



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Nulibry (fosdenopteryna)

we wskazaniu:

leczenie pacjentów z niedoborem kofaktora
molibdenowego typu A

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 15/2023

Data ukończenia: 18.02.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	5
1.1 Przedmiot analizy	5
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	5
1.3 Ocena populacji docelowej	5
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	6
1.5 Siła interwencji	6
1.6 Ocena ekonomiczna.....	6
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	7
2 PRZEDMIOT ANALIZY	8
2.1 Informacje podstawowe	8
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	8
2.1.1. Przeciwwskazania.....	8
2.1.2. Diagnostyka	9
3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	10
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	10
3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	10
3.1.2. Oszacowanie YLL i DALY na podstawie danych badań klinicznych.....	11
3.1.3. Problem zdrowotny – Informacje ogólne	12
3.1.4. Kryteria populacji docelowej	13
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	14
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	14
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	14
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	14
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	14
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	15
3.6. Horizon scanning.....	15
4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	16
4.1. Szacowanie wielkości populacji	16
4.1.1. Opis metodyki	16
4.1.2. Wyniki oszacowań	16
4.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	16
5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	17
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
5.2. Opis badań	17
5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	20

5.4.	Ocena jakości badań.....	20
5.4.1.	Ocena jakości badań wg skali NICE.....	20
5.4.2.	Opis komparatora.....	22
5.4.3.	Opis punktów końcowych.....	22
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	22
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	22
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	23
5.5.	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	23
6.	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	24
6.1.	Ocena skuteczności klinicznej	24
6.2.	Ocena bezpieczeństwa stosowania	27
6.3.	Możliwości diagnostyczne i skринing pacjentów	28
6.4.	Podsumowanie siły interwencji	28
7.	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	29
7.1.	Dane wejściowe do modelu	29
7.2.	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	29
7.2.1.	Założenia	29
7.2.2.	Dane wejściowe	29
7.2.3.	Wyniki	30
7.3.	Model farmakoekonomiczny	30
7.3.1.	Założenia	30
7.3.2.	Dane wejściowe	30
7.3.3.	Wyniki	30
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	31
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	31
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	33
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	33
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	33
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	33
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	33
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	33
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	33
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	34
9.1.	Wskaźniki oceny efektywności.....	34
9.2.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	34
10.	PIŚMIENNICTWO	35
11.	SPIS TABEL I RYSUNKÓW	36
11.1.	Spis tabel.....	36
11.2.	Spis rysunków	36

12. ZAŁĄCZNIKI	37
Załącznik 1. Strategie wyszukiwania	37
Załącznik 2. Kategorie „Istotność wyniku badania pierwotnego”	38
Załącznik 3. Kategorie „Poziomów dowodów naukowych”	38

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Nulibry (fosdenopteryna) zarejestrowana 15.09.2022 r. we wskazaniu: leczenie pacjentów z niedoborem kofaktora molibdenowego (MoCD, ang. molybdenum cofactor deficiency) typu A.

Lek został zakwalifikowany do grupy: ATC: A16AX19 – Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm. Decyzją wykonawczą KE zaliczany jest do leków sierocych od 22.09.2010 r. (EU/3/10/777).

Nulibry jest to proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 9,5 mg. Zalecana dawka podstawowa fosdenopteryny to 0,9 mg/kg m.c. we wstrzyknięciu dożylnym raz dziennie.

Przeciwwskazania do stosowania to: nadwrażliwość na substancję czynną (fosdenopteryna) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (kwas askorbinowy; mannitol; sacharoza; kwas solny; sodu wodorotlenek).

Przed leczeniem należy potwierdzić rozpoznawanie genetycznie lub wstępnym rozpoznaniem MoCD typu A. Pacjenci ze wstępnym rozpoznaniem MoCD typu A muszą zostać poddani badaniu genetycznemu w celu potwierdzenia rozpoznania MoCD typu A.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Choroba doprowadza do przedwczesnego zgonu i trwałej niepełnosprawności, a przebieg choroby jest szybki. Niedobór kofaktora molibdenowego typu A (MoCD, ang. molybdenum cofactor deficiency) jest bardzo rzadką, szybko postępującą, przewlekłą i najczęściej śmiertelną chorobą, wywołaną autosomalnym recesywnym wrodzonym zaburzeniem metabolizmu. MoCD typu A jest klasyfikowany na podstawie uszkodzonego genu, z mutacjami odpowiednio w MOCS1, MOCS2/MOCS3 (gen syntezy kofaktora molibdenu 1, 2/3) i GPHN (gen gefiryny). Choroba skutkuje całkowitą utratą aktywności enzymu MOCS1A/B (tj. enzymu zależnego od kofaktora molibdenowego) i uniemożliwia tworzenie cyklicznego monofosforanu piranopteryny (cPMP). Toksyczność siarczynowa spowodowana MoCD może prowadzić do znacznych, nieodwracalnych uszkodzeń strukturalnych mózgu.

Główne objawy choroby to zanik odruchu ssania, zaburzenia językowe, wzrokowe i motoryczne o różnym stopniu nasilenia, encefalopatia padaczkowa, niepełnosprawność intelektualna, spastyczność mięśni, małogłowie, dysmorfia twarzy oraz przemieszczenie soczewki. Objawy choroby pojawiają się z reguły w pierwszym tygodniu po narodzinach.

Według oszacowań własnych Agencji MoCD odpowiada za około 71,2 utraconych lat życia/pacjenta. W przypadku braku leczenia jednego roku dożywa ok. 35,1% pacjentów. Szacuje się, że w Polsce MoCD typu A odpowiada za 1,2 DALY/100 tys. i 1,0 YLL/100 tys.

Oszacowanie obciążenia populacyjnego stanem klinicznym wg metodologii GBD oparto o dane najbliższe ocenianemu problemowi zdrowotnemu „Inne niedobory żywieniowe”, wynoszące ogółem dla Polski w 2019 r. odpowiednio 9,9 DALY/100 tys. oraz 1,2 YLL/100 tys. ludności.

Nie odnaleziono jakichkolwiek wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia MoCD typu A.

Dostępne dla pacjenta opcje terapeutyczne w Polsce nie realizują celu terapeutycznego w danym wskazaniu i obejmują wyłącznie leczenie objawowe, w tym terapię żywieniową (stosowanie diety ubogiej w cysteinę), gastrostomie (u pacjentów z problemami z żywieniem), suplementację tiaminy i magnezu oraz leczenie innych objawów (migreny, napady padaczkowe, opóźnienie rozwoju, niepełnosprawność, spastyczność/dystonia i ektopia soczewki).

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na maksymalnie 5 nowych przypadków rocznie. Zgodnie z modelowaniem krzywych przeżycia u pacjentów leczonych fosdenopteryną w kolejnych latach będzie następowała kumulacja pacjentów, nawet do 200 pacjentów leczonych rocznie w horyzoncie czterdziestoletnim. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować fosdenopterynę. Wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia w pierwszym i drugim roku po objęciu refundacją to odpowiednio maks. 5 i 10 osób.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Do analizy klinicznej włączono dokumentację rejestracyjną Nulibry, która objęła pięć jednoramiennych badań pierwotnych oraz dodatkowo cztery opisy przypadków. W badaniach z aktywną interwencją stosowano rekombinowany cPMP (rcPMP, w badaniu MCD-501 i opisach przypadków) lub fosdenopterynę (cPMP, w badaniach MCD-201 i MCD-202), które uważa się za swoje odpowiedniki. Zaraportowano wyniki do 14 lat obserwacji a badania są kontynuowane.

Ograniczenia wynikające z danych badania w kontekście ocenianego problemu zdrowotnego, to: (1) ograniczenia wynikające z metodyki (niska jakość dowodów naukowych; wnioskowanie oparte o porównanie naiwne wyników badań jednoramiennych, niską liczebność populacji szczególnie w długim horyzoncie), (2) brak dowodów równoważności rekombinowanego i syntetycznego cPMP.

1.5 Siła interwencji

Wyniki oceny skuteczności zaprezentowano na podstawie analizy łączonej (data odcięcia: 31 października 2021), obejmującej badania interwencyjne (MCD-501, MCD-201, MCD-202) oraz naturalny przebieg choroby (MCD-502). Analizowano zdarzenia w grupie eksperymentalnej vs. zdarzenia w naturalnym przebiegu choroby, uwzględniając:

- 1) porównanie ze wszystkimi pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby – tj. vs. **FAS (analiza podstawowa)**; oraz
- 2) porównanie z pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby stosując mapowanie względem mutacji genetycznej (ang. genotypically matched patients) lub objawów choroby, jeśli brakowało dopasowania – tj. vs. **GMAS (analiza dodatkowa)**.

Fosdenopteryna w porównaniu z naturalną historią choroby wpłynęła na istotnie statystycznie:

- 1) **dłuższe przeżycie całkowite** w grupie eksperymentalnej vs. FAS (OR=12,00 (95%CI: 2,34–61,53) p=0,003); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 86,7% vs. 35,1% (okres obserwacji: 1 rok);
- 2) poprawę jakości życia, odnoszącą się do:
 - a) **zmniejszenia odsetka pacjentów doświadczających drgawek**: (a) w grupie eksperymentalnej vs. FAS: (OR=0,22 (95%CI: 0,05–0,98) p=0,0048); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 64,3% vs. 89,2%; (b) w grupie eksperymentalnej vs. GMAS: (OR=0,10 (95%CI: 0,01–0,99) p=0,0049); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 64,3% vs. 94,7%;
 - b) **zwiększenia odsetka pacjentów żywionych doustnie**, w grupie eksperymentalnej vs. GMAS: (OR=4,67 (95%CI: 1,01–21,65) p=0,049); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 57,1% vs. 22,2%.

W ramach czterech dodatkowych opisów przypadków, leczonych było pięciu pacjentów. Czterech z pięciu pacjentów żyło na koniec okresu obserwacji (18–24 miesięcy), jeden pacjent zmarł po 6 dniach od urodzenia. Brak występowania drgawek lub zmniejszenie ich nasilenia raportowano u dwóch z czterech pacjentów leczonych rcPMP.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia i infekcje oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym powikłania związane z urządzeniem. Nie było konieczności przerwania leczenia u żadnego z pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych.

Fosdenopteryna wykazuje znaczącą, istotną klinicznie wielkość efektu klinicznego dotyczącego istotnego klinicznie punktu końcowego (przeżycie), przy wykazanej istotności statystycznej danych. Fosdenopteryna wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Na niepewność wyników badań wskazuje umiarkowana jakość włączonych badań (4–5 pkt na 8 pkt w skali NICE). Obniżona ocena jakości badań wynikała głównie z realizacji badań w pojedynczym ośrodku (opisy pojedynczych przypadków). Kategorie w ramach, których stracono najwięcej pozytywnych ocen to: (1) jasność (precyzyjność) definicji punktów końcowych (tylko jedno badanie uzyskało ocenę pozytywną spośród ocenianych), (2) konsekwentność rekrutacji.

1.6 Ocena ekonomiczna

Terapia z zastosowaniem Nulibry mimo istotnego wpływu na wydłużenie życia pacjentów wiąże się z bardzo wysokimi kosztami i istotną niepewnością w zakresie jakości życia pacjentów (koszt ok. 2,20 mln zł rocznie/pacjenta oraz ICER = 1,89 mln zł/LYG; koszt leku na podstawie fiercepharma.com oraz aktualnego kursu walut). Lek podawany jest dożywotnio, dawkowanie rośnie w przypadku pacjentów dobrze odpowiadających na

leczenie, tj. długo leczonych i ze zwiększającą się masą ciała. Jednakże, schemat finansowania przyjęty w USA gwarantuje stałość kosztów (tj. koszt za rok terapii jest niezależny od przyjmowanej dawki).

W związku z niedawną rejestracją nie są jeszcze dostępne analizy HTA, analizy ekonomiczne ani rekomendacje refundacyjne.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Istnieje przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowanego. Potencjalna decyzja o finansowaniu ze środków publicznych powinna uwzględnić możliwość wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka typu cap, tj. przejęcia przez producenta leku ryzyka związanego z większą epidemiologią choroby niż prognozowana. Populacja docelowa powinna obejmować pacjentów z potencjalnie najlepszą odpowiedzią na leczenie tj. z bardzo wczesnie postawioną diagnozą i natychmiastowo rozpoczętą terapią, optymalnie w ciągu kilku dni od narodzin. Zasadnym wydaje się badać przesiewowo wszystkich pacjentów z historią choroby w rodzinie tuż po urodzeniu lub prenatalnie.

