z poniższych nieprawidłowości powinny zostać przebadane pod kątem tyrozydemii typu I.

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa tyrozydemii typu I na podstawie obserwowanych objawów [3], [14].

Obserwacja	Diagnoza różnicowa
Hipertyrozydemia	<ul style="list-style-type: none"> • dieta wysokobiałkowa, • tyrozydemia typu II [14], • tyrozydemia typu III [14], • inne schorzenie wątroby;
Hipermetioinemia	<ul style="list-style-type: none"> • homocystinuria, • zaburzenia metabolizmu metioniny, • inne schorzenie wątroby;
Choroba wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • galaktozemia [14], • dziedziczna nietolerancja fruktozy [14], • niedobór fruktozo-1,6-bisfosforanu, • choroba Niemann-Pick C, • choroba Wilson'a, • hematochromatoza noworodkowa [14], • limfocytoza hemofagocytarna, • cytopatie mitochondrialne, • wrodzone zaburzenia glikozylacji, • niedobór transaldolazy, • toksyczność acetaminofenu, • infekcje bakteryjne (sepsa, salmonella, gruźlica) [14], • infekcje wirusowe (cytomegalia, zapalenie wątroby typu A lub B, opryszczka) [14], • zatrucie grzybami,

Obserwacja	Diagnoza różnicowa
	<ul style="list-style-type: none"> skutek przyjmowania leków ziołowych, specyficzna reakcja na leki;
Zespół nerkowy	<ul style="list-style-type: none"> zespół Lowe'a, cystinoza, tubularna acydoza nerkowa, zespół Fanconi'ego;
Krzywica	<ul style="list-style-type: none"> hipofosfatazja, niedobór witaminy D (genetyczny lub spowodowany niewłaściwym odżywieniem), krzywica hipofosfatemiczna, krzywica zależna od witaminy D zespół Fanconi'ego;
Kryzy neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> krwotok śródmózgowy/obrzęk, bakteryjne lub wirusowe zapalenie opon mózgowych, odwodnienie hipernatremiczne, okresowe zaostrzenie porfirii.

2.5. EPIDEMIOLOGIA DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I

2.5.1. EPIDEMIOLOGIA DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I W POLSCE

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego [64] w zakresie danych obejmujących wszystkich pacjentów z rozpoznaną dziedziczną tyrozydemią typu I przyjmujących nityzynon w Polsce w 2012 roku żyło 15 pacjentów chorych na tyrozydemie 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. Obecnie w Polsce 14 pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I (stan na 2014 rok) stosuje preparaty nityzynonu sprowadzane w ramach importu docelowego [7] oraz 3 pacjentów po przeprowadzonym przeszczepie wątroby.

W Polsce rozpoznawanych jest rocznie do 1 nowego przypadku dziedzicznej tyrozydemii typu I, chociaż wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w coraz większej populacji w Polsce może wkrótce przynieść inne dane [7], [64].

2.5.2. EPIDEMIOLOGIA DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I NA ŚWIECIE

Częstość występowania schorzenia w ogólnej populacji szacuje się na około 1:100 000 urodzeń [2], [5] (w niektórych źródłach podaje się 1:100 000 - 1:200 000 [1], [3], [10] lub 1:100 000 - 1:120 000 [3]). Z powodu niespecyficznych objawów klinicznych schorzenia szacuje się, że tylko mniej niż 50% przypadków wystąpienia choroby jest zdiagnozowanych za życia pacjentów [3].

W ogólnej populacji w Stanach Zjednoczonych szacuje się, że 1:150 do 1:100 osób jest nosicielem mutacji genu *FAH* związanej z wystąpieniem tyrozydemii typu I [3].

Częstotliwość występowania tyrozydemii typu I jest znacznie większa niż oczekiwana w dwóch regionach świata:

- w Norwegii - mutacja [c.1062+5G>A (IVS 12+5 G>A) i/lub p.Gly337Ser (G337S)] oraz Finlandii [p.Trp262X (W262X)]; częstość występowania choroby wynosi 1:60 000 [3], [10], [12];
- w prowincji Quebec w Kanadzie (widoczny jest "efekt założyciela" spowodowany osiedlaniem się w tym rejonie francuskich osadników) - mutacja c.1062+5G>A (IVS12+5 G>A) odpowiada za 87% wszystkich mutacji genu FAH w danej populacji; częstość występowania choroby w prowincji Quebec wynosi 1:16 000, a w regionie Saguenay-Lac Saint-Jean 1:1 846 żywych urodzeń [2]; na podstawie genetycznych badań noworodków stwierdzono, że w prowincji Quebec nosicielem zmutowanego genu jest 1 na 66 populacji, natomiast w regionie Saguenay-Lac Saint-Jean odsetek ten jest wyższy i wynosi 1:16-1:20 [3], [9], [10], [12].

2.6. TYROZYDEMIA TYPU I JAKO CHOROBA ULTRARZADKA

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z tyrozydemią typu I w Polsce (2.5.1. EPIDEMIOLOGIA DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I W POLSCE), analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona **chorób ultraradkich**.

Nie ma powszechnie przyjętej międzynarodowej definicji choroby rzadkiej i ultraradkiej. Ogólnie choroby te definiuje się jako występujące w populacji z częstością odpowiednio nie większą niż 5/10 000 osób i 1/50 000 osób. Jest to kryterium przyjęte w Unii Europejskiej [29], [30], [32]. W Wielkiej Brytanii termin ten oznacza chorobę, której występowanie nie przekracza 1 przypadku na 50 000 osób [38]. W Polsce obowiązuje definicja choroby ultraradkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [52]. Według definicji tej choroba ultraradka występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000 [52].

Dziedziczna tyrozydemia typu I spełnia powyższe kryterium, ponieważ w oparciu o wynik badania kwestionariuszowego (stan na 2012 rok) choruje 15 osób [64].

Szacuje się, że liczba istniejących obecnie chorób rzadkich waha się pomiędzy 5 000 - 8 000 (spośród których większość to wady genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia), a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [36]. Szacuje się, że choroby rzadkie i ultraradkie dotyczą 6-8% populacji Unii Europejskiej. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 1,3-2,6 miliona pacjentów [36].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [29], [33], [35]. Unia Europejska wspiera optymalną profilaktykę, diagnozowanie i leczenie rzadkich chorób w Europie przez tworzenie sieci, organizowanie wspólnych szkoleń, a także dzielenie się doświadczeniem i wiedzą.

W czerwcu 2009 roku Rada Unii Europejskiej zaleciła państwom członkowskim ustanowienie i realizację Planu lub Strategii w dziedzinie chorób rzadkich, najlepiej nie później niż przed końcem 2013 roku, których celem będzie ukierunkowanie i zorganizowanie działań w dziedzinie rzadkich chorób w ramach istniejącego systemu zdrowotnego i socjalnego, wraz z celami i mechanizmami ich monitorowania; a także przyjęcie zaleceń europejskiego projektu na rzecz opracowania krajowych planów zwalczania rzadkich chorób [37].

W Polsce w 2011 roku opracowano założenia Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich w procesie szerokich konsultacji w ramach inicjatywy Krajowego Forum na rzecz terapii chorób rzadkich, które następnie zostały przedstawione Zespołowi ds. Chorób Rzadkich przy Ministrze Zdrowia. Plan obejmuje takie kwestie jak: klasyfikacja i rejestr chorób rzadkich, diagnostyka chorób rzadkich, opieka zdrowotna dla pacjentów z chorobami rzadkimi (zwiększenie dostępności: wysoko-specjalistycznej opieki medycznej, terapii lekowych, drogich technologii, a także poprawa systemu rehabilitacji), zintegrowana pomoc socjalna dla pacjentów z chorobami rzadkimi i ich rodzin, poszerzanie wiedzy o chorobach rzadkich i współpracy międzynarodowej w leczeniu chorób rzadkich [37].

Unia Europejska w kwietniu 2000 roku wprowadziła Rozporządzenie nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych [33]. Rozporządzenie to określiło wspólnotową procedurę oznaczania produktów leczniczych jako sieroce i zapewniło zachęty dla prac badawczo-rozwojowych dotyczących tych leków a także wprowadziło czasową ochronę rynkową producentów leków sierocych. Na mocy tego rozporządzenia powstał Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products*) przy Europejskiej Agencji Rejestracyjnej. Regulacje Unii Europejskiej wspierają ułatwienie dostępu dla chorych do leków sierocych [35].

Z punktu widzenia dopuszczenia do obrotu przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products*) lek jest kwalifikowany jako sierocy, jeśli:

- stosuje się go u < 5/10 000 osób w populacji,
- w przewlekłych chorobach: zagrażających życiu lub mogących prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, gdy przychody ze sprzedaży nie pokryją kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia,

- nie ma skutecznych technologii opcjonalnych lub jeśli takie technologie są, ale nie przynoszą satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych [36].

