

Rekomendacja nr 76/2015

z dnia 28 września 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Orfadin
(nityzynon), 10 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk; Orfadin (nityzynon), 5
mg, kapsułki twarde, 60 sztuk; Orfadin (nityzynon), 2 mg, kapsułki
twarde, 60 sztuk w ramach programu lekowego „Leczenie
tyrozydemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2”.**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka i ograniczenia monitorowania i diagnostyki w ramach programu lekowego do badań, które są niezbędne do weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa terapii nityzynonem.

Przedstawione dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej terapii wskazują, że terapia może przynieść korzyści pacjentom z tyrozydemią typu 1 (ryzyko wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed przeszczepem wątroby, ryzyko konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby, ryzyko hospitalizacji związanej z dziedziczną tyrozydemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym oraz hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozydemią typu I). Warto jednak mieć na względzie, że niepewność oszacowań istniejących dowodów naukowych jest znaczna z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia metodyczne (brak randomizacji, dobór historycznej grupy kontrolnej, badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej ma ograniczoną użyteczność w ocenie skuteczności terapii).

Ocena ekonomiczna wskazuje na przekroczenie progu opłacalności, a analiza wpływu na budżet wskazuje oszczędności przy założeniu finansowania terapii jedynie pacjentów aktualnie leczonych nityzynomem sprowadzonym w procedurze importu docelowego.

Biorąc jednak pod uwagę wskaźniki chorobowości, należy szacować, że populacja pacjentów z tyrozyneią typu 1 może wynieść 190 osób (przy założeniu wskaźnika chorobowości 1:200 000 mieszkańców, a do 380 przy założeniu wskaźnika chorobowości do 1: 100 000 mieszkańców). Na obecnym etapie nie można określić ile z tych osób może wymagać leczenia nityzynomem. Wobec możliwego wzrostu populacji leczonej tym lekiem uzasadnionym jest wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet przed potencjalnym wzrostem wydatków. Proponuje się wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który uzależniałby wysokość urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem i dążyłby do stopniowego obniżania ceny leku w zależności od liczby pacjentów zakwalifikowanych do leczenia nityzynomem.

Aktualnie wszyscy pacjenci, u których rozpoznano tyrozyneią typu 1 są leczeni omawianym lekiem. Jest on sprowadzany i refundowany w ramach importu docelowego. Objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje, że lek będzie dostępny w ramach programu lekowego.

W opinii Prezesa Agencji badania molekularne nie są niezbędne do rozpoznania tyrozyneii typu 1 i nie są podstawą do włączenia do programu, nie są także podstawą monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Wykrycie bursztynyloacetonu uznaje się za jednoznaczne z rozpoznaniem tyrozyneii typu 1.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi:

- Orfadin (nityzynom), 10 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214778 – [REDACTED]
- Orfadin (nityzynom), 5 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214761 – [REDACTED]
- Orfadin (nityzynom), 2 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214754 – [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Dziedziczna tyrozyneia typu I (HT-1 – ang. *Hereditary tyrosinemia type I*) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną autosomalnie recesywnie. W wyniku braku hydrolazy fumaryloacetoocyanu - enzymu wykorzystywanego w metabolizmie tyrozyny dochodzi do gromadzenia się ubocznego produktu metabolizmu - bursztynyloacetoocyanu i oraz bursztynyloacetonu, które są czynnikami bezpośrednio uszkadzającymi wątrobę i nerki.

Tyrozyneia typu I, w sytuacji gdy nie jest podjęte żadne leczenie, w krótkim czasie prowadzi do uszkodzenia i niewydolności wątroby, co z kolei prowadzi do zgonu pacjenta. Skutkiem choroby może być: opóźnienie rozwoju umysłowego, uszkodzenie narządu wzroku, a także uszkodzenie wątroby z rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz uszkodzenie nerek. Do rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego dochodzi u 30% chorych.