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące niepewności wnioskowania to:

- Ocena skuteczności technologii na podstawie analizy łącznej MCD obejmującej trzy jednoramienne badania (klasyfikacja IID zgodnie z wytycznymi HTA Agencji) bez równoczesnego ramienia kontrolnego. Poważne ograniczenie stanowi niewystarczająco długi okres obserwacji, który nie pozwala na ocenę długoterminowych wyników skuteczności, w szczególności w zakresie prawidłowego rozwoju pacjentów. Niewielka liczebność populacji włączonej do badania oraz brak raportowania wyników w podziale na czas od narodzin/wystąpienia objawów do rozpoczęcia terapii lub w odniesieniu do ciężkości objawów w momencie diagnozy utrudnia analizę optymalnej selekcji pacjentów, której celem byłoby 1) uzyskanie wysokiej skuteczności u pacjentów dobrze rokujących i 2) uniknięcie długoletniej uporczywej terapii u pacjentów ze zbyt późną diagnozą i nieodwracalnymi uszkodzeniami mózgu.
- Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego badań rejestracyjnych (ograniczona precyzyjność definicji punktów końcowych oraz brak informacji konsekwentnej rekrutacji pacjentów).
- Ryzyko niedoszacowania liczebności populacji z uwagi na niską świadomość choroby w Polsce.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Nul bry (fosdenopteryna), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 9,5 mg
Substancja czynna	Fosdenopteryna
Oceniane wskazanie	Leczenie pacjentów z niedoborem kofaktora molibdenowego (MoCD, ang. Molybdenum cofactor deficiency) typu A. ICD-10: E61.5 – Niedobór molibdenu
Kryteria diagnostyczne	Diagnostyka MoCD przeprowadzana jest na podstawie badań genetycznych. Wyniki badań laboratoryjnych w MoCD typu A obejmują podwyższony poziom sylfocysteiny, ksantyny i hipoksantyny w moczu oraz osoczu; dodatni wynik testu siarczynowego w moczu oraz spadek poziomu kwasu moczowego w moczu i surowicy.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Raz dziennie. Dawkowanie podstawowe 0,9 mg/kg m.c.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	U pacjentów z MoCD typu A występują mutacje w genie syntezy kofaktora molibdenowego1 (MOCS1), prowadzące do niewystarczającej, zależnej od MOCS1A/B, syntezy substratu pośredniego cPMP. Terapia zastępcza substratami przy zastosowaniu leku NULIBRY zapewnia egzogenne źródło cPMP, który jest przekształcany w molybdopterynę. Następnie molybdopteryna przekształca się w kofaktor molibdenowy, który jest potrzebny do aktywacji enzymów zależnych od molibdenu, w tym oksydazy siarczynowej (ang. Sulphite oxidase, SOX), enzymu obniżającego stężenie siarczynów neurotoksycznych.
Grupa ATC	A16AX19 – Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm
Status leku sierocego	Tak. Decyzja wykonawcza KE z dnia 22.09.2010 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady (EU/3/10/777).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	15.09.2022 r.; EU/1/22/1684/001
Podmiot odpowiedzialny	Comharsa Life Sciences Limited 10 Earlsfort Terrace Dublin 2 D02 T380 Irlandia

Źródło: ChPL Nulibry [data dostępu: 15.09.2022]

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.1.1. Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu jest nadwrażliwość na substancję czynną (fosdenopteryna) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas askorbinowy; mannitol; sacharoza; kwas solny; sodu wodorotlenek (ChPL Nulibry).

2.1.2. Diagnostyka

2.1.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Diagnostyka MoCD przeprowadzana jest na podstawie badań genetycznych. Wyniki badań laboratoryjnych w MoCD typu A obejmują:

- podwyższony poziom sulfocysteiny, ksantyny i hipoksantyny w moczu oraz osoczu;
- dodatni wynik testu siarczynowego w moczu;
- spadek poziomu kwasu moczowego w moczu i surowicy.

2.1.2.2. Monitorowanie

Możliwość wystąpienia nadwrażliwości na światło

Ze względu na możliwość wystąpienia nadwrażliwości na światło, należy ograniczyć do minimum narażenie na bezpośrednie działanie promieni słonecznych i sztuczne promieniowanie UV. Konieczne jest również stosowanie środków ostrożności, np. stosowanie kremów z filtrem o szerokim spektrum ochrony przed słońcem; noszenie odzieży chroniącej przed słońcem; noszenie kapelusza oraz okularów przeciwsłonecznych. Opiekunowie/pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej, jeśli u pacjenta wystąpi wysypka lub zauważone zostaną objawy reakcji nadwrażliwości na światło (zaczerwienienie, uczucie pieczenia skóry, pęcherze). Lekarze powinni rozważyć suplementację witaminy D ze względu na stosowanie filtrów przeciwsłonecznych i odzieży chroniącej przed promieniami słonecznymi oraz udzielić odpowiedniej porady opiekunom/pacjentom.

3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. Skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Nie odnaleziono danych szacujących obciążenie kliniczne wywołane niedoborem kofaktora molibdenowego. Oszacowanie DALY oparto o dane najbliższe ocenianemu problemowi zdrowotnemu, tj. o oszacowanie DALY dla pacjentów z niedoborem żywieniowym.

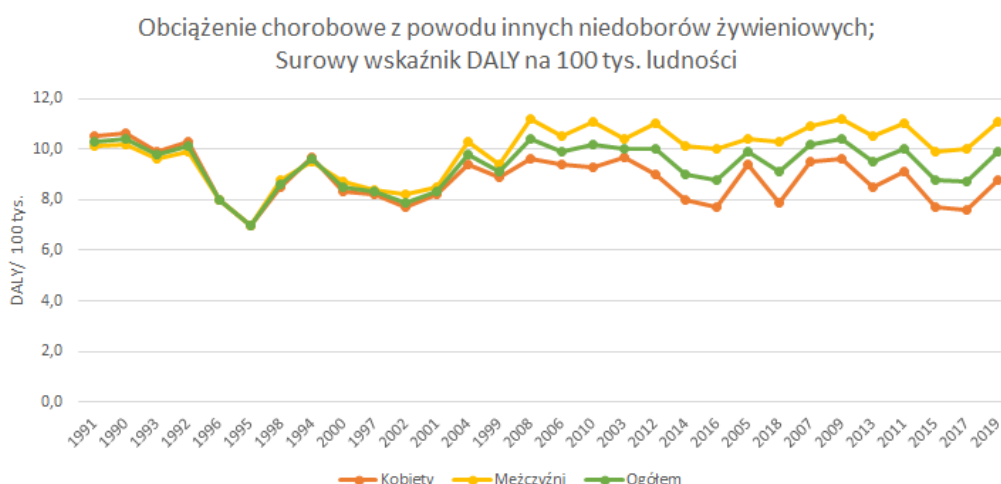
Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) oceniane wskazanie klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: inne niedobory żywieniowe (ang. Other nutritional deficiencies). Kategoria nie jest jednak specyficzna dla ocenianego wskazania. W Polsce w 2019 roku nie odnotowano osób chorych z „innymi niedoborami żywieniowymi” ani nowych przypadków w tej kategorii schorzenia (chorobowość i zapadalność wg. danych GBD wskazuje 0/100 tys. u obu płci).

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years.), współczynnik na 100 tys.: Ogółem: 9,9 (6,5–14,6); Kobiety: 8,8 (5,5–13,5); Mężczyźni: 11,1 (7,1–16,6).
- W tym, utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.: Ogółem: 1,2 (0,9–2,5); Kobiety: 1,0 (0,7–2,2); Mężczyźni: 1,3 (0,9–3,4).

Wykres trendu dla DALY i YLL znajdują się poniżej.

Rysunek 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990–2019



Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990–2019

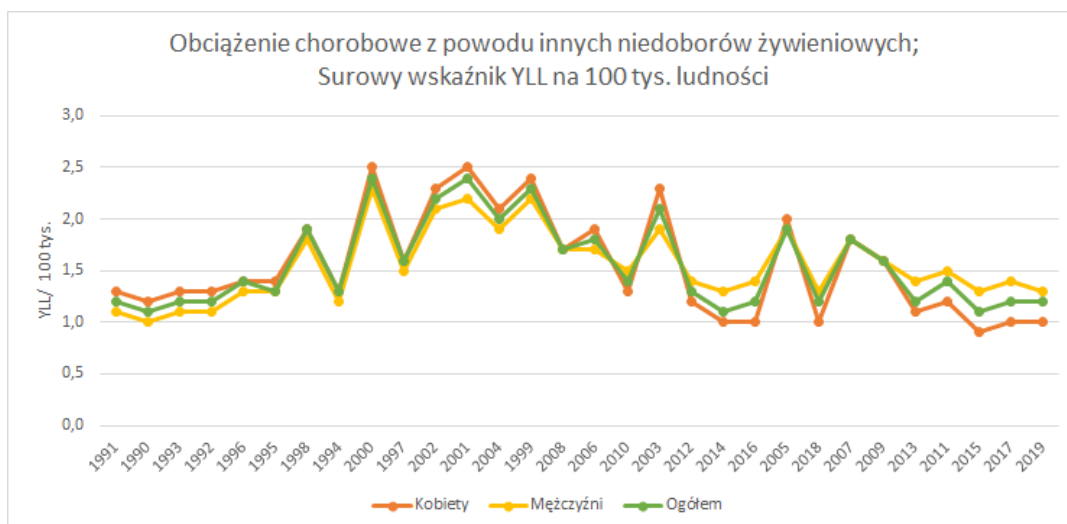


Tabela 2. Wagi niesprawności

Problem zdrowotny	Stan ciężkości	Opis stanu	Średnia waga niesprawności (95%CI)
Inne niedobory żywieniowe	-	-	-
Idiopatyczna, ciężka postać epilepsji	Napady epileptyczne raz w miesiącu lub częściej	Pacjent ma drgawki raz w miesiącu lub częściej, z gwałtownymi skurczami i sztywnością mięśni, utratą przytomności i utratą kontroli nad oddawaniem moczu lub stolca. Pomiedzy napadami pacjent ma utraty pamięci i trudności z koncentracją.	0,552 (0,375-0,71)
Idiopatyczna, mniej ciężka postać epilepsji	Napady epileptyczne, jeden do 11 razy w roku	Pacjent ma drgawki dwa do pięciu razy w roku z gwałtownymi skurczami i sztywnością mięśni, utratą przytomności i utratą kontroli nad oddawaniem moczu lub stolca.	0,263 (0,173-0,367)
Rzucawka	Umiarkowany ból brzucha i ciężka padaczka	Umiarkowany ból brzucha i ciężka padaczka	0,602 (0,427-0,753)

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [data dostępu: 08.02.2023]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z „Inne niedobory żywieniowe”.

Parametr	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	194,6	247,7	442,3
DALY	1737,9	2061,3	3799,2

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 08.02.2023]

3.1.2. Oszacowanie YLL i DALY na podstawie danych badań klinicznych

Dodatkowo przeprowadzono oszacowanie utraconych lat życia w populacji zgodnej z wnioskowaną. Posłużono się tablicami trwania życia w populacji polskiej (GUS 2023), danymi badań klinicznych raportującymi przeżycie pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby (FDA Nulibry), oraz danymi przeżycia całkowitego w populacji leczonej (FDA Nulibry). Oszacowanie komponenty YLD dla DALY oparto o wagi niesprawności przedstawione w Tabeli 2. Przyjęto założenie konserwatywne, tj. użyto wagi dla najcięższego stanu zdrowia.