W Polsce Minister Zdrowia w dniu 21 lipca 2008 roku powołał Zespół ds. Chorób Rzadkich. W skład Zespołu wchodzi przedstawiciele: Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Funduszu Zdrowia, Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego, a także przedstawiciele środowisk lub organizacji pozarządowych zrzeszających osoby chore na choroby rzadkie, przemysłu farmaceutycznego i naukowców. Zespół ma charakter opiniodawczo-doradczy [63].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [29].

Oceniany produkt leczniczy Orfadin® w dniu 29 grudnia 2000 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), stosowany w leczeniu tyrozydemii typu I. Mając, zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Orfadin® można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjny w analizowanym wskazaniu.

2.7. ROKOWANIE W TYROZYDEMII TYPU I

Dwuletni wskaźnik przeżycia u pacjentów nieleczonych z tyrozydemią typu I zdiagnozowaną przed ukończeniem 2. miesiąca życia wynosi 29%. U pacjentów zdiagnozowanych pomiędzy 2. a 6. miesiącem życia wynosi on 74%, a dzieci u których chorobę wykryto 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% [3].

Kryzy neurologiczne obserwowane u dzieci poddanych leczeniu były zawsze związane z przedłużającą się przerwą w przyjmowaniu nityzynonu [3]. Dzieci z ostrą niewydolnością wątroby wymagają terapii wspomagającej przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia nityzynonem. Poprawa stanu pacjenta następuje z reguły w przeciągu jednego tygodnia od czasu rozpoczęcia terapii [3], [10].

Przebieg choroby u dzieci leczonych nityzynonem jest inny niż w przypadku dzieci, które nie przyjmują tego preparatu. **Stan dzieci poniżej drugiego roku życia dotkniętych tyrozyinią typu I, którym podaje się nityzynon jako uzupełnienie diety ubogiej w tyrozyinę jest znacznie lepszy niż dzieci leczonych jedynie dietą. Połączenie nityzynonu z odpowiednią dietą zwiększa wskaźnik przeżycia do ponad 90%, umożliwia normalny wzrost, poprawa funkcjonowanie wątroby, zapobiega marskości wątroby, zmniejsza tubularną acydozę nerkową oraz powoduje poprawę objawów wtórnej krzywicy**[3] , [11].

Nityzynon hamuje szlak katabolizmu tyrozyny w taki sposób, że nie jest produkowany bursztyniloacetoocetan, ale poziom tyrozyny w tkankach jest podwyższony. Poziom tyrozyny we krwi wyższy niż 600 mol/L powoduje ryzyko precypitacji tyrozyny w postaci obustronnych, liniowych, rozgałęzionych podskórnych zmętnień rogówkowych [22], skutkujących fotofobią oraz swędzeniem i nadwrażliwością oczu. Kryształy rogówkowe zanikają po obniżeniu poziomu tyrozyny [3].

Pomimo, że istnieją doniesienia o wystąpieniu raka wątrobowo-komórkowego u pacjentów po latach terapii nityzynonem [23] szacuje się, że nowotwór ten rozwinie się jedynie u mniej niż 5% dzieci przed ukończeniem 10. roku życia, u których terapię rozpoczęto w wieku 2. lat lub wcześniej. W prowincji Quebec, w której wszystkie noworodki objęte są badaniami przesiewowymi w kierunku tyrozyinemii typu I nie było doniesień dotyczących rozwoju raka wątrobowo-komórkowego u pacjentów, u których terapię nityzynonem rozpoczęto przed ukończeniem 30. dni życia. Najdłuższy okres leczenia nityzynonem w tej grupie chorych wynosił 12 lat [3].

2.8. LECZENIE I POSTĘPOWANIE W TYROZYINEMII TYPU I

2.8.1. POSTĘPOWANIE NASTĘPUJĄCE PO STWIERDZENIU CHOROBY

W celu określenia stopnia choroby u osób ze zdiagnozowaną tyrozyinią typu I na podstawie obrazu klinicznego zalecane są następujące badania:

- morfologia krwi z liczbą płytek krwi, stężenie elektrolitów w osoczu, testy służące do oszacowania funkcjonowania wątroby (czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, stężenie bilirubiny w osoczu, stężenie enzymów wątrobowych [AspAT, ALAT, GGTP, fosfataza alkaliczna], stężenie alfa-fetoproteiny w osoczu), badanie funkcjonowania nerek (stężenie mocznika we krwi, kreatynina) [3], [10];
- obrazowanie jamy brzusznej przy zastosowaniu tomografii komputerowej (ang. *Computer Tomography*, CT) lub obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) z zastosowaniem kontrastu w celu wykrycia gruczolaka lub guzków wątroby oraz wielkości nerek [3], [10];
- badanie rentgenowskie nadgarstków w celu stwierdzenia lub wykluczenia obecności riketsji [3].

2.8.2. LECZENIE OBJAWÓW CHOROBY

W przypadku ostrej niewydolności wątroby spowodowanej tyrozynemią typu I dziecko może wymagać podłączenia do respiratora, podania dodatkowych płynów oraz produktów krwi w celu skorygowania skłonności do krwawień [2], [3].

Nityzynon wraz z dietą. Z chwilą potwierdzenia diagnozy tyrozynemii typu I do leczenia powinien być włączony nityzynon. W chwili obecnej (luty 2015 roku) jest to jedyny dostępny lek poprawiający stan chorych na tyrozynemii typu I [1], [2], [3], [5], [8], [9], [10], [11], [12], [14], [15], [16].

Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®) został zatwierdzony do użycia w Stanach Zjednoczonych przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*) w kwietniu 2002 roku [28], a w Unii Europejskiej przez EMA (ang. *European Medicines Agency*) w lutym 2005 roku [27], jako pierwszy lek do stosowania w tyrozynemii typu I. Nityzynon blokuje dioksygenazę kwasu parahydroksyfenylopirogronianowego, będącego drugim etapem szlaku degradacji tyrozyny i zapobiega akumulacji fumaryloacetoctanu i jego konwersji do bursztynyloacetonu [3], [11], [21].

Zalecane dawkowanie wynosi 1,0 mg/kg/dobę [10], [11], [21], aczkolwiek indywidualne zapotrzebowanie u poszczególnych pacjentów może być zmienne. Dawka powinna być dostosowana w taki sposób, aby poziom nityzynonu we krwi pozostawał pomiędzy 40 a 60 $\mu\text{mol/L}$, co teoretycznie pozwala na zablokowanie 99% aktywności dioksygenazy kwasu parahydroksyfenylopirogronianowego. W pojedynczych przypadkach konieczne może być utrzymywanie stężenia nityzynonu we krwi na poziomie 70 $\mu\text{mol/L}$, aby zapobiec wydzielaniu bursztynyloacetonu. Pod warunkiem, że poziom nityzynonu we krwi jest utrzymywany w zakresie terapeutycznej normy, poziom bursztynyloacetonu w moczu nie musi być kontrolowany. Nityzynon jest zwykle podawany w dwóch podzielonych dawkach, jednakże ze względu na długi okres półtrwania leku (50-60 godzin), starszym pacjentom dotkniętym chorobą, których stan jest stabilny lek może być podawany raz dziennie. Wśród rzadkich efektów ubocznych nityzynonu można wskazać przejściowe zmniejszenie liczby płytek krwi oraz neutrofilii, które wracają do normy bez konieczności interwencji medycznej oraz fotofobię, której przeciwdziałanie wymaga bardziej rygorystycznego przestrzegania diety mającej na celu dalsze obniżenie poziomu tyrozyny we krwi [3], [21].