Częstość występowania schorzenia w populacji ogólnej szacuje się na około 1:100 000 urodzeń (inne źródła 1:120 000 lub 1:200 000), co wskazywałoby, że w Polsce liczba osób z tyrozyndnią może wynieść od 190 do ok. 382. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, Wnioskodawca podaje (pismo PLD.46434.1122.2015.AP z dnia 11.03.2015) informację, że obecnie w Polsce 14 pacjentów z dziedziczną tyrozyndnią typu I (stan na 04. 2015 rok) stosuje preparaty nityzyny sprowadzane w ramach importu docelowego oraz 3 pacjentów po przeprowadzonym przeszczepie wątroby. Wskaźnik dwuletniego przeżycia u pacjentów nieleczonych z tyrozyndnią typu I zdiagnozowaną:

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

Wskaźnik pięcioletniego przeżycia w grupie dzieci zdiagnozowanej pomiędzy drugim a szóstym miesiącem życia wynosi około 30%, a w grupie dzieci zdiagnozowanych po 6 miesiącu wynosi około 60%.

Alternatywna technologia medyczna

Standardem postępowania w tyrozyndnii typu I jest wprowadzenie diety eliminacyjnej, która ma na celu zredukowanie podaży tyrozyny i fenyloalaniny. Produkt leczniczy Orfadin stanowi terapię dodaną do diety, więc aktualnie nie można wskazać interwencji, która stanowiłaby komparator dla wnioskowanej technologii.

Alternatywne postępowanie zapewniające dostępność leku stanowi sprowadzanie go i finansowanie w ramach importu docelowego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną omawianego produktu leczniczego stanowi nityzyna. Nityzyna jest konkurencyjnym inhibitorem dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogrońianu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetoocetanu w szlaku katabolicznym tyrozyny. Nityzyna, która hamuje normalny katabolizm tyrozyny, przeciwdziała generowaniu się toksycznych produktów: maleiloacetoocetanu i fumaryloacetoocetanu. Te u pacjentów z dziedziczną tyrozyndnią typu I zostają zamienione na toksyczne metabolity bursztynyloacetoocetan i bursztynyloaceton, który poprzez hamowanie szlaku syntezy porfiryny, powoduje nadmierną kumulację kwasu 5-aminolewulinowego.

Orfadin jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyndnii typu I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Wskazanie to pokrywa się z wnioskowanymi kryteriami włączenia do terapii nityzyną.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił następujące dowody naukowe:

- badanie Larochelle 2012 - w skali GRADE ocenione nisko ze względu na brak randomizacji i małą liczebność grup badanych, przez co jakość uzyskanych wyników została oceniona jako średnia. Oceniano w nim skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu stosoawnego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego rozumianego w tym przypadku jako dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (grupa kontrola częściowo historyczna). W badaniu nie określono hipotezy badawczej, przeprowadzono je na 78 pacjentach i nie zdefiniowano czasu obserwacji. Zgodnie z opisem, pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I urodzeni pomiędzy lutym 1984 r. a lutym 1994 r. obserwowani byli do momentu wykonania przeszczepu wątroby, do chwili zgonu lub do dnia 1 sierpnia 2009 r.;
- badanie NTBC - w skali GRADE metodykę badania oceniono nisko, natomiast jakość uzyskanych w nim wyników oceniono wysoko, ze względu na dużą populację biorącą w nim udział i długi okres obserwacji. Badanie to przeprowadzone zostało bez randomizacji i grupy kontrolnej. Oceniano w nim wpływ stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I. Fazę główną badanie opisano w 5 publikacjach, a fazę uzupełniającą - w 3 publikacjach:
 - W fazie głównej uczestniczyło 207 pacjentów, czas leczenia wynosił średnio 22,2 miesiąca; obserwacje prowadzono od 23 lutego 1991 do 21 sierpnia 1997 lub do momentu wystąpienia zgonu pacjenta, wykonania przeszczepu wątroby lub rezygnacji z udziału w badaniu;
 - w fazie uzupełniającej uczestniczyło 150 pacjentów, czas leczenia zawierał się w granicach od 0,1 miesiąca do 80,5 miesiąca, a obserwację prowadzono od 1 lipca 1993 do 28 marca 2000 lub do momentu wystąpienia zgonu pacjenta, wykonania przeszczepu wątroby lub rezygnacji z udziału w badaniu;
- 8 nierandomizowanych, prospektywnych badań obserwacyjnych (opisanych w 11 referencjach) oceniających wpływ nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I;
- 25 retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (opisanych w 27 referencjach), w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą w przebiegu dziedzicznej tyrozyneii typu I ;
- 40 opisów przypadków (opisanych w 41 referencjach) pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I poddanych terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny ;
- 4 badania nieopublikowane;
- 14 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa;
- 5 opracowań (badań) wtórnych;
- 1 badanie o niższej wiarygodności oceniające stosowanie samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozyneii typu I.