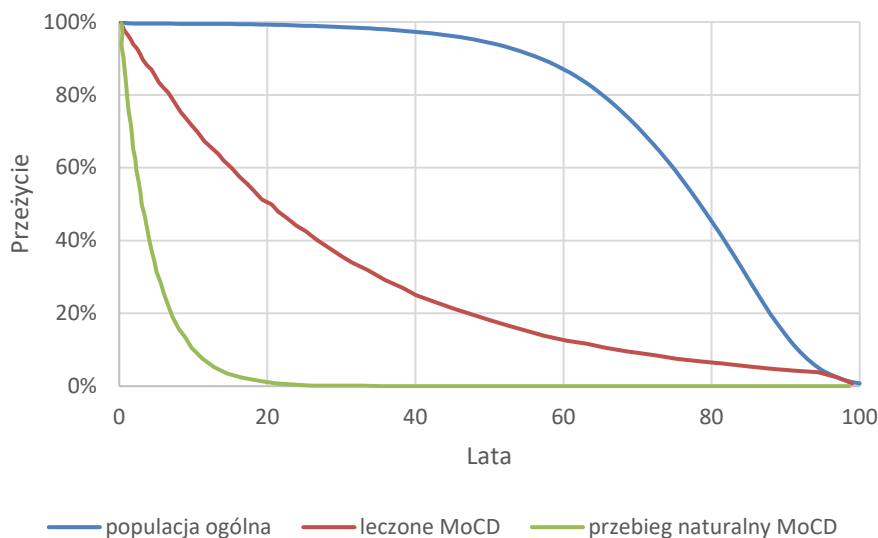
Dane badań klinicznych ekstrapolowano w dożywotnym horyzoncie (tj. 100 lat z uwagi na występowanie objawów choroby w pierwszych dniach życia dziecka). Wybór krzywej modelowania przeprowadzono na podstawie kryteriów AIC i BIC oraz wizualnej inspekcji przebiegu krzywych. Ostatecznie modelowanie i oszacowania przeprowadzono stosując krzywą wykładniczą.

MoCD wiązało się średnio z utratą ok. 71,2 lat życia/pacjenta. Terapia Nulibry może zmniejszyć YLL o ok. 42,5% (oszacowanie konserwatywne, patrz również wykres i tabela poniżej).

Tabela 4. Oszacowanie własne YLL i DALY dla pacjentów z MoCD (GUS 2023, EPAR Nulibry; Tabela 2)

Parametr	YLL	YLL / 100 tyś.	DALY	DALY/ 100 tyś.
Wartość	356,15	1,0	426,4	1,2

Rysunek 3. Analiza YLL w populacji pacjentów z MoCD (GUS 2023, EPAR Nulibry)



3.1.3. Problem zdrowotny – Informacje ogólne

ICD-10: E61.5 - Niedobór molibdenu

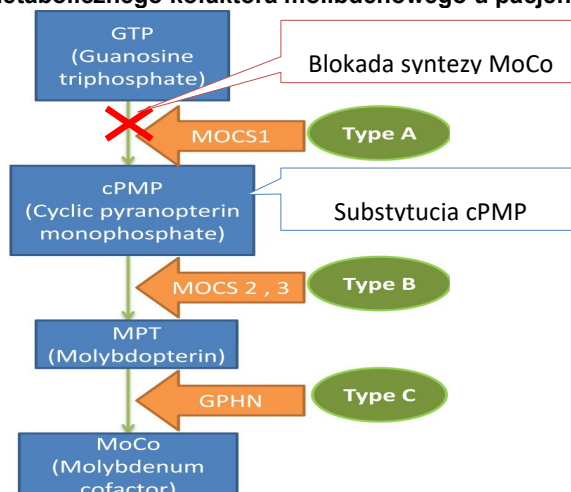
Definicja

Niedobór kofaktora molibdenowego typu A (MoCD, ang. Molybdenum cofactor deficiency) jest bardzo rzadką, szybko postępującą, przewlekłą i najczęściej śmiertelną chorobą, wywołaną autosomalnym recesywnym wrodzonym zaburzeniem metabolizmu. MoCD typu A jest jednym z trzech znanych typów MoCD (typ A, typ B lub typ C), który jest klasyfikowany na podstawie uszkodzonego genu, z mutacjami odpowiednio w MOCS1, MOCS2/MOCS3 (gen syntezy kofaktora molibdenu 1, 2/3) i GPHN (gen gefiryny).

Typ A MoCD (występujący u ok. 2/3 pacjentów) skutkuje całkowitą utratą aktywności enzymu MOCS1A/B (tj. enzymu zależnego od kofaktora molibdenowego) i uniemożliwia tworzenie cyklicznego monofosforanu piranopteryny (cPMP). Ten sam fenotyp uszkodzenia neurologicznego spowodowanego podwyższonym poziomem siarczynów występuje w MoCD typu A, B i C oraz w izolowanym niedoborze oksydazy siarczynowej (ISOD) i wskazuje na neurotoksyczność siarczynów jako główny mechanizm choroby. Toksyczność siarczynowa spowodowana MoCD może prowadzić do znacznych, nieodwracalnych uszkodzeń strukturalnych mózgu (EPAR 2022).

Główne objawy choroby to zanik odruchu ssania, zaburzenia językowe, wzrokowe i motoryczne o różnym stopniu nasilenia, encefalopatia padaczkowa, niepełnosprawność intelektualna, spastyczność mięśni, małogłowie, dysmorfia twarzy oraz przemieszczenie soczewki. Objawy choroby pojawiają się z reguły w pierwszym tygodniu po narodzinach.

Rysunek 4. Zaburzenia szlaku metabolicznego kofaktora molibdenowego u pacjentów z MoCD typu A, B i C.



Epidemiologia

Obserwowana zapadalność na MoCD ulega stopniowej zmianie wraz z lepszym zrozumieniem choroby. W literaturze opisano ponad 100 przypadków MoCD, reprezentujących liczne grupy etniczne. W literaturze szacuje się, że choroba ta występuje u mniej niż 1/100 tys. do 200 tys. noworodków na świecie (EPAR 2022).

Uważa się jednak, że MoCD jest niedodiagnozowana. Szacunki oparte na równaniu Hardy'ego-Weinberga i częstotliwościach alleli reprezentowanych wariantów mieściły się w zakresie od 1/341 690 do 1/411 187 noworodków na świecie (EPAR 2022).

Najnowsze szacunki dotyczące występowania MoCD typu A w UE opierają się na 20 publikacjach i zgłoszeniach pojedynczych przypadków dowolnego typu MoCD. Wśród nich odnotowano łącznie 53 przypadki MoCD typu A, co prowadzi do szacunkowej częstości występowania MoCD typu A wynoszącej 0,005/10 tys. mieszkańców (EPAR 2022).

Rokowanie

W przypadku braku leczenia pacjenci zazwyczaj umierają w ciągu pierwszych lat życia; mediana przeżycia wynosi 36 miesięcy. Brak informacji nt. różnic występowania choroby u różnych płci (EPAR 2022).

3.1.4. Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z ChPL lek należy podawać pacjentom z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem lub wstępnym rozpoznaniem MoCD typu A. Pacjenci ze wstępnym rozpoznaniem MoCD typu A muszą zostać poddani badaniu genetycznemu w celu potwierdzenia rozpoznania MoCD typu A. Należy przerwać leczenie, jeśli wstępne rozpoznanie MoCD typu A nie zostanie potwierdzone badaniem genetycznym.

Tabela 5. Kryteria włączenia populacji docelowej w badaniach klinicznych

Badanie	Kryteria populacji docelowej
Badania interwencyjne (rejestracyjne)	
MCD-501 (Schwahn 2015)	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A lub B (diagnozowani na podstawie pomiaru stężenia cPMP w moczu przed leczeniem oraz sekwencjonowania genów MOCS1 i MOCS2).
MCD-201 (EPAR Nul bry)	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A (diagnozowani na podstawie badania genetycznego)
MCD-202 (EPAR Nul bry)	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A (diagnozowani na podstawie badania genetycznego lub w przypadku noworodków na podstawie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych)
Badania interwencyjne (dodatkowe badania zidentyfikowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury)	
Hitzert 2012	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A (diagnozowani na podstawie objawów klinicznych, wyników badań laboratoryjnych i badania genetycznego)
Veldman 2010	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A (diagnozowani na podstawie objawów klinicznych, wyników badań laboratoryjnych i badania genetycznego)
Hismi 2015	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A (nie sprecyzowano kryteriów diagnostycznych)
Bowhay 2013	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A (diagnozowani na podstawie objawów i historii rodzinnej)

Badanie	Kryteria populacji docelowej
Naturalna historia choroby (rejestracyjne)	
MCD-502 (EPAR Nul bry)	Kryteria włączenia: Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A, B, C, nieznanym i izolowanym SOX niedoborem (diagnozowani na podstawie badania genetycznego i wyników badań laboratoryjnych).
MCD-503 (EPAR Nul bry)	Kryteria włączenia: Pacjenci z badań MCD-501 i MCD-502 którzy żyli w chwili zakończenia badania.

PODSUMOWANIE:

Kryteria diagnostyczne MoCD w ChPL są zgodne z kryteriami stosowanymi w badaniach klinicznych i opisach przypadków. Standardem diagnostycznym jest potwierdzenie choroby w badaniu genetycznym.

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych przeprowadzono przegląd baz informacji medycznych (PubMed, Embase, Cochrane). Dokonano również wyszukiwania wolnotekstowego za pomocą ogólnodostępnych wyszukiwarek internetowych oraz przeszukano poniższe strony internetowe:

- <https://www.canmat.org/> (Kanada, data dostępu: 06.02.2023 r.);
- <https://www.who.int/> (data dostępu: 06.02.2023 r.);
- <https://www.ecdc.europa.eu/en> (data dostępu: 06.02.2023 r.);
- <https://www.hpsc.ie/> (Irlandia, data dostępu: 06.02.2023 r.);

W celu odnalezienia aktualnych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia MoCD typu A, podczas wyszukiwania użyto m.in. następujących słów kluczowych: *molybdenum cofactor deficiency*, *molybdenum cofactor deficiency type A*, *molybdenum cofactor deficiency guidelines*, *molybdenum cofactor deficiency treatment*, *MoCD guidelines*.

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia MoCD typu A.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT odnoszących się do leczenia MoCD.

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie literatury specjalistycznej. Aktualnie brakuje dostępu do aktywnego leczenia MoCD w Polsce. Terapia pacjentów z MoCD typu A obejmuje finansowanie ze środków publicznych leczenie objawowe:

- terapia żywieniowa: stosowanie diety ubogiej w cysteinę (niskie spożycie białka, ograniczenie pełnego białka naturalnego);
- gastrostomia u pacjentów z aspiracją i/lub problemami z żywieniem;
- suplementacja tiaminy (1,2 mg/dzień u niemowląt; 50 mg/dzień do 200 mg/dzień u dzieci/młodzieży) o ile konieczne;
- suplementacja magnezu i profilaktyka migreny dla osób z bólami głowy;
- standardowe leczenie napadów padaczkowych, opóźnienia rozwoju / niepełnosprawności intelektualnej, spastyczności / dystonii i ektopii soczewki (Misko 2021).

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

W ocenianym wskazaniu dostępne są refundowane opcje w leczeniu objawowym migreny, padaczki oraz niepełnosprawności intelektualnej.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Brak uwag.

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

MoCD jest bardzo rzadką, szybko postępującą, przewlekłą i najczęściej śmiertelną chorobą, wywołaną autosomalnym recesywnym wrodzonym zaburzeniem metabolizmu. MoCD typu A jest jednym z trzech znanych typów MoCD (typ A, typ B lub typ C), który jest klasyfikowany na podstawie uszkodzonego genu, z mutacjami w odpowiednio w MOCS1, MOCS2/MOCS3 (gen syntezy kofaktora molibdenu 1, 2/3) i GPHN (gen gefiryny).

Typ A MoCD (występujący u ok. 2/3 pacjentów) skutkuje całkowitą utratą aktywności enzymu MOCS1A/B (tj. enzymu zależnego od kofaktora molibdenowego) i uniemożliwia tworzenie cyklicznego monofosforanu piranopteryny (cPMP). Ten sam fenotyp uszkodzenia neurologicznego spowodowanego podwyższonym poziomem siarczynów występuje w MoCD typu A, B i C oraz w izolowanym niedoborze oksydazy siarczynowej (ISOD) i wskazuje na neurotoksyczność siarczynów jako główny mechanizm choroby. Toksyczność siarczynowa spowodowana MoCD może prowadzić do znacznych, nieodwracalnych uszkodzeń strukturalnych mózgu (EPAR 2022).

W przypadku braku leczenia pacjenci zazwyczaj umierają w ciągu pierwszych lat życia. Mediana przeżycia wynosi 36 miesięcy. Brak informacji nt. różnic występowania choroby u różnych płci (EPAR 2022).

Szacuje się, że MoCD może wiązać się z utratą ponad 71 lat życia (YLL).