Stosowanie nityzynonu podnosi stężenie tyrozyny we krwi, co wymaga stosowania diety niskotyrozynowej w celu zapobiegania formowania się kryształów tyrozynowych w rogówce oka. Dieta powinna być wprowadzona natychmiast po zdiagnozowaniu choroby i powinna zawierać komplet składników odżywczych z kontrolowanym poziomem fenyloalaniny i tyrozyny - dieta bezmięсна

i niskobiałkowa, oparta na pokarmach niskobiałkowych uzupełniona o specjalne mieszanki niskotyrozynowe (np. MILUPA® typy: TYR 1 i TYR 2, NOFEMIX® FT, PT-AM®; Tyrex®, Tyros-1®) [1], [3]. Ilość naturalnego białka powinna być ograniczona do 2 g/kg/dobę u małych dzieci i zmniejszona do 1 g/kg/dobę u starszych dzieci [10]. Całkowita zawartość białka w diecie dzieci chorych na tyrozyinię typu I wynosi 3 g/kg dla dzieci ≤2 roku życia, 2,5 g/kg dla dzieci pomiędzy 3. a 5. rokiem życia oraz 2 g/kg dla pacjentów poniżej 10. roku życia [10]. Zapotrzebowanie na fenyloalaninę i tyrozynę jest wzajemnie zależne i cechuje się zmiennością międzyosobniczą, a także zależy od intensywności wzrostu, prawidłowości w pobieraniu energii i białek oraz stanu zdrowia. Przy właściwym prowadzeniu dietetycznym pacjenta, stężenie tyrozyny w osoczu powinno wynosić 200-500 µmol/L niezależnie od wieku, a stężenie fenyloalaniny w osoczu powinno wynosić 20-80 µmol/L (0.3-1.3 mg/dL). Jeśli stężenie fenyloalaniny we krwi jest zbyt niskie (<20 µmol/L) do diety powinno zostać wprowadzone białko pochodzące z mleka lub innych potraw [3].

Przeszczep wątroby. Od lat osiemdziesiątych XX wieku możliwe stało się także wykonanie przeszczepu wątroby, jako terapii umożliwiającej usunięcie źródła niedoboru hydrolazy fumaryloacetoctanu [2], [3], [9], [10], [12], [14]. Przed wprowadzeniem do leczenia nityzynomu przeszczep wątroby był jedyną skuteczną opcją leczenia tyrozyinemii typu I. Najnowsze doświadczenia kliniczne wskazują jednak na fakt, że transplantacja wątroby powinna być zarezerwowana dla dzieci, u których klinicznie zmanifestowana jest ostra niewydolność nerek i nie odpowiadają na leczenie nityzynomem, lub u których stwierdzono nowotworowe zmiany w tkance wątroby [3]. Pacjenci po przeszczepie wątroby wymagają długotrwałego leczenia immunosupresyjnego, a śmiertelność wśród biorców tego narządu u dzieci wynosi co najmniej 10%. Pacjenci po przeszczepie mogą również czerpać korzyści z przyjmowania niskiej dawki nityzynomu w celu zapobiegania dalszej dysfunkcji kanalików i kłębuszków nerkowych będącej wynikiem nagromadzenia bursztynyloacetonu w tkankach nerek [3].

Dieta. Leczenie hipertyrozyinemii typu I w przeszłości obejmowało jedynie stosowanie diety eliminacyjnej (ubogiej w fenyloalaninę i tyrozynę). Podawanie chorym sztucznych mieszanek z obniżoną zawartością fenyloalaniny i tyrozyny cechowało się umiarkowaną skutecznością w redukcji stężenia bursztynyloacetonu i przynosiło pewną poprawę u pacjentów z przewlekłą formą choroby. Dieta ta była jednak bardzo mało skuteczna w leczeniu ostrej formy choroby u małych dzieci, u których rozwinęła się ostra niewydolność wątroby lub w zapobieganiu wystąpienia raka wątroby [2]. Na podstawie historycznych danych Van Spronsen 1994 [24], dotyczących efektywności stosowania diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozynę szacuje się, że u dzieci, u których tyrozyinię typu I zdiagnozowano w wieku poniżej 2. miesięcy, śmiertelność przed ukończeniem drugiego roku życia wynosi 75%. U dzieci, u których chorobę wykryto w pomiędzy 2. a 6. miesiącem życia, śmiertelność przed ukończeniem 6. roku życia wynosiła 70%. U pacjentów, którym postawiono diagnozę w wieku powyżej 6. miesięcy, śmiertelność przed ukończeniem 10 roku życia wynosiła 40% [2], [3].

2.8.3. MONITOROWANIE POSTĘPÓW LECZENIA

Leczenie nityzynonem prowadzi do zaniku bursztynyloacetonu w moczu już w początkowej fazie terapii, a postępy w uzyskiwaniu odpowiedzi na leczenie ocenia się przez monitorowanie stężenia kwasu aminolewulinowego w moczu. Dostosowywanie dawki leku do indywidualnych potrzeb pacjenta jest oparte o wyniki testów metabolicznych: stężenie aminokwasów we krwi i w osoczu, parametry określające funkcjonowanie wątroby - (Tabela 4.). Zgodnie z protokołem międzynarodowego badania klinicznego dotyczącego terapii nityzynonem testy laboratoryjne oraz ocena stanu klinicznego pacjenta powinny być przeprowadzone przed rozpoczęciem terapii, a następnie w 1 tygodniu, 1, 2, 4, 6, 10 i 12 miesiącu od rozpoczęcia leczenia. W kolejnych latach zaleca się przeprowadzenie poniższych badań (Tabela 4.) przynajmniej raz na 2 miesiące [3], [10].

Tabela 4. Zestawienie badań laboratoryjnych, które muszą być cyklicznie wykonywane u pacjentów chorych na tyrozynemii typu I przyjmujących nityzynon [10].

Parametr	Typ próbki
Poziom hemoglobiny, leukocytów, erytrocytów, trombocytów, morfologia	Krew
Stężenie bilirubiny, transaminazy, fosfatazy alkalicznej oraz kwasów żółciowych	Surowica
Poziom gamma- glutamyltransferazy, albuminy, kreatyniny, mocznika oraz białek	Surowica
Stężenie sodu, potasu, wapnia i fosforanów	Surowica
Czas protrombinowy (czynnik II, VII, X)	Osocze
Stężenie syntazy ery-porfobilinogenu, bursztynyloacetonu i aminokwasów w osoczu	Krew
Poziom α -fetoproteiny	Surowica
Kwasy organiczne (bursztynyloaceton, bursztynyloacetoctan, aminokwasy, kwas 5-aminolewulinowy)	Mocz

Ponadto, zalecane jest badanie stanu wątroby przy użyciu obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) przed rozpoczęciem leczenia, w 6. i 12. miesiącu od początku terapii i raz w roku w kolejnych latach. Niezbędne jest przeprowadzanie regularnych badań okulistycznych z zastosowaniem lampy szczelinowej. Raz na dwa miesiące pacjent powinien odbywać konsultacje dietetyczne obejmujące oszacowanie liczby spożywanych kalorii, białka naturalnego, suplementacji aminokwasowej oraz tyrozyny i fenyloalaniny. W celu wykluczenia możliwości wystąpienia działań niepożądanych związanych z sercem, u dzieci przyjmujących nityzynon zalecane jest przeprowadzenie badania rentgenowskiego klatki piersiowej i echokardiogramu dwa razy w roku [3], [10].

2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. PRACTICE GUIDELINES)

Po przeszukaniu medycznych baz danych, portali internetowych dotyczących chorób rzadkich, portali internetowych polskich i zagranicznych agencji HTA, innych źródeł internetowych oraz referencji pochodzących z cytowanych artykułów nie odnaleziono żadnych oficjalnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów chorych na dziedziczną tyrozinemię typu I w Polsce. W związku z powyższym wytyczne praktyki klinicznej w Polsce przedstawiono na podstawie obszernie skomentowanego opisu przypadku pacjenta chorego na tyrozinemię typu I [1].

Jedynym oficjalnym, odnalezionym dokumentem dotyczącym zaleceń postępowania klinicznego z pacjentami ze zdiagnozowaną tyrozinemią typu I były wytyczne odnalezione na stronach organizacji NORD (ang. *The National Organisation for Rare Disorders*) ze Stanów Zjednoczonych [8].

2.9.1. POLSKIE WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Opis przypadku pacjenta chorego na tyrozinemię typu I - wytyczne terapeutyczne i schemat postępowania [1]

Dziecko z chorobą metaboliczną może być dobrze prowadzone przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej w połączeniu z wytycznymi z ośrodka referencyjnego oraz okresowymi konsultacjami w danym ośrodku.

Leczenie obejmuje stosowanie diety eliminacyjnej (niskotyrozynowej), farmakoterapię (nityzynon), a także transplantację wątroby. W żywieniu stosuje się produkty ubogo tyrozynowe i ubogo fenyloalaninowe. Podaż tych dwóch aminokwasów powinna być utrzymana w granicach 25-45 mg/kg/dobę i zapewnia ona utrzymanie poziomu tyrozyny w surowicy poniżej 600 $\mu\text{mol/l}$ (wartości referencyjne wynoszą 30-120 $\mu\text{mol/l}$). W żywieniu stosowane są hydrolizaty białka lub mieszanki L-aminokwasów oparte o analog PT-AM 1 (niem. *Phenylalanin, Tyrosinfreie Aminosauern-Mischung*) dla dzieci w poniżej 1. roku życia, PT-AM 2 w wieku 2.-12. lat i PT-AM 3 dla dzieci powyżej 12. roku życia.