Analizę kliniczną wnioskowanego produktu leczniczego oparto na dwóch badaniach: Larochelle 2012, NTBC Study.

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed przeszczepem wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania:

- grupa pacjentów, u których rozpoczęto leczenie powyżej 30 dni od urodzenia vs grupa pacjentów nigdy nieleczona nityzynonem;

- grupa pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przed upływem 30 dni od urodzenia vs grupa nigdy nieleczona nityzynonem;
- grupa rozpoczęcie wczesnego i późnego leczenia łącznie vs grupa nigdy nieleczona nityzynonem.

Dla porównania: grupa pacjentów, u których rozpoczęto leczenie powyżej 30 dni od urodzenia vs grupa pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przed upływem 30 dni od urodzenia, nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla następujących punktów końcowych:

- wystąpienia zgonu ogółem;
- zgonu przed przeszczepem wątroby.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w badaniu Larochelle 2012, niezależnie od porównywanych grup, zastosowanie nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiązało się z:

- całkowitą redukcją występowania hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozyneią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym oraz hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozyneią typu I;
- mniejszym ryzykiem konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby.

Wyniki przedstawione w głównej fazie badania NTBC ze względu na brak porównania do grupy kontrolnej, nie stanowią źródła informacji o skuteczności terapii. Badanie wskazuje, że:

- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 96%, 96%, 93%;
- prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 88%, 84%, 78%;
- prawdopodobieństwo przeżycia uwzględniające w definicji zgon po przerwaniu terapii nityzynonem po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 96%, 93%, 90%;
- prawdopodobieństwo zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem, wyniosło dla każdego okresu 9%;
- prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub zgonu bądź przeszczepu wątroby wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 3%, 5%, 11%.

Wyniki przedstawione w uzupełniającej fazie badania NTBC wskazują, że:

- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 94%, 94%, 94%;
- prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 84%, 79%, 75%;
- prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wątroby wywołanego niewydolnością narządu po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 94%, 94%, 92%;
- prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 98%, 94%, 91%;
- prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 100%, 99%, 95%.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zalicza się: trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, leukocytoza, zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka, zapalenie powiek, złuszczone zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, świąd, podwyższone stężenie tyrozyny.

Na niepewność oszacowań i wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii ma wpływ:

- brak randomizowanych badań porównujących stosowanie dieta+nityzyny z samą dietą,
- fakt, iż wyniki uzyskane w badaniu Larochelle 2012 porównano częściowo z historyczną grupą kontrolną, brak jest więc bezpośredniego porównania z pacjentami leczonymi w tym samym ośrodku w tym samym czasie. Brak danych o sposobie opieki nad pacjentami w grupie historycznej może mieć znaczący wpływ na wyniki;
- badanie NTBC jest badaniem jednoramiennym (zostało przeprowadzone bez udziału grupy kontrolnej), wobec czego nie można na jego podstawie wnioskować o wielkości efektu zdrowotnego w porównaniu do populacji leczonej wyłącznie dietą eliminacyjną;
- zgodnie z opinią eksperta klinicznego średni wiek pacjenta przy rozpoznaniu HT-1 wynosi ok. [redacted], dlatego też możliwe, że wyniki z badania Larochelle 2012, dla grupy osób, u których rozpoczęto leczenie przed 30 dniem życia, nie znajdują odzwierciedlenia w większości przypadków w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów porównującą objęcie refundacją produktu leczniczego Orfadin w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzyny” z finansowaniem omawianego leku w ramach importu docelowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej w horyzoncie czasowym równym 6,77 roku. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt terapii nityzyny (Orfadin);
- koszt realizacji proponowanego programu lekowego związane ze stosowaniem produktu leczniczego Orfadin;
- koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji – świadczenia planowe i nieplanowe;
- koszt diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenylalaniny;
- koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i koszt opieki nad pacjentem po przeprowadzonym przeszczepie wątroby;
- koszt leczenia działań niepożądanych zastosowania nityzyny.