3.6. Horizon scanning

Przeszukiwanie bazy clinicaltrials.gov nie wykazało żadnych dodatkowych badań klinicznych prowadzonych w analizowanej populacji.

4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1. Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z ChPL fosdenopteryny do leczenia mogą zostać zakwalifikowani pacjenci z MoCD typu A. Informacje na temat wielkości populacji na świecie i w Europie identyfikowano na podstawie EPAR Nulibry oraz danych literaturowych. W celu oszacowania wielkości populacji w Polsce, korzystano z baz danych NFZ (2019-2021).

Częstość występowania MoCD na świecie szacuje się na 1/100 000–1/200 000 żywych urodzeń (EPAR 2022; Misko 2021, Schwahn 2015). Około 2/3 pacjentów z MoCD ma mutacje w MOCS1, co klasyfikuje się jako MoCD typu A (Schwahn 2015). Najnowsze szacunki dotyczące występowania MoCD typu A w UE opierają się na 20 publikacjach i zgłoszeniach pojedynczych przypadków dowolnego typu MoCD. Wśród nich odnotowano łącznie 53 przypadki MoCD typu A, co prowadzi do szacunkowej częstości występowania (chorobowości) MoCD typu A wynoszącej 0,005/10 tys. mieszkańców (EPAR 2022).

Podobnie jak w przypadku wielu innych rzadkich chorób, rzeczywista zapadalność i chorobowość MoCD typu A pozostaje niepewna, ponieważ choroba ta jest prawdopodobnie niedostatecznie diagnozowana.

Tabela 6. Podsumowanie dostępnych danych

Współczynnik	Polska (NFZ)	Europa (EPAR)	Świat (EPAR)
Chorobowość	-	0,005/10 000 (53 przypadki MoCD typu A)	-
Zapadalność	1 (NFZ 2019-2021, przypadek identyfikowany jako ICD-10: E61.5)	-	1/100 tys. – 1/200 tys. (MoCD)

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: ok 5 pacjentów.

Liczba osób leczonych rocznie: terapia długotrwała, kumulacja pacjentów w kolejnych latach (max 5 pacjentów x ok. 41 lat przeżycia = 205 pacjentów).

Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 5 pacjentów.

Szacowana populacja w drugim roku: ok. 10 pacjentów.

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej w pierwszym roku (potencjalnej refundacji ocenianej technologii) oszacowano na ok. 5 pacjentów, a w drugim roku na ok. 10 pacjentów. Jak wynika z oszacowań Agencji, terapia Nulibry może zmniejszyć YLL o ok. 42,5% (oszacowanie konserwatywne, patrz rozdział 3.1.2), co oznacza, że terapia ocenianą technologią będzie długotrwała i powodowała kumulację pacjentów populacji docelowej w kolejnych latach. Istnieje ryzyko niedoszacowania liczebności populacji z uwagi na niską świadomość choroby w Polsce.

5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących fosdenopteryny (cPMP) w leczeniu pacjentów z MoCD typu A, przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania dokonano 2 lutego 2023 roku. Zastosowana strategia wyszukiwania została przedstawiona w Załączniku 1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi obejmującymi populację i interwencję. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

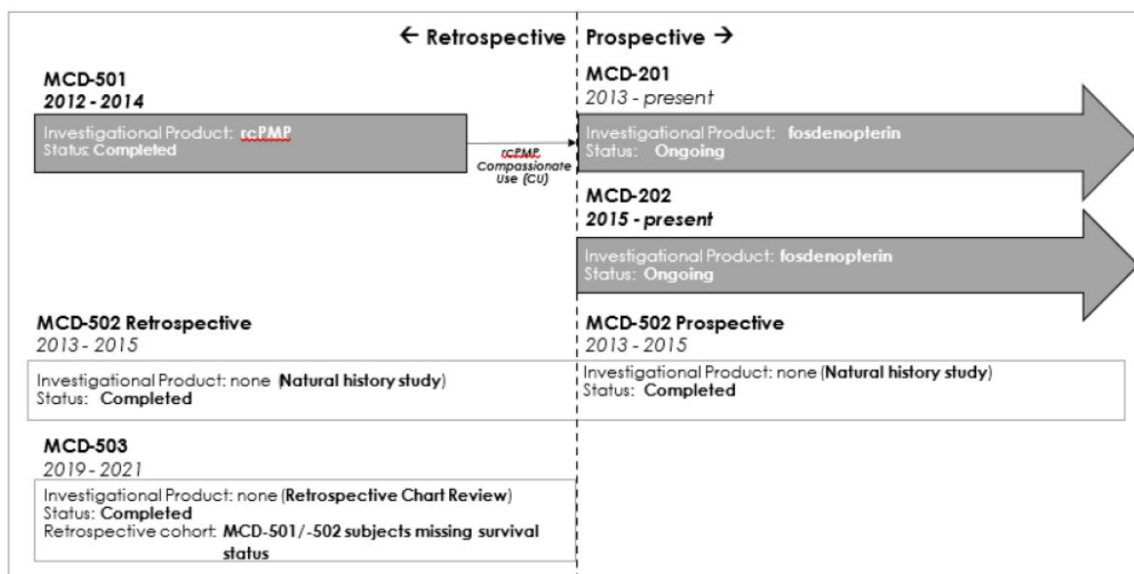
Tabela 7. Kryteria włączenia publikacji do analizy

Parametr	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Populacja zgodna z ocenianym wskazaniem: chorzy z niedoborem kofaktora molibdenowego (MoCD, ang. molybdenum cofactor deficiency) typu A	Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Oceniana interwencja: Nulibry (fosdenopteryna), stosowana w dawce 9,5 mg (w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) lub rekombinowany cPMP	Interwencja niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	Brak ograniczeń	
Punkty końcowe	Brak ograniczeń	
Typ badań	Poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności: 1) przeglądy systematyczne literatury 2) badania pierwotne oceniające skuteczność/ efektywność.	
Inne	Publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	Publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> , badania oceniające wyłącznie farmakokinetykę.

5.2. Opis badań

Do analizy włączono dokumentację rejestracyjną Nulibry (w tym publikację Schwahn 2015), która objęła pięć jednoramiennych badań pierwotnych (Rysunek 2). W ramach przeglądu systematycznego literatury dodatkowo zidentyfikowano cztery opisy przypadków pacjentów z MoCD (Veldman 2010, Hitzert 2012, Bowhay 2013, Hismi 2015).

Rysunek 5. Badania kliniczne MCD (badania z aktywną interwencją: MCD-501, MCD-201, MCD-202 oraz badania retrospektywne pacjentów nieleczonych: MCD-502 i 503).



W badaniach z aktywną interwencją stosowano rekombinowany cPMP (rcPMP, w badaniu MCD-501 i opisach przypadków) lub fosdenopterynę (cPMP, w badaniach MCD-201 i MCD-202), które uważa się za swoje odpowiedniki. Dwa badania (badanie MCD-502 i MCD-503) miały na celu zebranie danych retrospektywnych w celu utworzenia kohorty porównawczej pacjentów nieleczonych (historii naturalnej) dla zintegrowanej analizy skuteczności.

Przeptyw pacjentów i liczebność unikatowych uczestników poszczególnych badań zaprezentowano na rysunku (Rysunek 3). Analiza łączona (ang. Integrated efficacy analysis) obejmowała łącznie N=15 unikatowych pacjentów z badań MCD-501, MCD-201, MCD-202 oraz MCD-502. Badanie MCD-502 użyto jako porównanie z kohortą z naturalną historią choroby).

Charakterystykę badań pierwotnych przedstawiono w Tabeli 8.

Rysunek 6. Przeptyw pacjentów leczonych cPMP w badaniach rejestracyjnych

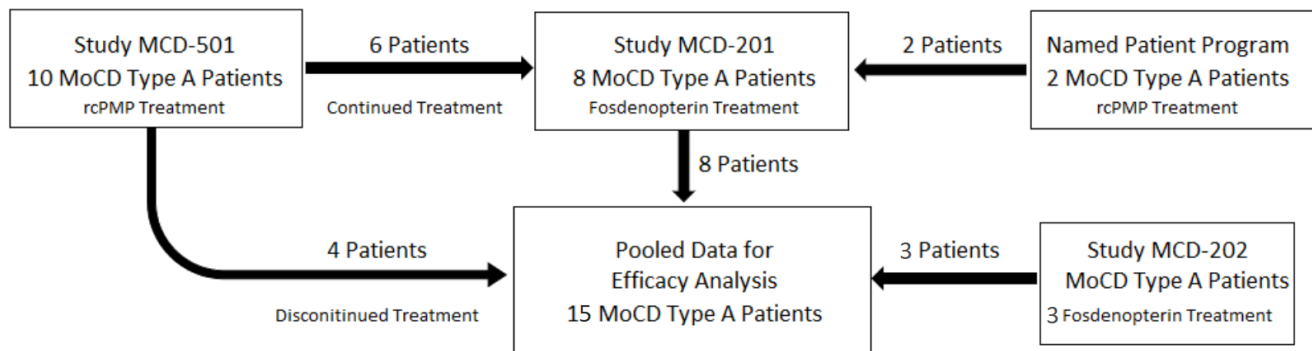


Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego (EPAR Nulibry, Schwahn 2015)