Dzienne zapotrzebowanie na białko i energię jest większe niż u dzieci zdrowych. Hydrolizaty białkowe podawane są w trzech porcjach, tak więc całkowita podaż białka jest jego sumą w pożywieniu i mieszaninie L-aminokwasów. W zależności od wieku wynosi od 1,5 do 3,0 g/kg/dobę. Pokrywa ono od 10 do 12% zapotrzebowania energetycznego organizmu.

W przypadku infekcji przebiegających z objawami katabolizmu należy zmniejszyć spożycie białka i stosować dietę wysokokaloryczną. Okresowo, co 2.-3. miesiące niezbędna jest kontrola stężenia aminokwasów w surowicy. Leczenie dietetyczne prowadzi się w oparciu o stan kliniczny i ocenę rozwoju dziecka oraz pomiar stężenia tyrozyny w surowicy.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon), podawany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typ I (HT-1). Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Podstawowym lekiem stosowanym od 1991 roku jest preparat nityzynon podawany doustnie. Stosowanie nityzynonu powoduje cofnięcie objawów uszkodzenia i powiększenia wątroby, zmniejszenie objawów ze strony nerek, a także zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka wątroby. Dawka dobową leku wynosi na początku terapii 1 mg/kg/dobę w 2 dawkach, a następnie jest modyfikowana w zależności od zawartości bursztyniloacetonu w surowicy i moczu.

2.9.2. ŚWIATOWE WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Wytyczne postępowania według Narodowej Organizacji ds. Chorób Rzadkich [8]

U dzieci ze zdiagnozowaną tyrozydemią typu I stosuje się kombinację leku oraz diety (istnieją trzy główne opcje leczenia choroby).

Leczenie farmakologiczne obejmuje **podawanie nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®)**, który jest inhibitorem dioksygenazy kwasu hydroksyfenylopirogronianowego, redukującym akumulację toksycznych produktów przemiany materii związanych z tyrozydemią typu I. Nityzynon powinien być podawany przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów cierpiących na tę chorobę, gdyż stosowana dawka musi być dostosowana indywidualnie dla każdego pacjenta. Nityzynon podnosi stężenie tyrozyny we krwi i w efekcie musi być stosowany w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie aminokwasów tyrozyny i fenyloalaniny. Podawanie nityzynonu w połączeniu z odpowiednią dietą powinno być rozpoczęte natychmiast po potwierdzeniu diagnozy tyrozydemii typu I. Nityzynon oznaczony jest jako substancja do leczenia chorób rzadkich [8].

Dzieci ze zdiagnozowaną tyrozydemią typu I powinny być poddane diecie niskobiałkowej z ograniczoną zawartością fenyloalaniny i tyrozyny. W przypadku niektórych pacjentów udało się uzyskać zadowalające efekty terapeutyczne jedynie poprzez zastosowanie odpowiedniej diety. Należy jednak pamiętać, że stosowanie zalecanej diety nie wyklucza progresji choroby w kierunku marskości wątroby, niewydolności wątroby lub nowotworu wątroby. Pacjenci dotknięci tą chorobą muszą ściśle stosować się do zaleceń dietetycznych z użyciem specjalnych mieszanek żywieniowych przez całe swoje życie [8].

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 [8].

Zaleca się objęcie całej rodziny poradnictwem genetycznym w celu ewentualnej szybkiej diagnozy schorzenia u pozostałych członków rodziny [8].

3. ANALIZOWANA POPULACJA

3. Analizowana populacja
 4. Wnioskowana technologia
 5. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu (technologie opcjonalne)
-



Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) w ramach niniejszej analizy (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej - produkt leczniczy Orfadin[®], nityzynon) stanowią pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) [26].

4. WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA

Technologią wnioskowaną jest zastosowanie nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin[®]) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1).

W 2002 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) [28], a w 2005 roku Europejska Agencja Leków (EMA) [27] zaaprobowaly nityzynon do stosowania u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typ I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Lek został zarejestrowany pod nazwą handlową Orfadin[®] [26], [27], [28].

Warto również podkreślić, że **nityzynon ma status leku sierociego [39] i oznaczony jest jako substancja do leczenia chorób rzadkich (ultraradkich).**

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Orfadin[®] (nityzynon) przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE WE WNIOSKOWANYM WSKAZANIU (TECHNOLOGIE OPCJONALNE)

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej wnioskowanej technologii: nityzynon (produkt leczniczy Orfadin[®]), stosowanej równocześnie z dietą ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I, brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową oraz sposób podania i mechanizm działania. Wybór komparatora uzasadniono dodatkowo treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia [51].

5.1. POTENCJALNE KOMPARATORY DLA PRODUKTU LECZNICZEGO ORFADIN® (NITYZYNON)

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej wnioskowanej technologii – produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) podawanej w analizowanym wskazaniu w pierwszej kolejności brano pod uwagę stosowaną praktykę kliniczną i rekomendacje ekspertów (polskich oraz światowych). Analiza danych literaturowych [1], [3], [4], [5], [6], [8], [9], [10], [11], [12], [14], [15], [16] wykazała, że **nityzynon jest jedynym zarejestrowanym lekiem, który zmniejsza objawy tyrozydemii 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** [1], [7].

Przed wprowadzeniem nityzynonu w połączeniu z odpowiednią dietą wykonanie **przeszczepu wątroby** było jedyną drogą terapii umożliwiającą usunięcie źródła niedoboru hydrolazy fumaryloacetooctanu [2], [9]. Według najnowszych wytycznych stwierdzono jednak, że transplantacja wątroby powinna być zarezerwowana dla dzieci, które nie odpowiadają na leczenie nityzynonem, u których klinicznie zmanifestowana jest ostra niewydolność nerek lub wątroby lub u których stwierdzono nowotworowe zmiany w tkance wątroby [3], [4], [8], [10], [14]. W związku z powyższym, transplantacja wątroby nie stanowi realnej alternatywy terapeutycznej dla analizowanej technologii.

W związku z brakiem innych alternatywnych technologii opcjonalnych stosowanych w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o przyjęciu założenia dotyczącego wyboru komparatora zgodnego z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, który mówi, że jeśli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, oceniana interwencja powinna zostać porównana z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [51].

Po analizie danych literaturowych oraz standardów postępowania w danym wskazaniu stwierdzono, że **brak leczenia przyczynowego** pacjentów z tyrozydemią typu I (który może być rozumiany jako naturalny przebieg choroby) nieuchronnie prowadzi do zmian w obrębie wątroby i niewydolności tego organu, zaburzeń rozwojowych i upośledzenia funkcji nerek. Skutkiem tego ryzyko zgonu we wczesnym niemowlęctwie lub dzieciństwie jest bardzo wysokie i związane ze stopniem nasilenia choroby. Zgodnie z danymi literaturowymi [1], [3], [8] stwierdzono, że obecnie po zdiagnozowaniu tyrozydemii typu I zalecane jest natychmiastowe zastosowanie specjalnej diety oraz włączenie do leczenia nityzynonu. Brak leczenia u pacjentów chorych na tyrozydemię nie jest zatem standardem postępowania w realnej

praktyce klinicznej i niezasadne byłoby rozważanie go wśród komparatorów ocenianej technologii wnioskowanej.

Naturalny przebieg choroby może być również rozumiany jako zastosowanie najlepszej dostępnej opieki wspomagającej (tzw. BSC, ang. *Best Supportive Care*). Leczenie tyrozydemii typu I może obejmować **stosowanie diety eliminacyjnej (ubogiej w fenyloalaninę i tyrozynę), którą można uznać za najlepszą dostępną opiekę wspomagającą w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I**. Podawanie chorym sztucznych mieszanek z obniżoną zawartością fenyloalaniny i tyrozyny cechuje się umiarkowaną skutecznością w redukcji stężenia bursztyniloacetonu i przynosi pewną poprawę u pacjentów z przewlekłą formą choroby [2], [3], [10]. U niektórych dzieci udaje się uzyskać zadowalające rezultaty jedynie poprzez zastosowanie odpowiedniej diety. Należy jednak pamiętać, że stosowanie jej nie wyklucza progresji choroby w kierunku marskości wątroby, niewydolności wątroby lub nowotworu wątroby [10]. Dieta taka jest też bardzo mało skuteczna w leczeniu ostrej formy choroby u małych dzieci, u których rozwinęła się ostra niewydolność wątroby lub w zapobieganiu wystąpienia raka wątroby [2], [3].