Koszt różniącym, ze względu na charakter porównania, w największym stopniu był koszt leku Orfadin.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że różnica w koszcie całkowitym związana z finansowaniem wnioskowanej technologii w porównaniu z importem docelowym wynosi:

- -108 280,69 PLN z perspektywy płatnika publicznego
- -108 474,20 z perspektywy wspólnej

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na względzie, że zestawiając koszt zakupu poszczególnych opakowań leku Orfadin (cena z wniosku vs cena w ramach importu docelowego), proponowana cena zbytu netto jest niższa o:

- [] PLN – dla opakowania Orfadin 2 mg;
- [] PLN – dla opakowania Orfadin 5 mg;
- [] PLN – dla opakowania Orfadin 10 mg.

Wnioskodawca przeprowadził również analizę użyteczności kosztów porównując objęcie refundacją produktu leczniczego Orfadin w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzyny” z jego brakiem.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej w horyzoncie czasowym równym 6,77 roku. Uwzględniono takie same kategorie kosztowe jak w analizie minimalizacji kosztów.

ICUR oszacowany zgodnie z założeniami wnioskodawcy wynosi:

- 187 443 PLN z perspektywy płatnika publicznego;
- 187 472 PLN z perspektywy wspólnej.

Na podstawie wymienionych wartości ICUR cena progowa leku Orfadin wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego:
 - 2394,26 PLN dla opakowania Orfadin 2 mg;
 - 4788,53 PLN dla opakowania Orfadin 5 mg;
 - 8744,27 PLN dla opakowania Orfadin 10 mg;
- z perspektywy wspólnej:
 - 2393,80 PLN dla opakowania Orfadin 2 mg;
 - 4787,61 PLN dla opakowania Orfadin 5 mg;

- 8742,58 PLN dla opakowania Orfadin 10 mg.

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy ma wpływ:

- Zastosowanie w modelu złożonego punktu końcowego – przeżycie wolne od zdarzeń będących przyczyną konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby lub zgonu, jeżeli wystąpił przed tymi zdarzeniami;
- brak rzeczywistych danych dotyczących długości czasu realizacji leczenia w ramach importu docelowego w Polsce wskazuje, że wartość oszczędności w prognozowanym horyzoncie czasowym jest jednym z możliwych wariantów
- zastosowanie w modelu wartości częstości występowania zdarzeń niepożądanych uzyskanej na podstawie badania kwestionariuszowego;

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W ramach wniosku za aktualnie refundowany komparator uznano Orfadin sprowadzany i finansowany w ramach importu docelowego. Dlatego też przeprowadzono oszacowania porównujące objęcie refundacją produktu leczniczego Orfadin w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” z finansowaniem omawianego leku w ramach importu docelowego. Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Orfadin nie powinna być wyższa niż:

- z perspektywy płatnika publicznego:
 - [redacted] dla opakowania Orfadin 2 mg;
 - [redacted] dla opakowania Orfadin 5 mg;
 - [redacted] dla opakowania Orfadin 10 mg;
- z perspektywy wspólnej:
 - [redacted] dla opakowania Orfadin 2 mg;
 - [redacted] dla opakowania Orfadin 5 mg;
 - [redacted] dla opakowania Orfadin 10 mg.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił możliwe skutki finansowe związane z objęciem refundacją produktu leczniczego Orfadin w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu 1 w ramach programu lekowego począwszy od 1 listopada 2015 roku do końca 2017 roku. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego.

Wnioskodawca uwzględnił następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w analizowanym wskazaniu;
- koszt świadczeń szpitalnych pobytowych oraz świadczeń diagnostycznych;
- koszt związany z przeprowadzeniem przeszczepu wątroby i jego konsekwencjami.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje zmniejszenie wydatków o:

- 102 389,85 PLN w okresie 1.11 – 31.12.2015,
- 701 245,38 PLN w 2016 roku,
- 740 308,89 PLN w 2017 roku.