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Badania interwencyjne (rejestracyjne)				
MCD-501 11/2012 – 10/2014 ukończone [Schwahn 2015] <u>Źródło finansowania:</u> Orphatec/Colbourne Pharmaceuticals	<u>Rodzaj badania:</u> jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne, międzynarodowe, wieloośrodkowe Randomizacja: brak. Zaślepienie: brak. Typ hipotezy: brak Okres obserwacji: do 5 lat	Kryteria włączenia: Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A lub B Liczba pacjentów N=15 (typ A: n = 10; typ B: n = 4; typ nieznany: n=1)	<u>Interwencja:</u> rcPMP (80-320 µg/kg na dobę) (rekombinowany cPMP pochodzący od <i>Escherichia coli</i>)	Pierwszorzędowy: nieokreślono Pozostałe: biomarkery: stężenie S- sulfocysteiny w moczu, ksantyny i kwasu moczowego, wzrost, stan odżywiania, ocena rozwoju (GMFCS-ER, Bayley, WPPSI, Denver, GMFM-88, umiejętność siedzenia bez pomocy).
MCD-201 04/2014 w trakcie trwania <u>Źródło finansowania:</u> Orphatec/Colbourne Pharmaceuticals	<u>Rodzaj badania:</u> jednoramienne, prospektywne, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe (II fazy) Randomizacja: brak. Zaślepienie: brak. Typ hipotezy: brak <u>Okres obserwacji:</u> mediana = 5 lat	Kryteria włączenia: Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A Liczba pacjentów: N=8 (w tym 6 pacjentów z badania MCD-501 jako kontynuacja terapii)	<u>Interwencja:</u> fosdenopteryna (cPMP) (dawka początkowa fosdenopteryny dożylnie taka sama jak dawka dożylna rcPMP) Po 2 miesiącach eskalacja dawki co miesiąc o ≤ 240 µg/kg/dobę do: 6. miesiąca, niecierności, ekspozycji (AUC) przekraczającej 5 490 µg/kg/dobę. Dawka maksymalna 1 200 µg/kg/dobę.	Pierwszorzędowy: nieokreślono Pozostałe: przeżycie całkowite, biomarkery, wzrost, stan odżywiania, ocena rozwoju.
MCD-202 06/2016 w trakcie trwania <u>Źródło finansowania:</u> Orphatec/Colbourne Pharmaceuticals	<u>Rodzaj badania:</u> jednoramienne, prospektywne, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe (II/III fazy) Randomizacja: brak. Zaślepienie: brak. Typ hipotezy: brak <u>Okres obserwacji:</u> mediana = 5 lat	Kryteria włączenia: Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A Liczba pacjentów: N=5 (typ A: n = 3; typ nieznany/typ B: n= 2)	<u>Interwencja:</u> fosdenopteryna (cPMP) Wcześnieiki (wiek ciążowy <37 tygodni) Dzień 1: 525 µg/kg/dzień Terminowe narodziny (wiek ciążowy ≥37 tygodni) Dzień 1: 700 µg/kg/dzień Zwiększanie dawki w 28. dniu i w 3. miesiącu do maksymalnie 1 200 µg/kg/dobę, jeśli nie jest tolerowane lub ekspozycja (AUC) przekracza 5 490 µg/kg/dzień. Dawka maksymalna 1 200 µg/kg/dzień	Pierwszorzędowy: nieokreślono Pozostałe: przeżycie całkowite, biomarkery, wzrost, stan odżywiania, ocena rozwoju.
Badania interwencyjne (dodatkowe badania zidentyfikowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury)				
Hitzert 2012 ukończone <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<u>Rodzaj badania:</u> Opis przypadku Randomizacja: brak. Zaślepienie: brak. Typ hipotezy: brak Okres obserwacji: 21 miesięcy	Kryteria włączenia: Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A Liczba pacjentów N=1	<u>Interwencja:</u> rcPMP (80-240 µg/kg na dobę)	Pierwszorzędowy: nieokreślono Pozostałe: parametry metaboliczne, sprawność, przeżycie.
Veldman 2010 ukończone <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<u>Rodzaj badania:</u> Opis przypadku Randomizacja: brak. Zaślepienie: brak. Typ hipotezy: brak Okres obserwacji: 18 miesięcy	Kryteria włączenia: Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A Liczba pacjentów: N=1	<u>Interwencja:</u> rcPMP (80-320 µg/kg na dobę) produkowany w kulturach ekspresyjnych <i>Escherichia coli</i>)	Pierwszorzędowy: nieokreślono Pozostałe: parametry metaboliczne, sprawność, przeżycie.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Hismi 2015 ukończone Źródło finansowania: brak informacji	<u>Rodzaj badania:</u> Opis przypadku Randomizacja: brak. Zaślepienie: brak. Typ hipotezy: brak Okres obserwacji: 6 dni	Kryteria włączenia: Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A Liczba pacjentów: N=1	<u>Interwencja:</u> rcPMP (240 µg/kg na dobę)	Pierwszorzędowy: nieokreślono Pozostałe: parametry metaboliczne, przeżycie.
Bowhay 2013 ukończone Źródło finansowania: brak informacji	<u>Rodzaj badania:</u> Opis przypadku Randomizacja: brak. Zaślepienie: brak. Typ hipotezy: brak Okres obserwacji: 2 lata	Kryteria włączenia: Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A Liczba pacjentów: N=2	<u>Interwencja:</u> rcPMP (brak danych dot. dawki) produkowany w kulturach ekspresyjnych <i>Escherichia coli</i>)	Pierwszorzędowy: nieokreślono Pozostałe: parametry metaboliczne, sprawność, przeżycie.
Naturalna historia choroby (rejestracyjne)				
MCD-502 09/2013 – 12/2015 ukończone <u>Źródło finansowania:</u> Orphatec/Colbourne Pharmaceuticals	<u>Rodzaj badania:</u> jednoramienne, retrospektywne i prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe. Randomizacja: brak. Zaślepienie: brak. Typ hipotezy: brak <u>Okres obserwacji:</u> mediana = 5 lat	Kryteria włączenia: Pacjenci pediatryczni z MoCD typu A, B, C, nieznanym i izolowanym SOX niedoborem. Liczba pacjentów: Grupa retrospektywna N=65 (typ A: n = 37; typ B: n=16; inne typy: n=12) Grupa prospektywna: N=24 (typ A: n=14; typ B: n=7; inne typy: n=3)	Interwencja: brak	Pierwszorzędowy: nieokreślono Pozostałe: biomarkery, wzrost, stan odżywiania, oceny rozwoju.
MCD-503 11/2019 – 9/2020 ukończone <u>Źródło finansowania:</u> Orphatec/Colbourne Pharmaceuticals	<u>Rodzaj badania:</u> jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne, międzynarodowe, wieloośrodkowe. Randomizacja: nd. Zaślepienie: nd. Typ hipotezy: brak <u>Okres obserwacji:</u> mediana = 5 lat	Kryteria włączenia: Pacjenci z badań MCD-501 i MCD-502 którzy żyli w chwili zakończenia badania. Liczba pacjentów: N=6	Interwencja: brak	Pierwszorzędowy: przeżycie całkowite Pozostałe: biomarkery, wzrost, stan odżywiania, oceny rozwoju.

5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań w trakcie realizacji (oprócz włączonych do raportu rejestracyjnego, tj. MCD-201 i MCD-202).

5.4. Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg skali NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem skali NICE (badania jednoramienne). Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie literatury.

Tabela 9. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena\Badanie	Ocena (TAK/NIE/nie dotyczy)								
	MCD-501	MCD-201	MCD-202	Hitzert 2012	Veldman 2010	Hismi 2015	Bowhay 2013	MCD-502	MCD-503
Czy badanie było wielośrodkowe?	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy badanie było prospektywne?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE	NIE	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NIE	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Suma odpowiedzi TAK	4	5	5	4	5	4	4	4	4

WNIOSKI:

Na niepewność wyników wskazuje umiarkowane ryzyko błędu systematycznego we włączonych do analizy badaniach (zgodnie z oceną w skali NICE).

Obniżona ocena jakości badań wynikała głównie z realizacji badań w pojedynczym ośrodku (opisy pojedynczych przypadków). Kategorie w ramach, których stracono najwięcej pozytywnych ocen to: (1) jasność (precyzyjność) definicji punktów końcowych (tylko jedno badanie uzyskało ocenę pozytywną spośród ocenianych), (2) konsekwentność rekrutacji.

5.4.2. Opis komparatora

W analizie łącznej badań (data odcięcia: 31 października 2021, EPAR) grupa eksperymentalna została porównana z naturalną historią choroby (MCD-502, MCD-503).

Aktualnie brak jest dostępu do aktywnego leczenia MoCD w Polsce i na świecie. Terapia pacjentów z MoCD typu A obejmuje wyłącznie leczenie objawowe.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Charakterystyka punktów końcowych w ocenie skuteczności przedmiotowej technologii została przedstawiona w Tabeli 10 opracowanej na podstawie analizy łącznej (data odcięcia: 31 października 2021, EPAR) oraz dodatkowych badań zidentyfikowanych na podstawie przeglądu systematycznego literatury.

Tabela 10. Charakterystyka punktów końcowych (EPAR Nulibry)

Kategoria	Typ punktu końcowego	Punkt końcowy	Charakterystyka	Interpretacja wyników
Śmiertelność	Pierwszorzędowy	Przeżycie (ang. overall survival)	W ramach analizy łącznej zaprezentowano wyniki dla przeżycia w 1 roku (ang. survival probability at 1 year of age)	Wyższy wynik wskazuje na większą korzyść (dłuższe przeżycie)
Jakość życia	Drugorzędowy	Żywienie (ang. feeding)	Liczba pacjentów zdolnych do żywienia doustnego podczas ostatniej wizyty.	Wyższy wynik wskazuje na większą korzyść
Jakość życia	Drugorzędowy	Siedzenie bez pomocy (ang. sitting unassisted)	Liczba pacjentów zdolnych do siedzenia bez pomocy przez 30 sekund w wieku 12 miesięcy na podstawie pozycji #26 w skali Bayleya.	Wyższy wynik wskazuje na większą korzyść
Jakość życia	Drugorzędowy	Drgawki (ang. seizures)	Liczba pacjentów doświadczających drgawek, napadów w czasie ostatniej wizyty (obecne i kontrolowane)	Wyższy wynik wskazuje na większą korzyść

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Do analizy włączono jedynie badania jednoramienne bez równoczesnego ramienia kontrolnego (klasyfikacja IID zgodnie z wytycznymi HTA Agencji) oraz opisy przypadków (klasyfikacja IVA, IVD zgodnie z wytycznymi HTA Agencji). W analizie badań przeprowadzono jedynie porównanie naiwne między pacjentami stosującymi interwencję, a naturalnym przebiegiem choroby. Wnioskowanie oparte o wiele badań skupiających się na małych populacjach nie gwarantuje jednorodnej metodyki oceny skuteczności. Z uwagi na niską świadomość choroby w Polsce nie jest pewne w jakim stopniu wyniki stwierdzone w analizowanych grupach można uogólniać na polską populację.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Ograniczeniem badań wynikającym z samej specyfiki choroby jest niewielka liczebność grup badanych (spowodowana niską zachorowalnością na MoCD typu A);
- Przeprowadzono porównanie naiwne z grupą pacjentów z naturalną historią choroby z innego badania (MCD-502);
- Ocena parametru „zdolności samodzielnego siedzenia” w przypadku leczonych pacjentów opierała się o skalę Denvera lub Bayley’a (pytanie nr. 26). W przypadku pacjentów niepodlegających ocenie we wskazanym pytaniu do 12 miesiąca życia (a którzy uzyskali pozytywną odpowiedź w podskali motoryki brutto testu Bayley’a w 12 miesiącu życia), uznano, iż potrafili oni siedzieć samodzielnie przez okres 30

sekund. Dla pacjentów uczestniczących w badaniu MCD-502, w przypadku braku oceny w ww. skalach wyniki szacowano alternatywnie (oparto je na odpowiednich pytaniach Badania Neurologicznego).

- Pacjenci leczeni byli dwoma rodzajami cPMP: rekombinowanym oraz syntetycznym, ponadto jedna pacjentka poddana była terapii domowej przez okres 1 tygodnia w schemacie leczenia – transport preparatu ze szpitala prawdopodobnie wpływał na oksydację cPMP, a co za tym idzie – pacjentka otrzymywała mniejszą ilość aktywnego cPMP w preparacie do iniekcji (Veldman, 2010);
- W zbiorczej analizie badań raportowane dane dotyczące tej samej populacji różnią się liczebnością. W podsumowaniu skuteczności (str. 80 EPAR Nulibry) dla preparatu Nulibry populacja leczona rcPMP / fosdenopteryną wynosi N=15. Jest to niespójne z liczebnością populacji analizowanej pod względem poszczególnych parametrów, tj.: zdolność do żywienia doustnego, wzrost, siedzenie bez pomocy, występowanie drgawek, wyniki neuroobrazowania oraz wyniki badania neurologicznego, gdzie N=14.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Mała liczebność populacji włączonej do badań;
- Brak informacji nt. długoterminowej skuteczności, tj. np. do 18 r.ż. pacjentów.

5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badania MCD-501; -201; -202 są jednoramiennymi, rejestracyjnymi badaniami klinicznymi. Jakość badań została oceniona w skali NICE na odpowiednio: 4, 5 oraz 5 na 8 punktów. Pozostałe dwa badania: MCD-502 oraz MCD-503 są badaniami rejestracyjnymi (naturalna historia choroby), każde z nich uzyskało 4 punkty w skali NICE. Charakter wskazania wpływa na trudności związane z rekrutacją pacjentów do badań klinicznych. Niska liczebność populacji włączonej do badań oraz brak badań kontrolnych stanowią jedno z głównych ograniczeń analizy. Badaną interwencją w poszczególnych badaniach było rekombinowane cPMP (wytwarzany metodą inżynierii genetycznej z *Escherichia coli*) lub syntetyczne cPMP (fosdenopteryna) – z założenia wykazują one tę samą aktywność biologiczną, aczkolwiek nie zostały jak dotąd w żaden sposób porównane.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania typu RCT. W opracowaniu uwzględniono dane o skuteczności i bezpieczeństwie na podstawie raportu EPAR Nulibry.

Dodatkowym ograniczeniem jest niewielka liczba pacjentów z długim czasem obserwacji (tylko jeden pacjent leczony co najmniej 10 lat).

Uwzględniając powyższe ograniczenia, wnioskowanie na podstawie zebranych danych obarczone jest niepewnością.

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Wyniki oceny skuteczności zaprezentowano na podstawie analizy łączonej (data odcięcia: 31 października 2021 r., EPAR), obejmującej pacjentów z genetycznie potwierdzonym MoCD typu A, którzy otrzymali terapię zastępczą z zastosowaniem fosdenopteryny (cPMP) i (lub) rcPMP, który uznaje się za odpowiednik terapeutyczny cPMP. Wyniki z ogólnej analizy porównano z naturalną historią choroby.

Analizowano zdarzenia w grupie eksperymentalnej vs. zdarzenia w naturalnym przebiegu choroby, uwzględniając:

- 3) porównanie ze wszystkimi pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby – tj. vs. **FAS**; oraz
- 4) porównanie z pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby stosując mapowanie względem mutacji genetycznej (ang. genotypically matched patients) lub objawów choroby, jeśli brakowało dopasowania – tj. vs. **GMAS**.