5.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPparatorÓW

Obecnie **nityzynon jest jedynym zarejestrowanym lekiem, który zmniejsza objawy tyrozydemii typu I – brak innych alternatywnych, farmakologicznych metod leczenia tego schorzenia.**

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia z 2012 roku [51] w przypadku braku alternatywnych, farmakologicznych metod leczenia, rozważaną technologię powinno się porównać z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W związku z powyższym, **przeprowadzone zostanie 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 – stosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny).**

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych oraz informacjami uzyskanymi z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia [7], [64], w chwili obecnej wszyscy pacjenci z dziedziczną tyrozydemią typu 1, u których nie przeprowadzono przeszczepu wątroby stosują nityzynon

w ramach importu docelowego – nie jest stosowana opcjonalna technologia wybrana do oceny efektywności klinicznej wnioskowanej technologii.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o ustalenie urzędowych cen zbytu netto i objęcie refundacją produktu leczniczego Orfadin® w ramach programu lekowego (por. rozdział 8.3.).

Przedstawione informacje świadczą, że w praktyce klinicznej wnioskowana technologia stosowana w ramach programu lekowego będzie zastępowała tą samą technologię stosowaną w procedurze importu docelowego. Na tej podstawie w ramach Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet jako podstawową technologię opcjonalną uwzględniono stosowanie produktu leczniczego Orfadin® w ramach procedury importu docelowego.

6. EFEKTY ZDROWOTNE

Do efektów zdrowotnych (istotnych klinicznie) uwzględnionych w niniejszej analizie należą:

I. skuteczność kliniczna mierzona:

- prawdopodobieństwem przeżycia przez określony czas po przyjęciu leku,
- prawdopodobieństwem przeżycia bez przeszczepu wątroby,
- prawdopodobieństwem wystąpienia przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby,
- ryzykiem wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego,
- ryzykiem wystąpienia kryzysu porfiryicznego,
- ryzykiem wystąpienia hospitalizacji związanej z ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozydemii typu I (ogółem),
- ryzykiem wystąpienia hospitalizacji wywołanej wystąpieniem kryzysu neurologicznego;

II. oraz profil bezpieczeństwa ocenianego leczenia, mierzony:

- ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych,
- ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem,
- ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych,
- ryzykiem zgonu,
- ryzykiem wystąpienia przeszczepu wątroby.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej

przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej.

7. ANALIZA REKOMENDACJI DOTYCZĄCYCH TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYP I (HT-1)

7.1. OCENIANA TECHNOLOGIA MEDYCZNA (PRODUKT LECZNICZY ORFADIN®, NITYZYNON) ORAZ ANALOGICZNE TECHNOLOGIE MEDYCZNE W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI ORAZ REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®)

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes AOTMiT nie wydali do tej pory (stan na: 10.03.2015 rok) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) [49].

Najlepsza dostępna opieka wspomagająca (obejmująca dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny)

Ze względu na fakt, iż analizowaną technologie wnioskowaną porównywano z zastosowaniem najlepszej dostępnej opieki wspomagającej (obejmującej stosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny), odstąpiono od identyfikacji oficjalnych stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT [49].

7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych następujących agencji oceny technologii medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1):

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Kanada;*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania;*
- *Haute Autorité de Santé (HAS), Francja;*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Niemcy;*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja;*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Walia;*
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Szwecja.*

W przypadku wybranego komparatora – naturalnego przebiegu choroby (rozumianego w tym przypadku jak zastosowanie najlepszej dostępnej opieki wspomagającej, obejmującej podanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) nie przeprowadzono wyszukiwania rekomendacji wydanych przez światowe agencje oceny technologii medycznych ponieważ interwencji tej nie można zaklasyfikować jako farmakoterapii.

Decyzje wskazanych agencji oceny technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin® podawanego w analizowanym wskazaniu, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Zestawienie rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie stosowania nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozinemii typ I (HT-1); (stan na: 13.02.2015 rok) [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48].

Agencja	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Decyzja	Rok
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®)	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 tyrozinemią typu I [41].	Litopad 2014
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [42].	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [43].	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®)	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 [44].	Czerwiec 2007
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [45].	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [46].	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [47].	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [48].	-

Podsumowując (stan na 13.02.2015)

Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon), podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ I (HT-1).



Zasadność finansowania ze środków publicznych produkt leczniczego Orfadin® (nityzynon) stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I była oceniana przez francuską agencję oceny technologii medycznych HAS. **Agencja HAS wydała pozytywną rekomendację w zakresie stosowania produktu leczniczego Orfadin® w analizowanym wskazaniu** [44]. Natomiast na chwilę obecną Agencja PBAC odroczyła wydanie rekomendacji w zakresie finansowania produktu leczniczego Orfadin® ze środków publicznych w ramach programu świadczeń wysokospecjalistycznych [41]. Pozostałe z analizowanych powyżej światowych agencji oceny technologii medycznych takich jak: SMC, AWMSG, CADTH, NICE, IQWiG oraz SBU nie oceniały zasadności finansowania produkt leczniczego Orfadin® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.

8. ASPEKTY KOSZTOWE FINANSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

Analizowany problem decyzyjny obejmuje zmianę sposobu finansowania stosowania nityzynonu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów, u których zdiagnozowano dziedziczną tyrozynię typu I.

Aktualnie produkt leczniczy Orfadin® wydawany jest pacjentom z analizowanej populacji w trybie, o którym mowa w art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji (import docelowy) [53].

Podmiot odpowiedzialny, firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o., wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowych cen zbytu poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin® stosowanego w programie lekowym „**Leczenie dziedzicznej tyrozyonii typu I (HT-1) nityzynonem**”.

Pozytywne rozpatrzenie wspomnianego wniosku wiązać się będzie z inicjalizacją programu lekowego dla ocenianej technologii lekowej.

8.1. AKTUALNY SPOSÓB FINANSOWANIA NITYZYNONU (PRODUKT LECZNICZY ORFADIN®) ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

Obecnie (kwiecień 2015 roku) nityzynon w leczeniu dziedzicznej tyrozyonii typu I jest refundowany w Polsce na zasadach określonych w art. 39 ustawy o refundacji leków [53] (Dz. U. Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r. poz. 95) – w ramach importu docelowego.

Leki pozyskane na wyżej wymienionych zasadach podlegają refundacji tylko na indywidualny wniosek zgodnie z art. 39 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, implikuje to ustalenie wysokości limitu finansowania dla poszczególnych prezentacji ocenianego produktu leczniczego na poziomie własnych cen detalicznych [53]. W przypadku pozytywnego rozpatrzenia przez Ministra Zdrowia wyżej wymienionego wniosku wydanie leku świadczeniobiorcy następuje po wniesieniu przez niego opłaty ryczałtowej w wysokości 3,20 PLN [53].

Produkt leczniczy Orfadin® dostępny jest w trzech dawkach: 2mg (EAN: 590999214754), 5mg (EAN: 590999214761) i 10mg (EAN: 590999214778). Każde opakowanie zawiera 60 kapsułek.

Poniższa tabela przedstawia kalkulacje kosztu dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy w/w leków sprowadzanych w trybie importu docelowego. Uwzględniono informacje uzyskane od Zamaawiającego w zakresie cen zbytu netto.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon), podawany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyinemii typ I (HT-1). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Preparat	Orfadin® 2 mg (EAN: 590999214754)	Orfadin® 5 mg (EAN: 590999214761)	Orfadin® 10 mg (EAN: 590999214778)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<http://www.nbp.pl/kursy/archiwum/internet.xls>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przedstawione koszty określono przy uwzględnieniu aktualnego kursu euro. Zgodnie z informacjami uzyskanymi z Ministerstwa Zdrowia ceny analizowanych leków były w 2013 i 2014 roku istotnie wyższe (tabela poniżej).

Preparat	Orfadin® 2 mg (EAN: 590999214754)	Orfadin® 5 mg (EAN: 590999214761)	Orfadin® 10 mg (EAN: 590999214778)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.1. Aktualny sposób finansowania nityzynonu (Orfadin®) ze środków publicznych

8.2. Aktualne wydatki z budżetu przeznaczone na finansowanie opieki pacjentów wskazanych we wniosku



Preparat	Orfadin® 2 mg (EAN: 590999214754)	Orfadin® 5 mg (EAN: 590999214761)	Orfadin® 10 mg (EAN: 590999214778)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.2. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PRZEZNACZONE NA FINANSOWANIE OPIEKI PACJENTÓW WSKAZANYCH WE WNIOSKU

Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®) musi być podawany przewlekle, przez cały czas trwania choroby, codziennie, do końca życia. Modyfikowane są jedynie dawki leku związane z ciężarem ciała pacjenta, który związany jest ze wzrostem (wiekiem) chorego.

Nie są dostępne aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń zdrowotnych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Na podstawie informacji uzyskanych z Ministerstwa Zdrowia ustalono liczbę opakowań analizowanego produktu sprowadzanych w trybie importu docelowego w 2013 i 2014 roku (tabela poniżej).