Wartość ta może być uzyskana przy założeniu, że liczba pacjentów jest stała. Biorąc jednak pod uwagę wskaźnik chorobowości, liczba chorych z tyrozydemią może wynieść od 190 do 380 osób (w zależności od wartości wskaźnika chorobowości). Prognozowane oszczędności zostaną skonsumowane, jeśli od programu zostanie włączonych dodatkowo 7 pacjentów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wskaźniki chorobowości, należy szacować, że populacja pacjentów z tyrozydemią typu 1 może wynieść 190 osób (przy założeniu wskaźnika chorobowości 1:200 000 mieszkańców, a do 380 przy założeniu wskaźnika chorobowości do 1: 100 000 mieszkańców). Na obecnym etapie nie można określić ile z tych osób może wymagać leczenia nityzynomem. Wobec możliwego wzrostu populacji leczonej tym lekiem uzasadnionym jest wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet przed potencjalnym wzrostem wydatków. Proponuje się wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który uzależniałby wysokość urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem i dążyłby do stopniowego obniżania ceny leku w zależności od liczby pacjentów zakwalifikowanych do leczenia nityzynomem.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii Prezesa Agencji badanie molekularne nie są niezbędne do potwierdzenia rozpoznania tyrozydemii typu 1 i nie są podstawą do włączenia do programu. Wykrycie bursztyniloacetonu w surowicy lub moczu pacjenta (badanie przesiewowe) uznaje się za jednoznaczne z rozpoznaniem tyrozydemii typu 1.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Oszacowania wnioskodawcy dotyczące analizy wpływu na budżet wykazują zmniejszenie wydatków ze strony płatnika publicznego dlatego też odstąpiono od przedstawienia analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną dotyczącą wnioskowanego wskazania: The National Organization for Rare Disorders (NORD) 2015. Odnosiła się ona pozytywnie do wnioskowanej technologii.

Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanego wskazania: Haute Autorité de Santé 2007, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2015. Rekomendacja francuskiej agencji była pozytywna. Natomiast australijska agencja odroczyła wydanie rekomendacji w zakresie finansowania produktu leczniczego Orfadin ze środków publicznych w ramach programu świadczeń wysokospecjalistycznych. W swej decyzji PBAC powołał się na: brak jasności w kwestii badań przesiewowych wykrywających tyrozynemię typu 1, niepewność związaną z wpływem nityzynonu na znaczną przewagę przeżycia w horyzoncie przekraczającym czas obserwacji w badaniach oraz działania niepożądane obserwowane w czasie leczenia nityzynonem. Dodatkowo oceniono, że przy tak niskiej jakości przedstawionych dowodów dotyczących skuteczności terapii wskaźnik ICUR (powyżej 200 000 AUD/QALY) jest zdecydowanie zbyt wysoki.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Orfadin 2 mg oraz Orfadin 5 mg jest finansowany w 16 krajach (Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Portugalia, Rumunia, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy) natomiast Orfadin 10 mg w 15 krajach (Belgia, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Portugalia, Rumunia, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy) UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W większości krajów finansowanie Orfadinu jest ograniczone do indywidualnych pacjentów. W żadnym z wymienionych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Wnioskowany lek jest finansowany w 2 krajach (Portugalia, Grecja) o podobnym do Polski PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.07.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.900.(10).2015/MKR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Orfadin (nityzynon), 10 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk; Orfadin (nityzynon), 5 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk; Orfadin (nityzynon), 2 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 127/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny leku Orfadin (nityzynon), kod EAN 5909990214754, we wskazaniu: leczenie tyrozynemii typu I (HT-1), Stanowiska Rady Przejrzystości nr 128/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny leku Orfadin (nityzynon), kod EAN 5909990214761, we wskazaniu: leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 129/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny leku Orfadin (nityzynon), kod EAN 5909990214778, we wskazaniu: leczenie tyrozynemii typu I (HT-1).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny leku Orfadin (nityzynon), kod EAN 5909990214754, we wskazaniu: leczenie tyrozynemii typu I (HT-1).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny leku Orfadin (nityzynon), kod EAN 5909990214761, we wskazaniu: leczenie tyrozynemii typu I (HT-1).
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny leku Orfadin (nityzynon), kod EAN 5909990214778, we wskazaniu: leczenie tyrozynemii typu I (HT-1).
4. Raport Nr: AOTMiT-OT-4351-34/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku ORFADIN (nityzynon) we wskazaniu: Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza weryfikacyjna.