Ponieważ relacja genotyp-fenotyp dla MoCD typu A nie jest dobrze rozpoznana, wartość analizy w grupie GMAS jest niejasna. Jak wskazano w EPAR, stanowi ona analizę pomocniczą do pierwotnej analizy w FAS. W przypadku większości parametrów skuteczności, różnica pomiędzy kohortą leczoną a kontrolną w GMAS była wyraźniejsza niż w FAS.

Ponieważ wyniki analizy łączonej MCD zaraportowano odrębnie dla grupy eksperymentalnej i kontrolnej, oszacowanie parametru OR (95%CI) zaprezentowano w postaci obliczeń własnych Agencji (Tabela 11). W załącznikach zebrano odniesienia do kategorii istotności wyniku badania pierwotnego oraz kategorii poziomów dowodów naukowych.

Podsumowanie wyników analizy łącznej wskazuje, iż cPMP w porównaniu z naturalną historią choroby (FAS i GMAS) wpłynęło na istotnie statystycznie:

- 1) **dłuższe przeżycie całkowite** (OR=12,00 (95%CI: 2,34–61,53) p=0,003) w grupie eksperymentalnej vs. FAS; udział zdarzeń w grupach odpowiednio 86,7% vs. 35,1% (okres obserwacji: 1 rok);
- 2) poprawę jakości życia, odnoszącą się do:
 - a) **występowania drgawek**: (a) w grupie eksperymentalnej vs. FAS: (OR=0,22 (95%CI: 0,05–0,98) p=0,0048); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 64,3% vs. 89,2%; (b) w grupie eksperymentalnej vs. GMAS: (OR=0,10 (95%CI: 0,01–0,99) p=0,0049); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 64,3% vs. 94,7%;
 - b) **żywienia doustnego**, w grupie eksperymentalnej vs. GMAS: (OR=4,67 (95%CI: 1,01–21,65) p=0,049); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 57,1% vs. 22,2%;

oraz nieistotnie statystyczną poprawę jakości życia, odnoszącą się do:

- **żywienia doustnego**, w grupie eksperymentalnej vs. FAS: (OR=3,07 (95%CI: 0,84–11,17) p=0,089); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 57,1% vs. 30,3%;
- **siedzenia bez pomocy**: (a) w grupie eksperymentalnej vs. FAS: (OR=6,00 (95%CI: 0,88–40,87) p=0,067); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 42,9% vs. 11,1%; (b) w grupie eksperymentalnej vs. GMAS: (OR=21,00 (95%CI: 0,90–489,76) p=0,058); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 42,9% vs. 0,0%.

Poniżej przedstawiono wyniki dodatkowych badań zidentyfikowanych na podstawie przeglądu systematycznego literatury.

- Hitzert 2012 (okres obserwacji: 21 miesięcy): zastosowanie rcPMP znacznie poprawiło sprawność i parametry metaboliczne, a wynik neuro-rozwojowy był prawidłowy, z niewielkim opóźnieniem funkcji poznawczych.
- Veldman 2010 (okres obserwacji: 18 miesięcy): zastosowanie rcPMP znacznie poprawiło sprawność i parametry metaboliczne. Pacjent charakteryzuje się wielochorobowością (mózgowe porażenie dziecięce czterokończynowe) przez co wyniki sprawnościowe mogą być nieadekwatne, niezbędna jest ocena w dłuższym okresie obserwacji).
- Hismi 2015 (okres obserwacji: 6 dni): pacjent zmarł w szóstej dobie życia z powodu martwiczego zapalenia jelit 3-go stopnia.

- Bowhay 2013 (okres obserwacji: 2 lata): po dwóch latach od zastosowanie rcPMP chorzy żyją. Byli przyjmowani do szpitala z powodu infekcji związanych z wkłuciem, ale ich stan ogólny jest dobry. Jeden pacjent rozwija się w sposób zbliżony do normalnego, podczas gdy drugi ma znaczne zaburzenia neurologiczne.

PODSUMOWANIE:

Wyniki badań rejestracyjnych wskazują na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie w grupie interwencji w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby oraz istotnie statystyczną poprawę w większości punktów końcowych w grupie eksperymentalnej z grupą GMAS i niektórych punktach końcowych w porównaniu z grupą FAS, tj. w zakresie występowania drgawek i możliwości żywienia doustnego. W żadnym z porównań nie osiągnięto istotnej różnicy w możliwości samodzielnego siedzenia, jednakże fakt ten może wynikać z niewielkiej liczby obserwacji w ramieniu interwencji (n=7).

W ramach czterech dodatkowych opisów przypadku/przypadków, leczonych było pięciu pacjentów. Czterech z pięciu pacjentów żyło na koniec okresu obserwacji (18-24 miesięcy), jeden pacjent zmarł po 6 dniach od urodzenia. Brak występowania drgawek lub zmniejszenie nasilenia u pacjentów leczonych rcPMP zaraportowano w Veldman 2010, Hitzert 2012. Publikacja Veldman 2010 raportowała, że w ciągu 1 tygodnia leczone niemowlę przyjęło pełne karmienie butelką (okres obserwacji: 18 miesięcy).

Tabela 11. Wyniki badań włączonych do przeglądu.

Badanie	Poziom wiarygodności	Kategoria punktu końcowego	Typ punktu końcowego	Punkt kliniczny	Punkt czasowy	Parametr	Wartość punktowa	Dolna granica CI	Górna granica CI	SE	P	Istotność kliniczna
MCD [analiza łączona]	F/G	Przeżycie	Pierwszorzędowy	Przeżycie w 1 roku vs. FAS	1 rok	OR	12,00	2,34	61,53	-	0,003	IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
	F/G	Jakość życia	Drugorzędowy	Żywnienie doustne vs. FAS	Na koniec obserwacji	OR	3,07	0,84	11,17	-	0,089	Brak IS różnic pomiędzy interwencjami
	F/G	Jakość życia	Drugorzędowy	Żywnienie doustne vs. GMAS	Na koniec obserwacji	OR	4,67	1,01	21,65	-	0,049	IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
	F/G	Jakość życia	Drugorzędowy	Siedzenie bez pomocy vs. FAS	1 rok	OR	6,00	0,88	40,87	-	0,067	Brak IS różnic pomiędzy interwencjami
	F/G	Jakość życia	Drugorzędowy	Siedzenie bez pomocy vs. GMAS	1 rok	OR	21,00	0,90	489,76	-	0,058	Brak IS różnic pomiędzy interwencjami
	F/G	Jakość życia	Drugorzędowy	Drgawki vs. FAS	Na koniec obserwacji	OR	0,22	0,05	0,98	-	0,048	IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
	F/G	Jakość życia	Drugorzędowy	Drgawki vs. GMAS	Na koniec obserwacji	OR	0,10	0,01	0,99	-	0,049	IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy

Skróty: FAS – fosdenopteryna; GMAS – analiza obejmująca genotypowo dopasowanych pacjentów (ang. Genotype-Matched Analysis Set; GMAS: wszyscy pacjenci z MoCD typu A objęci dopasowaniem m:n, gdzie *m* to liczba leczonych pacjentów, a *n* to liczba kontroli historii naturalnej w danym dopasowaniu); OR – iloraz szans (odds ratio).

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Zdarzenia niepożądane raportowano w badaniach MCD-501, MCD-201 oraz MCD-202, odpowiednio wśród 9, 8 i 3 pacjentów z MoCD typu A. Podsumowanie zaprezentowano w Tabeli 12.

Tabela 12. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianej technologii (data odcięcia 31 października 2021 r.)

Kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs)	MCD-501 (N=10) n (%)	MCD-201* (N=8) n (%)	MCD-202 (N=3) n (%)
Ogólne AEs			
Jakiegokolwiek AEs	9 (90,0%)	8 (100,0%)	3 (100,0%)
Jakiegokolwiek TEAE związane z leczeniem	NA	3 (37,5%)	0 (0%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	NA	5 (62,5%)	2 (66,7%)
Jakiegokolwiek ciężkie AEs	8 (80,0%)	7 (87,5%)	2 (66,7%)
Jakiegokolwiek ciężkie AEs związane z leczeniem	1 (10,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do zgonu	2 (20,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do zmiany dawki	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do zaprzestania kontynuacji terapii	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Poważne AEs związane z leczeniem (zgodnie z klasyfikacją MedDRA)			
Zakażenia i infekcje	6 (60,0%)	6 (75,0%)	1 (33,3%)
Zapalenie płuc	2 (20,0%)	2 (25,0%)	1 (33,3%)
Zakażenie związane z urządzeniem	3 (30,0%)	1 (12,5%)	0 (0%)
Zaburzenia ogólne i stanów w miejscu podania	5 (50,0)	5 (62,5%)	1 (33,3%)
Powikłania związane z urządzeniem	0 (0%)	4 (50,0%)	1 (33,3%)
Gorączka	2 (20,0%)	2 (25,0%)	0 (0%)
Przemieszczenie urządzenia	2 (20,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 (20,0%)	1 (12,5%)	1 (33,3%)
Bezdech	0 (0%)	0 (0%)	1 (33,3%)
Wysięk w opłucnej	1 (10,0%)	0 (0%)	0 (0%)

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; MedDRA – klasyfikacja układów i narządów.

*Kohorta MCD-201 obejmuje 6 pacjentów z grupy interwencyjnej MCD-501 jako kontynuacja terapii.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądany były zakażenia i infekcje oraz zaburzenia ogólne i stanów w miejscu podania, w tym powikłania związane z urządzeniem (powikłania te zostały uznane za spowodowane przez cewnik, a nie fosdenopterynę). Nie było konieczności przerwania leczenia u żadnego z pacjentów. W badaniu MCD-501 odnotowano dwa zgony u pacjentów.

Poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane na podstawie opisów przypadków:

- Hitzert 2012 (okres obserwacji: 21 miesięcy): z wyjątkiem trzech zakażeń portu centralnego, nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaną technologią.
- Veldman 2010 (okres obserwacji: 18 miesięcy): brak zdarzeń niepożądanych przy wysokich dawkach cPMP. Zidentyfikowano łagodne zaburzenia oddychania i epizody hipotensyjne w pierwszych godzinach po porodzie, które mogły być związane z problemami przejściowymi.
- Hismi 2015 (okres obserwacji: 6 dni): zgon.
- Bowhay 2013 (okres obserwacji: 2 lata): W okresie obserwacji pacjenci przyjmowali byli do szpitala z powodu infekcji związanych z portem centralnym, ale ich ogólny stan zdrowia był dobry. Jeden z chorych rozwijał się w sposób zbliżony do normalnego, podczas gdy drugi pacjent miał znaczne zaburzenia neurologiczne.

WNIOSKI:

- Brak komparatywnej oceny występowania zdarzeń niepożądanych między badanymi grupami.
- Najczęstszym zdarzeniem niepożądany były zakażenia i infekcje oraz zaburzenia ogólne i stanów w miejscu podania, w tym powikłania związane z urządzeniem.
- Nie było konieczności przerwania leczenia u żadnego z pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych.

6.3. Możliwości diagnostyczne i skrining pacjentów

Możliwość finansowania fosdenopteryny (cPMP) ze środków publicznych powinna z MoCD typu A spośród innych typów MoCD oraz innych chorób o podobnych objawach neurologicznych i wynikach badań laboratoryjnych.

Największą pewność diagnozy daje sekwencjonowanie DNA u pacjentów objawowych lub z historią choroby w rodzinie (patrz również Rozdz.2.1.2.1).

Zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do analizy łącznej, mediana wieku w chwili wystąpienia pierwszych objawów MoCD w grupie z aktywną interwencją wyniosła 1 dzień (1-5) oraz w grupie naturalnej historii choroby FAS, GMAS odpowiednio: 2 dni (1-927) i 2 dni (1-222) (EPAR 2022).

Zatem wskazaniem do pogłębionej diagnostyki w kierunku MoCD typu mogłoby być wczesne (tj. 1-3 dni od narodzin) wystąpienie zaniku odruchu ssania i objawów epilepsji, oraz charakterystyczne zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych (tj., podwyższony poziom sulfocysteiny, ksantyny i hipoksantyny w moczu oraz osoczu; dodatni wynik testu siarczynowego w moczu; spadek poziomu kwasu moczowego w moczu i surowicy).