[REDACTED]

[REDACTED]

Produkt leczniczy	Liczba opakowań w 2013 roku	Liczba opakowań w 2014 roku
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. (uzyskano dostęp do informacji dotyczących wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce; szczegółowe wyniki przedstawiono na etapie analizy ekonomicznej) w chwili obecnej w Polsce nityzynon stosowany jest przez 14 pacjentów z chorych na tyrozynemię typu I [64]. Uzyskane informacje zostały potwierdzone przez dane z Ministerstwa Zdrowia [7].

Podawanie nityzynonu musi być uzupełnione stosowaniem odpowiedniej diety niskobiałkowej ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę. Pacjenci otrzymujący nityzynon w terapii tyrozynemii typu I otrzymują także środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego (specjalne mieszanki ubogie we wspomniane aminokwasy), których rodzaj i ilość zależna jest od wieku i zapotrzebowania dziecka. Produkty te refundowane są na zasadach importu docelowego określonych w ramach Art. 39 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, implikuje to ustalenie wysokości limitu finansowania dla poszczególnych prezentacji ocenianego produktu leczniczego na poziomie własnych cen detalicznych [53]. Koszt powyższych mieszanek określony na podstawie badania kwestionariuszowego wynosi dla płatnika publicznego średnio około 1 552,87 PLN miesięcznie/pacjenta. Oszacowany łączny roczny koszt produktów specjalnego przeznaczenia żywieniowego dla 14 żyjących w Polsce chorych na tyrozynemię typu I przyjmujących nityzynon wynosi 260 882 PLN. Dodatkowo pacjenci z hipertyrozynemią typu I otrzymują w diecie produkty niskobiałkowe, które są droższe od zwykłych produktów żywieniowych, a ich koszt nie jest refundowany przez płatnika publicznego [64].

Pacjenci chorzy na tyrozynemię typu I przyjmujący nityzynon są hospitalizowani 1 raz w miesiącu w pierwszym roku życia i jeden raz na 3-4 miesiące w kolejnych latach; każda hospitalizacja trwa od jednego do pięciu dni [64]. Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego [64] ustalono, że świadczenie to rozliczane jest w ramach Jednorodnej Grupy Pacjentów (JGP) K28 "Wrodzone wady metaboliczne"; kod świadczenia: 5.51.01.0010028 [65]. Wartość punktowa hospitalizacji w ramach ww. świadczenia wynosi 86 pkt [65] (co daje łącznie 4 472 PLN przy koszcie jednego punktu wynoszącym 52 PLN [58]) a hospitalizacji planowej 82 pkt [65] (4 264 PLN [58]) i obejmują one do 12 dni pobytu w szpitalu. Wartość punktowa hospitalizacji poniżej 2 dni w ramach świadczenia wynosi 12 pkt [65] (884 PLN [58]) a wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą 4 pkt [65] (208 PLN [58]). W związku z dużą liczbą specjalistycznych konsultacji oraz badań niezbędnych do przeprowadzenia u

hospitalizowanych pacjentów cierpiących na tyrozynemię typu I [64], każda hospitalizacja powyżej 3 dni rozliczana jest grupą JGP K28 za 82 pkt [65] (4 264 PLN [58]).

Uwzględniając powyższe informacje można oszacować aktualny koszt dla płatnika publicznego monitorowania stanu wszystkich pacjentów na 204 672 PLN.

[REDACTED]

8.3. WNIOSKOWANY SPOSÓB FINANSOWANIA NITYZYNONU (PRODUKT LECZNICZY ORFADIN®) ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o ustalenie urzędowych cen zbytu netto i objęcie refundacją produktu leczniczego Orfadin® w ramach programu lekowego zgodnie z art.6 ust.2. Ustawy [53].

Zgodnie z art. 2 ust. 2 i 3 Ustawy o refundacji leków [53] produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) może podlegać refundacji, ponieważ:

- pomimo, że lek nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, jest sprowadzany z zagranicy na warunkach i w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne [50];
- nie jest możliwe skuteczne zastąpienie tego leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego poprzez zmianę stylu życia pacjenta;
- nie jest to lek o kategorii dostępności Rp, który posiada swój odpowiednik o kategorii dostępności OTC;
- nie jest to lek ani środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, ujęty w wykazie określonym w przepisach wydanych na podstawie art. 39 ust. 5. Ustawy [53].

Program lekowy „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” obejmujący wnioskowaną technologię lekową może zostać utworzony, gdyż analizowana substancja czynna (nityzynon) nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych ani środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego będącym składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu ustawy refundacyjnej [53] (wyłącznie procedura importu docelowego która zostanie zaniechana w sytuacji inicjalizacji programu lekowego).

Zgodnie z art. 14 ust.1 Ustawy [53] lek, którego refundacja będzie się odbywała w ramach programu lekowego zakwalifikowany zostanie do kategorii związanej z bezpłatnym wydawaniem leku świadczeniobiorcy.

Zgodnie z art. 15 ust. 2, 3 [53] utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego nityzynon jest zasadne, gdyż w chwili obecnej (kwiecień 2014):

- nie istnieje żaden inny produkt leczniczy mający zarejestrowane wskazania oraz stosowany we wskazanym leczeniu tyrozynemii typu I a w związku z tym nie istnieje opcjonalna technologia refundowana i żadna grupa limitowa zawierająca leki stosowane w analizowanym wskazaniu ani o podobnej skuteczności;
- podanie leku w sposób istotny wpływa na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego u pacjentów chorych na dziedziczną tyrozynemię typu I, co zostało wykazane w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych zgodnego z art. 25 pkt 14 lit. c ustawy o refundacji.

Zgodnie z art. 15 ust.11 ustawy o refundacji [53] podstawę limitu w nowo utworzonej grupie limitowej leków zawierającej produkt nityzynon będzie stanowić 100 % szacowanego zapotrzebowania leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa (zgodnie z deklaracją złożoną we wniosku o objęcie refundacją). Zgodnie z art. 15 ust.12 [53] wysokość limitu finansowania leków w nowej grupie limitowej dla świadczeniodawców jest równa iloczynowi kosztu DDD podstawy limitu i liczby DDD podanych świadczeniobiorcom w ramach realizacji umowy o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej.

W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację urzędowych cen i limitów finansowania poszczególnych prezentacji produkt leczniczego Orfadin® (nityzynon) przy uwzględnieniu wnioskowanych warunków finansowania i przy założeniu, że zgodnie z art. 15 ust.11 [53], limit finansowania będzie ustalony na poziomie cen opakowania produktu leczniczego Orfadin® 2 mg (60 kapsułek; EAN 590999214754; opakowanie o najwyższym koszcie hurtowym brutto za DDD, zgodnie z informacjami przedstawionymi we wniosku o objęcie refundacją).

Preparat	Orfadin® 2 mg (EAN: 590999214754)	Orfadin® 5 mg (EAN: 590999214761)	Orfadin® 10 mg (EAN: 590999214778)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.4. KOSZT JEDNOSTKOWY REALIZACJI WNIOSKOWANEGO SPOSOBU FINANSOWANIA

Z perspektywy płatnika publicznego do kosztów jednostkowych realizacji programu lekowego należą przede wszystkim:

- koszt stosowania substancji czynnej (zdefiniowany w ramach Katalogu refundowanych leków stosowanych w programach lekowych [59], przy uwzględnieniu maksymalnych cen i limitów finansowania określonych w Wykazie leków refundowanych w programie lekowym [55]),
- koszt diagnostyki w programie zdrowotnym (zdefiniowany w ramach Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [60]) oraz
- koszt 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 [61]).

8.4.1. KOSZT LEKÓW

W poniższej tabeli przedstawiono koszt stosowania poszczególnych opakowań produktu leczniczego Orfadin® z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy pacjenta w kolejnych latach oraz średni ważony udziałem w rynku koszt mg.

Preparat		Orfadin® 2 mg	Orfadin® 5 mg	Orfadin® 10 mg
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.4.2. ŚWIADCZENIA TOWARZYSZĄCE REALIZACJI PROGRAMU LEKOWEGO

Ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym [64] zapytano o ich opinie w zakresie rocznego ryczału za diagnostykę w proponowanym programie lekowym. Uzyskane odpowiedzi (7 i 10 tys. PLN) znacznie odbiegają od wyceny ryczału za diagnostykę w innych programach lekowych. Z tego względu oceny ryczału za diagnostykę w ramach proponowanego programu lekowego dokonano na podstawie zestawienia badań diagnostycznych wykazanych w projekcie programu lekowego przedłożonego Ministrowi Zdrowia oraz badań diagnostycznych realizowanych w ramach istniejących programów lekowych dotyczących chorób wątroby. Jako podstawę wybrano koszt świadczenia

„Diagnostyka w programie leczenia raka wątrobowokomórkowego” (5.08.08.0000009) [60] (38,32 pkt; 1992,64 PLN).

W/w koszt został powiększony o koszt świadczeń nieuwzględnionych w programie leczenia raka wątrobo komórkowego, tj.: oceny profilu kwasów organicznych moczu metodą GC/MS (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).

Ustalono tym samym sumaryczny koszt rocznej diagnostyki w programie na poziomie 4432,64 PLN, z maksymalnym zakresem wynoszącym od 1992,64 PLN (brak dodatkowego kosztu ponad koszt świadczenia 5.08.08.0000009) do 10 000,00 PLN (opinia eksperta klinicznego).

Pacjenci chorzy na tyrozyneię typu I przyjmujący nityzynon są hospitalizowani 1 raz w miesiącu w pierwszym roku życia i jeden raz na 3-4 miesiące w kolejnych latach; każda hospitalizacja trwa od jednego do pięciu dni (zazwyczaj 3 dni) [64].

Po przyjęciu wnioskowanego sposobu finansowania produktu leczniczego Orfadin® w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozyneii typu I (HT-1) nityzynonem” możliwe będzie rozliczenia wydania pacjentom leku w ramach świadczenia: „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod. 5.08.07.0000003) o wycenie 2 pkt. [61] (104 PLN [58]).

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego [64], ustalono także, że ze względu na wydzielenie świadczeń związanych z diagnostyką pacjenta i monitorowaniem leczenia nitozynonem w ramach ryczałtu za diagnostykę o około 20% ulegnie redukcji liczba pobyków pacjenta w szpitalu rozliczanych w ramach grupy K28 (por. rozdział 8.2.).

Roczny koszt świadczeń towarzyszących realizacji proponowanego programu lekowego w przeliczeniu na jednego pacjenta stosującego nityzynon stanowiłby więc sumę:

- rocznego ryczałtu za diagnostykę na poziomie 4432,64 PLN (od 7500 do 10 000 PLN zdaniem ekspertów klinicznych)
- 2,7429 pobyków pacjenta w szpitalu przez średnio 3 dni rozliczanych w ramach grupy K28 (4264 PLN/pobyt),
- 0,6854 świadczeń 5.08.07.0000003 (102 PLN za świadczenie).

Do przedstawionego kosztu, zgodnie z projektem programu lekowego, należy również doliczyć koszt świadczeń „kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultrazadkich” (kod: 5.08.07.0000007) o wycenie 6,25 pkt, czyli 325 PLN.

Sumaryczne koszty świadczeń towarzyszących realizacji proponowanego programu lekowego wyniosą więc 231 343 PLN w pierwszym roku realizacji proponowanego programu lekowego.

Określone koszty towarzyszące leczeniu nityzynonem są nieznacznie wyższe od kosztów towarzyszących stosowaniu produktu Orfadin® sprowadzanego w ramach importu docelowego o około 13% (por. rozdział 8.2.). Nie jest jednak pewne czy oszacowany wzrost kosztu towarzyszącego stosowaniu nityzynonu będzie obserwowany w praktyce klinicznej. Najbardziej prawdopodobne będzie zjawisko alokacji środków finansowanych przy braku istotnych różnic w sumarycznych kosztach opieki ze względu na taką samą intensywność opieki medycznej w chwili obecnej jak i w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego.

8.5. PODSUMOWANIE ASPEKTÓW KOSZTOWO-REFUNDACYJNYCH

Obecnie (kwiecień 2015) nityzynon w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I jest refundowany w Polsce na zasadach określonych w art. 39 ustawy o refundacji leków [53] (Dz. U. Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r. poz. 95) – importu docelowego, podlega refundacji tylko na indywidualny wniosek i w przypadku pozytywnego rozpatrzenia przez Ministerstwo Zdrowia tego wniosku jest wydawany po wniesieniu opłaty ryczałtowej 3,20 PLN za opakowanie jednostkowe [53].

[REDACTED]

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowych cen zbytu poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin® stosowanego w programie lekowym „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem”, co jest zgodnie z Ustawą o refundacji leków [53].

[REDACTED]

Na podstawie przedstawionych danych stwierdzono, że wprowadzenie programu lekowego "Leczenie dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1)" pozwoli zmniejszyć wydatki na farmakoterapię pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I (nityzynon) z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta w odniesieniu do aktualnego sposobu finansowania opartego na imporcie docelowym leku na indywidualne wnioski każdego pacjenta - koszt jednostkowy nityzynonu po wprowadzeniu programu lekowego "Leczenie dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) nityzynonem" będzie niższy niż z uwzględnieniem aktualnych zasad finansowania leku zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta (pacjent nie ponosi kosztów farmakoterapii w ramach programu lekowego, limit finansowania nie uwzględnia marży detalicznej, a marża hurtowa zostaje zmniejszona; podmiot odpowiedzialny sugeruje do Wykazu niższą cenę poszczególnych leków niż obecnie).

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Płonka J., Szczepanik B. Rozwój dziecka z tyrozynemią typu I – postępowanie farmakologiczne i dietetyczne. *Lekarz*. 2006.7-8: 72-76.
- [2] Scott CR. The genetic tyrosinemas. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006 May15;142C(2):121-6.
- [3] Sinderman King L, Trahms C, Scott R. Tyrosinemia Type 1. *GeneReviews*. 2006 Jul 24 [Updated 2014 Jul 17]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattl (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.
- [4] Iwańczak F., Śmigiel R. Najczęstsze wrodzone genetycznie uwarunkowane zaburzenia przemiany białkowej i lipidowej u dzieci. *Gastroenterologia Polska*. 2004, 11(4): 375-383.
- [5] <http://rarediseases.about.com/od/rarediseasesest/a/tyrosinemia.htm> (stan na 13.02.2015).
- [6] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3494&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Tyrosinemia-type-1&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Tyrosinemia-type-1&title=Tyrosinemia-type-1&search=Disease_Search_Simple (stan na 13.02.2015).
- [7] Pismo z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia o sygnaturze PLD.46434.1122.2015.AP z dnia 11 marca 2015 roku.
- [8] Physician's Guide to Tyrosinemia Type 1. *NORD Guides for Physicians #1*. <http://nordphysicianguides.org/> (stan na 13.02.2015).
- [9] Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: A review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011 Feb 15;157(1):3-32.
- [10] Ashorn M, Pitkänen S, Salo MK, Heikinheimo M. Current strategies for the treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Paediatr Drugs*. 2006;8(1):47-54.
- [11] McKiernan PJ. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Drugs*. 2006;66(6):743-50.
- [12] Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol*. 2001 May-Jun;4(3):212-21.
- [13] Taybert J., Sykut-Cegielska J. „Orphan diseases” in hepatology: Known and new insights. *Hepatology*, 2008; 4(1): 55-59.
- [14] Couce ML, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou A. Recommendations and management of type I hereditary or hepatorenal tyrosinemia; *An Pediatr (Barc)*. 2010 Nov;73(5):279.e1-4.
- [15] De Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV I wsp. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013; 8(8): 1–9.
- [16] <http://www.socialstyrelsen.se/rarediseases/tyrosinemiatype1>
- [17] Schiff M, Broue P, Chabrol B. Heterogeneity of follow-up procedures in French and Belgian patients with treated hereditary tyrosinemia type 1: results of a questionnaire and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35(5): 823–829.
- [18] Al-Dirbashi O.Y., Fischer L., McRoberts Ch. et al. Identification of a neonate with hepatorenal tyrosinemia by combined routine newborn screening for succinylacetone, acylcarnitines amino acids. *Clinical Biochemistry*. 2010; 43: 691-693.
- [19] Nobili V., Jenker A., Francalanci P. Tyrosinemia Type 1: Matastatic Hepatoblastoma With a Favorable Outcome. *Pediatrics*. 2010; 128: 235-238.
- [20] Elpeleg ON, Shaag A, Holme E, et al. Mutation analysis of the FAH gene in Israeli patients with tyrosinemia type I. *Hum Mutat*. 2002;19:80–1.
- [21] Poudrier J, Lettre F, Scriver CR, et al. Different clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I) in patients with identical genotypes. *Mol Genet Metab*. 1998;64:119–25.
- [22] Ahmad S, Teckman JH, Lueder GT. Corneal opacities associated with NTBC treatment. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:266–8.
- [23] van Spronsen FJ, Bijleveld CM, van Maldegem BT, et al. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2 nitro-4-3 trifl). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:90–3.