Zasadnym wydaje się badać przesiewowo wszystkich pacjentów z historią choroby w rodzinie tuż po urodzeniu lub prenatalnie. Diagnoza powinna być możliwie szybka a leczenie włączone natychmiastowo w celu uniknięcia trwałych skutków braku terapii.

6.4. Podsumowanie siły interwencji

Wyniki oceny skuteczności zaprezentowano na podstawie analizy łączonej (data odcięcia: 31 października 2021, EPAR), obejmującej badania interwencyjne (MCD-501, MCD-201, MCD-202) oraz naturalny przebieg choroby (MCD-502). Fosdenopteryna w porównaniu z naturalną historią choroby (FAS i GMAS) wpłynął na istotnie statystycznie:

- 1) **dłuższe przeżycie całkowite** (OR=12,00 (95%CI: 2,34–61,53) p=0,003); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 86,7% vs. 35,1% (okres obserwacji: 1 rok);
- 2) poprawę jakość życia, odnoszącą się do:
 - a) **zmniejszenia odsetka pacjentów doświadczających drgawek**: (a) w grupie eksperymentalnej vs. FAS: (OR=0,22 (95%CI: 0,05–0,98) p=0,0048); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 64,3% vs. 89,2%; (b) w grupie eksperymentalnej vs. GMAS: (OR=0,10 (95%CI: 0,01–0,99) p=0,0049); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 64,3% vs. 94,7%;
 - b) **zwiększenia odsetka pacjentów żywionych doustnie**, w grupie eksperymentalnej vs. GMAS: (OR=4,67 (95%CI: 1,01–21,65) p=0,049); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 57,1% vs. 22,2%.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia i infekcje oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym powikłania związane z urządzeniem. Nie było konieczności przerwania leczenia u żadnego z pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych.

7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1. Dane wejściowe do modelu

Przeżycie całkowite szacowano na podstawie danych rejestracyjnych leku Nulibry. W związku z brakiem danych dotyczących jakości życia pacjentów założono, iż szacowana wartość LYG odpowiada QALYG.

Tabela 13. Oszacowanie OS w wybranych punktach czasowych dla poszczególnych technologii (EPAR Nulibry).

Czas przeżycia		Prawdopodobieństwo przeżycia	
Miesiąc	Lata	Oceniana technologia	Komparator
12	1	91,7%	66,7%
24	2	82,5%	61,0%
36	3	82,5%	54,9%
48	4	82,5%	48,8%
60	5	82,5%	34,9%
72	6	82,5%	34,9%
84	7	82,5%	34,9%
96	8	82,5%	34,9%
108	9	82,5%	23,3%
120	10	82,5%	23,3%
132	11	82,5%	23,3%
144	12	82,5%	23,3%
156	13	82,5%	23,3%
168	14	82,5%	23,3%
180	15	-	23,3%

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

Analiza objęła następujące założenia:

- Dawkowanie leku założono zgodnie z ChPL.
- Masę pacjentów szacowano na podstawie siatek centylowych. Przyjęto założenie konserwatywne i masę pacjentów szacowano na podstawie średniej masy chłopców.
- Masę dorosłego pacjenta założono na podstawie średniej masy chłopców w wieku 18 lat.
- Brak wykorzystania nadwyżki dawki leku. Po rekonstytucji lek może być przechowywany do czterech godzin. Niewielka liczba pacjentów oraz charakter dawkowania (raz dziennie) nie pozwalają na wykorzystanie nadwyżki leku.

7.2.2. Dane wejściowe

Koszt leku oszacowano na podstawie doniesień prasowych. Roczny koszt leku w USA nie będzie przekraczał US\$500 000¹, tj. 2 200 500 zł przy aktualnym kursie walut. Cena leku szacowana alternatywnie na podstawie bazy danych drugs.com² wyniosła ok. 6 642 zł/opakowanie, tj. 9,5 mg leku).

Tabela 14. Cena jednego opakowania leku Nulibry (9,5 mg, fiołka) na podstawie danych międzynarodowych.

Cena/opakowanie	Cena [PLN]	Koszt roczny [PLN]	Źródło
-	-	2 200 500	fiercepharma.com
1 509 USD	6 641	12 927 116 (2 430 646–16 981 318)	drugs.com

¹ <https://www.fiercepharma.com/pharma/hub-and-spokes-biotech-bridgebio-scores-first-fda-approval-alexion-castoff> [dostęp: 02.03.2023]

² <https://www.drugs.com/price-guide/nulibry> [dostęp: 02.02.2023]

7.2.3. Wyniki

Koszty roczne wyniosły od ok. 2,4 mln zł do ok. 17 mln zł/ pacjenta. W związku z dawkowaniem leku na kg masy ciała pacjenta, koszty terapii wzrastają wraz z wiekiem pacjenta i jego masą ciała.

Tabela 15. Koszt terapii skojarzonej w oparciu o ceny rynkowe leków na dzień 02.02.2023 r.

Substancja	Preparat	Dawka	Koszt terapii na cykl	Roczny koszt terapii	Koszt terapii w horyzoncie badania (14 lat)
Interwencja					
Fosdenopteryna	Nulibry	0,9 mg/kg m.c.	6 029	2 200 500	30 807 000
Komparator					
BSC (dane NFZ ICD-10: E61.5)	-	-	-	11 752	11 752

Źródło: opracowanie własne na podstawie: <https://www.fiercepharma.com/pharma/hub-and-spokes-biotech-bridgebio-scores-first-fda-approval-alexion-castoff> [data dostępu: 02.03.2023]

Kurs walut na dzień 09.01.2023 r.: 1 USD = 4,401 PLN

7.3. Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Założenia

Analizowany model oparty jest na strategii modelowania AUC (ang. area under the curve). W modelu uwzględniono dwa stany zdrowia: żywy i zgon.

Przeprowadzono rekonstrukcję oraz ekstrapolację wyników przeżycia całkowitego poza okres obserwacji w badaniu w horyzoncie dożywotnim (100 lat). Wybór krzywej o najlepszym dopasowaniu oparto o kryteria AIC i BIC oraz analizę wizualną. Oszacowania dla ramienia komparatora oparto o ekstrapolację modelem wykładniczym. W związku z niepewnością modelowania w długim horyzoncie, w ramieniu interwencji założono przeżycie na poziomie populacji ogólnej.

Zastosowano dożywotni horyzont analizy, z uwagi na charakterem choroby i terapii, tj. istotnie statystycznie dłuższe przeżycie pacjentów leczonych Nulibry oraz ciągły wzrostem kosztów terapii wraz ze wzrostem masy ciała pacjenta.

Długość cyklu w modelu wyniosła 1 miesiąc.

Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z zaleceniami polskich wytycznych HTA, odpowiednio 5% i 3,5% (analiza podstawowa) i nie dyskontowano (analiza wrażliwości).

7.3.2. Dane wejściowe

Oszacowania oparto przy użyciu danych opisanych w rozdziałach 7.1 i 7.2

7.3.3. Wyniki

W wariantcie podstawowym analizy stosowanie Nulibry wiązałoby się z dodatkowymi kosztami ok. 42 mln zł na pacjenta i wydłużeniem życia o 22,54 lat. ICER wyniósł ok. 1,89 mln zł/LYG (Tabela 16).

Potencjalna decyzja o finansowaniu ze środków publicznych powinna uwzględnić możliwość wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka typu cap, tj. przejęcia przez producenta leku ryzyka związanego z większą epidemiologią choroby niż prognozowana; np. w przypadku diagnozowania więcej niż 5 pacjentów rocznie.

Tabela 16. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej – scenariusz podstawowy

Parametr	Oceniana technologia	Komparator	Różnica
	A	B	C=A-B
Całkowity koszt leczenia [PLN]	42 496 010	8 870	42 487 141
Zyskane lata życia [LYG]	26,12	3,59	22,54
ICER [PLN/LYG]	1 885 338		
ICER/próg opłacalności	10,7		

Tabela 17. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej – analiza wrażliwości.

Parametr	Oceniana technologia	Komparator	Różnica
	A	B	C=A-B
Całkowity koszt leczenia [PLN]	166 687 875	11 752	166 676 123
Zyskane lata życia [LYG]	75,75	4,52	71,23
ICER [PLN/LYG]	2 339 971		
ICER/próg opłacalności	13,3		

PODSUMOWANIE:

Terapia z zastosowaniem Nulibry mimo istotnego wpływu na wydłużenie życia pacjentów wiąże się bardzo wysokimi kosztami terapii (ICER = 1,89 mln zł/LYG), szczególnie w przypadku pacjentów dobrze odpowiadających na terapię, tj. długo leczonych.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Nulibry we wskazaniu MoCD, korzystano ze strategii wykorzystanej w przeglądzie badań pierwotnych. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2 lutego 2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku.

Nie odnaleziono jakichkolwiek analiz ekonomicznych.

WNIOSKI:

W związku z niedawną rejestracją produktu leczniczego Nulibry nie są jeszcze dostępne analizy HTA i analizy ekonomiczne.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Nulibry (fosdenopteryna) we wskazaniu MoCD przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 2 lutego 2023 przy zastosowaniu słowa kluczowego Nulibry. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji refundacyjnych,

WNIOSKI:

W związku z niedawną rejestracją produktu leczniczego Nulibry nie są jeszcze dostępne rekomendacje refundacyjne.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Terapia z zastosowaniem Nulibry mimo istotnego wpływu na wydłużenie życia pacjentów wiąże się bardzo wysokimi kosztami, tj. ok. 2,20 mln zł rocznie/pacjenta oraz ICER = 1,89 mln zł/LYG. Lek podawany jest dożywotnio, dawkowanie rośnie w przypadku pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie, tj. długo leczonych i ze zwiększającą się masą ciała. Jednakże, schemat finansowania przyjęty w USA gwarantuje stałość kosztów (tj., koszt za rok terapii jest niezależny od przyjmowanej dawki).

Potencjalna decyzja o finansowaniu ze środków publicznych powinna uwzględnić możliwość wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka typu cap, tj. przejęcia przez producenta leku ryzyka związanego z większą epidemiologią choroby niż prognozowana.

W związku z niedawną rejestracją nie są jeszcze dostępne analizy HTA, analizy ekonomiczne ani rekomendacje refundacyjne.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Ocena skuteczności na podstawie analizy łącznej MCD (obejmującej trzy jednoramienne badania, badanie naturalnej historii choroby) oraz cztery opisy przypadku/przypadków. Brak badań RCT.

Komparator stanowiący badanie naturalnej historii choroby.

Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego w dostępnych badaniach zgodnie z oceną w skali NICE (ograniczona precyzyjność definicji punktów końcowych oraz konsekwentność rekrutacji).

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Do analizy łącznej obejmującej badania jednoramienne z aktywną interwencją: MCD-501, MCD-201, MCD-202 włączono pacjentów z 13, 5 i 2 ośrodków (odpowiednio z 6, 5 i 2 krajów). Większość (ok. 62%) stanowiły osoby rasy białej/kaukaskiej (odpowiednio 73% w grupie z aktywną interwencją, 57% w grupie naturalnej historii choroby). W związku z niską świadomością choroby w Polsce oraz trudną do określenia charakterystyką pacjentów w Polsce istnieje niepewność wnioskowania w zakresie przenoszalności wyników uzyskanych w badaniu klinicznym.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Dodatkowe badania stanowią opisy przypadków (klasyfikacja IVA, IVD zgodnie z wytycznymi HTA Agencji).

Oszacowanie liczebności populacji jest ograniczone dostępnością danych i trudną diagnozą MoCD.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Główne ograniczenie stanowi niepewność oszacowania kosztów terapii. Cena leku została oszacowana na podstawie publicznie dostępnych danych amerykańskiej bazy drugs.com i nie zwiera mechanizmów dzielenia ryzyka potencjalnie wpływających na istotne obniżenie kosztów terapii.

Kolejne ograniczenie analizy wynika z konieczności modelowania przeżycia pacjentów w długim okresie. Konieczność ta wynika z zastosowania leczenia już w pierwszych dniach po narodzinach dziecka i z potencjalnie długiego przeżycia pacjentów dobrze odpowiadających na terapię.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

Zastosowano uproszczone modelowanie oparte o strategię modelowania AUC (ang. area under the curve) przy uwzględnieniu dwóch stanów zdrowia: żywy i zgon.