- [24] van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, Berger R, Heymans HS. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology*. 1994;20:1187–91.
- [25] Park HD, Lee DH, Choi TY, et al. Clinical, biochemical, and genetic analysis of a Korean neonate with hereditary tyrosinemia type 1. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:930–3.
- [26] Charakterystyka produktu leczniczego Orfadin®.
- [27] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dla produktu Orfadin®.
- [28] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-232_Orfadin.cfm (stan na 25.09.2012).
- [29] Ofierska-Sujkowska G., Jagodzińska-Kalinowska K., Matusiewicz W. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze. Ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Farmakoterapia* 22; 312(251).
- [30] Zalecenia Rady Unii Europejskiej z dnia 8 czerwca 2009 roku w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02).
- [31] WHO 2011, 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, Ghana, http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/en/index.html, (stan na 13.02.2015).
- [32] European Medicines Agency 2007. Orphan drugs and rare diseases at a glance.
- [33] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych (Dz. Rz. WE L Nr 18 z 22 stycznia 2000 r. str. 1; Dz. Urz. EU Polskie Wydanie specjalne, Rozdz. 15, t 5, str.21).
- [34] European Medicines Agency, www.ema.europa.eu (stan na 13.02.2015).
- [35] Zimmermann A., Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farm. Pol.* 2009, tom 65, nr 15, 15-18.
- [36] www.orpha.net (stan na 13.02.2015).
- [37] Ministerstwo Zdrowia - Narodowy plan dla chorób rzadkich, <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/choroby-rzadkie/narodowy-plan-dla-chorob-rzadkich> (stan na 13.02.2015).
- [38] Hughes D.A., Tunnage B., Yeo S.T. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJM*. 2005 Nov;98(11):829-36.
- [39] Public summary of opinion on orphan designation nitisinon for the treatment of tyrosinaemia type 1. 22 marca 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006237.pdf (stan na 13.02.2015).
- [40] FDA, United States Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/> (stan na 13.02.2015).
- [41] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, www.health.gov.au, stan na 13.02.2015 (November 2014 PBAC Outcome – Deferrals).
- [42] CEDAC, The Canadian Expert Drug Advisory Committee, www.cadth.ca, (stan na 13.02.2015).
- [43] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence, www.nice.org.uk (stan na 13.02.2015).
- [44] 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).
- [45] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. www.iqwig.de, (stan na 13.02.2015).
- [46] SMC, Scottish Medicines Consortium, www.scottishmedicines.org.uk, (stan na 13.02.2015).
- [47] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, www.wales.nhs.uk/, (stan na 13.02.2015).
- [48] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, www.sbu.se/en, (stan na 13.02.2015).
- [49] AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, www.aotm.gov.pl, (stan na 13.02.2015).
- [50] Ustawa Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r.
- [51] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu z dnia 2 kwietnia 2012 roku.
- [52] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).

- [53] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. z późn. zm.
- [54] The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/, (stan na 2.4.2015).
- [55] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r.
- [56] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [57] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [58] Informator o umowach na rok 2015 zawartych przez Narodowy Fundusz Zdrowia ze świadczeniodawcami tytułem finansowania leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego. www.nfz.gov.pl
- [59] Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych – Załącznik nr 3 do zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 r..
- [60] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych – Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 r. zmieniający załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [61] 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.
- [62] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.
- [63] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m101&ms=&ml=pl&mi=126&mx=0&mt=&my=152&ma=011118>, (stan na 25.09.2012).
- [64] Wyniki badania kwestionariuszowego przedstawione w Analizie ekonomicznej dotyczącej niniejszego problemu zdrowotnego, kwiecień 2014.
- [65] Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.

10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Parametry biochemiczne potwierdzające diagnozę tyrozynemii typu I.	16
Tabela 2. Zmiany w funkcjonowaniu wątroby związane z tyrozynemią typu I [2], [3].	17
Tabela 3. Diagnostyka różnicowa tyrozynemii typu I na podstawie obserwowanych objawów [3], [14].	19
Tabela 4. Zestawienie badań laboratoryjnych, które muszą być cyklicznie wykonywane u pacjentów chorych na tyrozynemię typu I przyjmujących nityzynon [10].	27
Tabela 5. Zestawienie rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie stosowania nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typ I (HT-1); (stan na: 13.02.2015 rok) [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48].	36
Tabela 6. Obliczenia cen w imporcie docelowym produktu leczniczego Orfadin®.	39
Tabela 7. Dane kosztowe uzyskane z Ministerstwa Zdrowia [7].	39
Tabela 8. Informacje na temat aktualnego wykorzystania produktu leczniczego Orfadin® w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu 1 w Polsce [7].	40
Tabela 9. Obliczenia cen hurtowych brutto produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) oraz limitów finansowania.	44
Tabela 10. Koszt stosowania poszczególnych opakowań produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta.	45

Spis rysunków

Rysunek 1. Szlak metaboliczny tyrozyny i jego zaburzenia w tyrozynemii typu I [1], [12].	12
---	----

11. ANEKS

11.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ORFADIN®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Orfadin® (nityzynon) firmy Swedish Orphan International AB [26].

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm.

Kod ATC: A16 AX 04.

Mechanizm działania: Zaburzenie biochemiczne w dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) polega na braku hydrolazy fumaryloacetoctanu - końcowego enzymu na szlaku katabolicznym tyrozyny. Nityzynon jest konkurencyjnym inhibitorem dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogronianu, enzymu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetoctanu w szlaku katabolicznym tyrozyny. Hamując normalny katabolizm tyrozyny u pacjentów z HT-1, nityzynon przeciwdziała kumulacji toksycznych półproduktów - maleiloacetoctanu i fumaryloacetoctanu. U pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I (HT-1) półprodukty te zostają zamienione na toksyczne metabolity bursztynyloaceton i bursztynyloacetoctan. Bursztynyloaceton hamuje szlak syntezy porfiryny prowadząc do kumulacji kwasu 5-aminolewulinowego. Leczenie nityzynonem prowadzi do normalizacji metabolizmu porfiryny z normalną aktywnością syntazy erytrocytów PBG i poziomu 5-ALA w moczu, zmniejszenia wydalanego z moczem bursztynyloacetonu, zwiększenia stężenia tyrozyny w osoczu oraz zwiększenia wydalanych z moczem kwasów fenolowych. Dane uzyskane podczas badania klinicznego wskazują, że u ponad 90% pacjentów stężenie bursztynyloacetonu wydalanego z moczem uległo normalizacji w pierwszym tygodniu leczenia. Po właściwym dostosowaniu dawki nityzynonu obecność bursztynyloacetonu nie powinna być wykrywana w moczu i osoczu.

Postać farmaceutyczna: Kapsułki twarde. Białe, nieprzezroczyste kapsułki oznakowane czarnym nadrukiem „NTBC 2mg” na otoczce kapsułki. Kapsułki zawierają biały lub białawy proszek.

Wskazania: Leczenie pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typ I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Dawkowanie i sposób podawania:

Leczenie nityzynonem należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu (HT-1). Leczenie pacjentów z wszystkimi genotypami choroby należy rozpoczynać jak najwcześniej w celu zwiększenia szansy przeżycia i uniknięcia powikłań

obejmujących: niewydolność wątroby, nowotwór wątroby i chorobę nerek. Podczas leczenia nityzynonem wymagane jest jednoczesne stosowanie diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę oraz monitorowanie aminokwasów w osoczu. Dawkę nityzynonu należy dostosować indywidualnie dla danego pacjenta. Zalecana początkowa dawka leku dla dzieci i dorosłych wynosi 1 mg/kg masy ciała/dobę podzielona na 2 dawki podawane doustnie. Jeśli po upływie jednego miesiąca od rozpoczęcia leczenia nityzynonem bursztyniuloaceton jest nadal obecny w moczu, należy zwiększyć dawkę nityzynonu do 1,5 mg/kg masy ciała/dobę w 2 podzielonych dawkach. Po dokonaniu oceny wszystkich parametrów biochemicznych może okazać się konieczne zwiększenie dawki do 2 mg/kg masy ciała/dobę. Jest to maksymalna dawka w przypadku wszystkich pacjentów. Jeśli odpowiedź biochemiczna jest zadowalająca, dawkę należy modyfikować jedynie w przypadku zwiększenia masy ciała.

Kapsułkę można otworzyć i bezpośrednio przed podaniem wymieszać jej zawartość (proszek) z niewielką ilością wody lub mieszanki dietetycznej.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Matki przyjmujące nityzynon nie mogą karmić piersią.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Orfadin® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Swedish Orphan International AB, Drottninggatan 98, SE-111 60 Sztokholm, Szwecja.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/04/303/001.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21/02/2005.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21/02/2010.

Informacje o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.