Oprócz wcześniej wymienionych ograniczeń (Rozdział 8.4), głównym ograniczeniem konstrukcji modelu jest jego prostota i brak uwzględnienia charakterystycznych objawów choroby (np. występowania drgawek), jakości życia pacjentów, zdarzeń niepożądanych, itp. W modelu nie dyskutowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące niepewności wnioskowania to:

- Ocena skuteczności technologii na podstawie analizy łącznej MCD obejmującej trzy jednoramienne badania (klasyfikacja IID zgodnie z wytycznymi HTA Agencji) bez równoczesnego ramienia kontrolnego. Poważne ograniczenie stanowi niewystarczająco długi okres obserwacji, który nie pozwala na ocenę długoterminowych wyników skuteczności, w szczególności w zakresie prawidłowego rozwoju pacjentów. Niewielka liczebność populacji włączonej do badania oraz brak raportowania wyników w podziale na czas od narodzin/wystąpienia objawów do rozpoczęcia terapii lub w odniesieniu do ciężkości objawów w momencie diagnozy utrudnia analizę optymalnej selekcji pacjentów, której celem byłoby 1) uzyskanie wysokiej skuteczności u pacjentów dobrze rokujących i 2) uniknięcie długoletniej uporczywej terapii u pacjentów ze zbyt późną diagnozą i nieodwracalnymi uszkodzeniami mózgu.
- Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego badań rejestracyjnych (ograniczona precyzyjność definicji punktów końcowych oraz konsekwentność rekrutacji).
- Ryzyko niedoszacowania liczebności populacji z uwagi na niską świadomość choroby w Polsce.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. leczenie pacjentów z niedoborem kofaktora molibdenowego (MoCD, ang. molybdenum cofactor deficiency) typu A.

Potencjalnie populacja docelowa może zostać ograniczona do pacjentów z szybko postawioną diagnozą MoCD i możliwością rozpoczęcia terapii, np. w ciągu pierwszych dwóch tygodni życia.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

W analizie łącznej badania MCD oceniano klinicznie istotne punkty końcowe, tj. przeżycie w 1 roku, żywienie doustne, siedzenie bez pomocy, drgawki. Ograniczeniem zastosowanych wskaźników jest niewielka liczba pacjentów z długim czasem obserwacji (tylko jeden pacjent leczony co najmniej 10 lat). Preferowane wskaźniki oceny efektywności powinny obejmować dłuższy okres obserwacji i/lub co najmniej więcej pacjentów w aktualnym horyzoncie.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Osiągnięcie istotnie statystycznej różnicy pomiędzy fosdenopteryną a naturalną historią choroby w przeżyciu całkowitym pacjentów (OS) oraz wskaźnikami jakości życia (żywieniem doustnym, siedzeniem bez pomocy, występowaniu drgawek) w dłuższym horyzoncie czasowym.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Bowhay 2013** Bowhay S. Two years experience of the treatment of molybdenum cofactor deficiency. Arch Dis Child. 2013;98(6). Dostępne na: <http://adc.bmj.com/content/98/6/e1.19.full.pdf+html>
- Hismi 2015** Hismi B., Sarikabadayi U., Veldman A., Ozcelik A., Santamaria-Araujo J.A., Coskun T., i in. Cyclic pyranopterin monophosphate treatment trial in a newborn with molybdenum cofactor type a deficiency. J Inherit Metab Dis. 2015;38(1 SUPPL. 1):S127.
- Hitzert 2012** Hitzert MM, Bos AF, Bergman KA, Veldman A, Schwarz G, Santamaria-Araujo JA, i in. Favorable outcome in a newborn with molybdenum cofactor type A deficiency treated with cPMP. Pediatrics. październik 2012;130(4):e1005-1010.
- Schwahn 2015** Schwahn BC, Van Spronsen FJ, Belaidi AA, Bowhay S, Christodoulou J, Derks TG, i in. Efficacy and safety of cyclic pyranopterin monophosphate substitution in severe molybdenum cofactor deficiency type A: a prospective cohort study. Lancet. 14 listopad 2015;386(10007):1955–63.
- Veldman 2010** Veldman A., Schwahn B., Galloway P., Van Spronsen F., Bergman K., Weis I., i in. Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type a with cyclic pyranopterin monophosphate (cPMP) in five patients. J Inherit Metab Dis. 2010;33(SUPPL. 1):S31.

Pozostałe publikacje

- EMA 2022** European Medicines Agency (2022) Nulibry: EPAR – Public assessment report. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nulibry-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 17.02.2023]
- EMA 2022** European Medicines Agency (2022) Nulibry: EPAR – Product information. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nulibry-epar-product-information_en.pdf [data dostępu: 17.02.2023]
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny (2023) Tablice trwania życia. Pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [data dostępu: 17.02.2023]
- FDA 2020** Nulibry. Integrated review. Pozyskano z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214018Orig1s000IntegratedR.pdf [data dostępu: 17.02.2023]
- Misko 2021** Misko A, Mahtani K, Abbott J, et al. Molybdenum Cofactor Deficiency. 2021 Dec 2 [Updated 2023 Feb 2]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575630/> [data dostępu: 17.02.2023]
- GBD 2019** <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [data dostępu: 08.02.2023]
<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 08.02.2023]

11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

11.1. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego	8
Tabela 2. Wagi niesprawności	11
Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z „Inne niedobory żywieniowe”	11
Tabela 4. Oszacowanie własne YLL i DALY dla pacjentów z MoCD (GUS 2023, EPAR Nulibry; Tabela 2).....	12
Tabela 5. Kryteria włączenia populacji docelowej w badaniach klinicznych.....	13
Tabela 6. Podsumowanie dostępnych danych	16
Tabela 7. Kryteria włączenia publikacji do analizy.....	17
Tabela 8. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego (EPAR Nulibry, Schwahn 2015)	19
Tabela 9. Ocena jakości badania wg NICE	21
Tabela 10. Charakterystyka punktów końcowych (EPAR Nulibry)	22
Tabela 11. Wyniki badań włączonych do przeglądu.	26
Tabela 12. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianej technologii (data odciążenia 31 października 2021 r.)	27
Tabela 13. Oszacowanie OS w wybranych punktach czasowych dla poszczególnych technologii (EPAR Nulibry).	29
Tabela 14. Cena jednego opakowania leku Nulibry (9,5 mg, fiolka) na podstawie danych międzynarodowych..	29
Tabela 15. Koszt terapii skojarzonej w oparciu o ceny rynkowe leków na dzień 02.02.2023 r.	30
Tabela 16. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej – scenariusz podstawowy.....	30
Tabela 16. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej – analiza wrażliwości.	31
Tabela 18. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Nulibry w bazie Embase.....	37
Tabela 19. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Nulibry w bazie Cochrane	37
Tabela 20. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Nulibry w bazie PubMed.....	37
Tabela 21. Istotność wyniku badania pierwotnego	38
Tabela 22. Poziomy dowodów naukowych.	38

11.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990–2019.....	10
Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990–2019.....	11
Rysunek 3. Analiza YLL w populacji pacjentów z MoCD (GUS 2023, EPAR Nulibry)	12
Rysunek 4. Zaburzenia szlaku metabolicznego kofaktora molibdenowego u pacjentów z MoCD poszczególnych typów.	13
Rysunek 5. Badania kliniczne MCD (badania z aktywną interwencją: MCD-501, MCD-201, MCD-202 oraz badania retrospektywne pacjentów nieleczonych: MCD-502 i 503).	17
Rysunek 6. Przepływ pacjentów leczonych cPMP w badaniach rejestracyjnych	18
Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji.....	37

12. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania

Tabela 18. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Nulibry w bazie Embase

ID	Query	Results
#4	1 or 2 or 3	39
#3	Fosdenopterin.ab,kw,ti.	9
#2	nulibry.ab,kw,ti.	3
#1	cyclic pyranopterin monophosphate.ab,kw,ti.	31

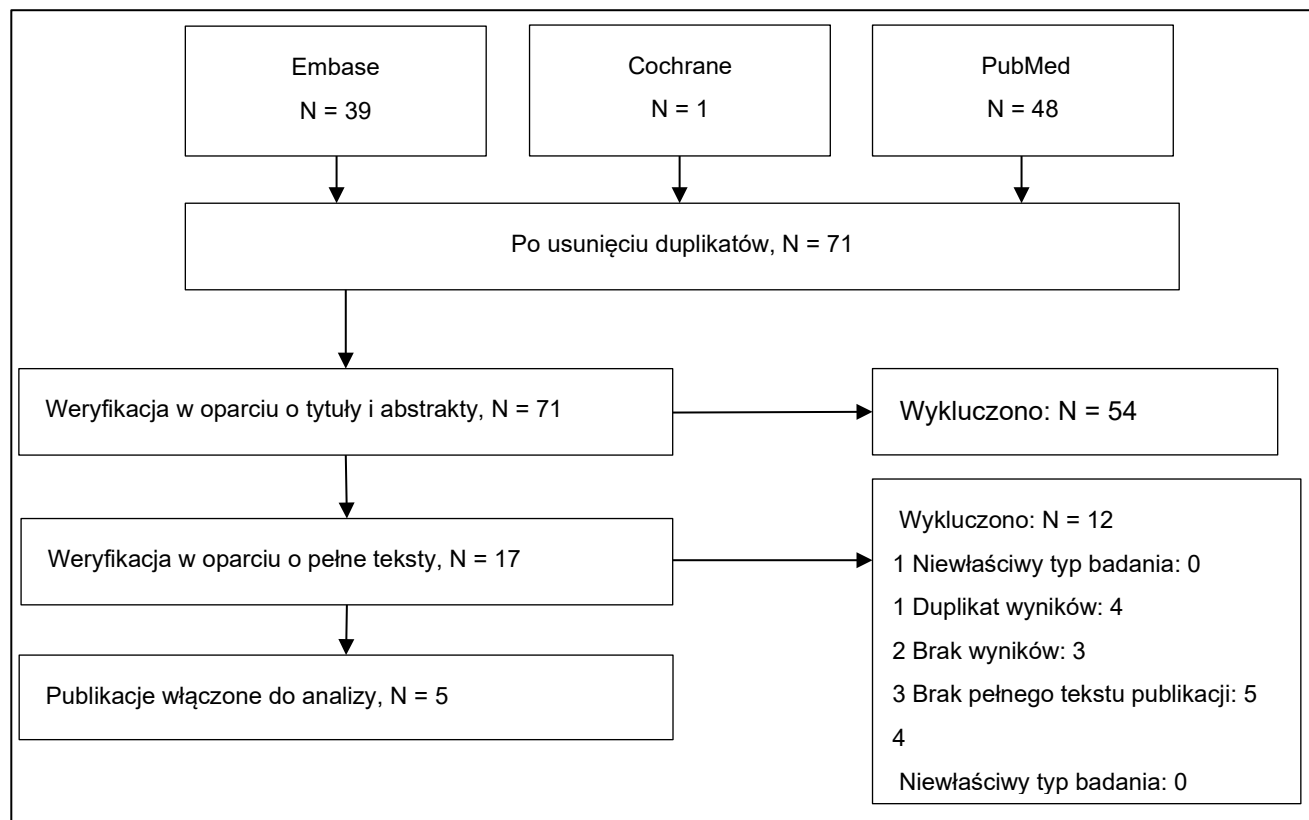
Tabela 19. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Nulibry w bazie Cochrane

ID	Query	Results
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1
#5	(ALXN1101) (Word variations have been searched)	1
#4	(ORGN001) (Word variations have been searched)	0
#3	(Cyclic pyranopterin monophosphate) (Word variations have been searched)	0
#2	(Fosdenopterin) (Word variations have been searched)	0
#1	(Nulibry) (Word variations have been searched)	0

Tabela 20. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Nulibry w bazie PubMed

ID	Query	Results
#3	#1 or #2	48
#2	Fosdenopterin ("nul bry"[Supplementary Concept] OR "nul bry"[All Fields] OR "fosdenopterin"[All Fields])	22
#1	cyclic pyranopterin monophosphate ("nulibry"[Supplementary Concept] OR "nulibry"[All Fields] OR "cyclic pyranopterin monophosphate"[All Fields])	47

Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji



Załącznik 2. Kategorie „Istotność wyniku badania pierwotnego”

Tabela 21. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Załącznik 3. Kategorie „Poziomów dowodów naukowych”

Tabela 22. Poziomy dowodów naukowych.

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji), • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs, • Wyniki ≥ 1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> • RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku