



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

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, październik 2017 (aktualizacja marzec 2018)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	13
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	14
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO - DEFINICJA	14
2.2. KLASYFIKACJA DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I	16
2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA	16
2.4. ROZPOZNANIE (DIAGNOSTYKA) TYROZYDEMII TYPU I	18
2.5. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE	22
2.6. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA	27
2.7. TYROZYDEMIA TYPU I JAKO CHOROBA ULTRARZADKA	29
2.8. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W TYROZYDEMII TYPU I	31
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. PRACTICE GUIDELINES)	33
3. ANALIZOWANA POPULACJA	37
4. WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA	37
5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE WE WNIOSKOWANYM WSKAZANIU (TECHNOLOGIE OPCJONALNE)	38
5.1. POTENCJALNE KOMPARATORY DLA PRODUKTU LECZNICZEGO ORFADIN® (NITYZYNON)	39
5.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW	40
6. EFEKTY ZDROWOTNE	40
7. ANALIZA REKOMENDACJI DOTYCZĄCYCH TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1)	43
7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	43
7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	44
8. ASPEKTY KOSZTOWE FINANSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH	47
8.1. AKTUALNY SPOSÓB FINANSOWANIA NITYZYNONU (PRODUKT LECZNICZY ORFADIN®) ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH	47
8.2. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PRZEZNACZONE NA FINANSOWANIE OPIEKI PACJENTÓW WSKAZANYCH WE WNIOSKU	47
8.3. WNIOSKOWANY SPOSÓB FINANSOWANIA NITYZYNONU (PRODUKT LECZNICZY ORFADIN® ZAWIESINA DOUSTNA) ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH	49
8.4. KOSZT JEDNOSTKOWY REALIZACJI WNIOSKOWANEGO SPOSOBU FINANSOWANIA	50
8.5. PODSUMOWANIE ASPEKTÓW KOSZTOWO-REFUNDACYJNYCH	53

9. BIBLIOGRAFIA.....	54
10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	58
11. ANEKS	59
11.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ORFADIN® (ZAWIESINA DOUSTNA)	59
11.2. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	62

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
μmol	Mikromol
A	ang. <i>Adenosine</i> ; Adenozyna
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTT	ang. <i>Activated partial thromboplastin time</i> ; Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
Arg	ang. <i>Arginine</i> ; Arginina
Asp (D)	ang. <i>Aspartic acid</i> ; Kwas asparaginowy
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. <i>Area Under the Curve</i> ; Pole pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska agencja oceny technologii medycznych
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza dostępna opieka wspomagająca
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CBC	ang. <i>Complete blood count</i> ; Pełna morfologia krwi
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
C _{max}	Maksymalne stężenie leku w osoczu
CT	ang. <i>Computed tomography</i> ; Tomografia komputerowa
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
EC	ang. <i>European Commission</i> ; Komisja Europejska
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
FAH	ang. <i>Fumarylacetoacetate hydrolase</i> ; Hydrolaza fumaryloacetoocianu
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G	ang. <i>Guanine</i> ; Guanina
g	Gram
G-BA	niem. <i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i> ; Niemiecka agencja oceny technologii medycznych
GC-MS	ang. <i>Gas chromatography – mass spectrometry</i> ; Chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią masową
GGTP	ang. <i>Gamma-glutamyl transpeptidase</i> ; Gamma-glutamylotranspeptydaza
Gln (Q)	ang. <i>Glutamine</i> ; Glutamina
Gly (G)	ang. <i>Glicine</i> ; Glicyna
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
His (H)	ang. <i>Histidine</i> ; Histrydina
HT-1	ang. <i>Hereditated Tyrosynemia Type 1</i> ; Dziedziczna tyrozynemia typu I
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
kg	Kilogram
Leu (L)	ang. <i>Leucine</i> ; Leucyna
mg	Miligram
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut dla Zdrowia i Jakości Klinicznej
NORD	ang. <i>The National Organisation for Rare Disorders</i> ; Narodowa Organizacja do Spraw Chorób Rzadkich
NTBC	Nityzynon, 2-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych, działający w Australii
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, efekty (wyniki) zdrowotne
Pro (P)	ang. <i>Proline</i> ; Prolina
PT-AM	niem. <i>Phenylalanin, Tyrosin Freie Aminosäuren-Mischung</i> ; Mieszanka aminokwasowa bez fenyloalaniny i tyrozyny
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada Oceny Technologii w Opiece Zdrowotnej
Ser (S)	ang. <i>Serine</i> ; Seryna
SMC	ang. <i>The Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Konsorcjum ds. Leków
T	ang. <i>Tymine</i> ; Tymina
t _{max}	Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi
Trp (W)	ang. <i>Tryptophan</i> ; Tryptofan
Val (V)	ang. <i>Valine</i> ; Walina
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

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

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [73]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

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

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna, 4 mg/ml) stosowanego w analizowanym wskazaniu w ramach istniejącego Programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B.76. „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2”.

SCHEMAT PICO

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

- (P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będą stanowili pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [39];
- (I) wnioskowaną technologią jest zastosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) podawanego w postaci zawiesiny doustnej równocześnie z zastosowaniem diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozynę w ww. wskazaniu;
- (C) za komparator dla nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny uznano stosowanie nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny;
- (O) do efektów zdrowotnych (istotnych klinicznie) uwzględnionych w niniejszej analizie należą: skuteczność kliniczna mierzona prawdopodobieństwem przeżycia przez określony czas po przyjęciu leku,

przeżycia bez przeszczepu wątroby, przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby; ryzykiem wystąpienia: nowotworu wątrobowo-komórkowego, kryzysu porfirykowego, hospitalizacji związanej z ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozynemii typu I (ogółem), hospitalizacji z powodu kryzysu neurologicznego oraz profil bezpieczeństwa ocenianego leczenia, mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych, zgonu, przeszczepu wątroby; jak również drugorzędowe punkty końcowe, do których należą: parametry farmakokinetyczne mierzone: polem powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin po podaniu na czczo lub wraz z posiłkiem, maksymalnym stężeniem leku w osoczu (C_{max}), polem powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w przedziale czasu od zera do nieskończoności, czasem do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku (t_{max}), końcowym okresem półtrwania, pozornym całkowitym klirensom po podaniu doustnym, objętością dystrybucji w fazie końcowej oraz akceptacja nowej formy leku mierzona: wynikiem oceny smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat, wynikiem oceny akceptowalności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat, wynikiem oceny smakowitości (ang. *palatability*) nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat, ogólną akceptowalnością nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Tyrozynemia typu I jest wrodzoną chorobą metaboliczną o podłożu genetycznym (dziedziczona jest autosomalnie

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

Objawy ostrej postaci tyrozynemii typu I występują u dzieci już około 2.-4. miesiąca życia. Obserwuje się: zahamowanie rozwoju, drażliwość, wymioty, w niektórych przypadkach dodatkowo biegunkę, często z krwawymi stolcami, tubulopatię, hipoglikemię, gorączkę, a także specyficzny zapach przypominający kapustę. Charakterystyczna jest niewydolność wątroby z narastającymi zaburzeniami krzepnięcia, żółtaczką, wodobrzuszem i obrzękami doprowadzającymi do śmierci w 6.-8. miesiącu życia [1], [10]. Objawy tyrozynemii w postaci przewlekłej pojawiają się później - zwykle po ukończeniu 6. miesiąca i dominuje w nich zahamowanie rozwoju w wyniku postępującej marskości wątroby oraz „kryzy wątrobowe” charakteryzujące się nagłym powiększeniem wątroby z koagulopatią [1], [10]. Objawy tyrozynemii typu I w postaci podostrej pojawiają się między 6. a 12. miesiącem życia, są nieco mniej nasilone i przebiegają jako postępujące uszkodzenie wątroby. W wielu przypadkach na podłożu przebudowy marskiej wątroby rozwija się rak wątrobowo-komórkowy. Często dochodzi także do uszkodzenia nerek z objawami zespołu Fanconi-de Toni-Debre i krzywicą witamino-D-oporną. W tej postaci może dochodzić także do kryz neurologicznych przypominających ostrą porfirię z objawami polineuropatii, parestezjami, porażeniem nerwów czaszkowych lub rdzeniowych, silnymi bólami

kończyn, wymiotami i objawami niedrożności porażonej jelit [1].

Dwuletni wskaźnik przeżycia u nieleczonych pacjentów z tyrozynemią typu I, zdiagnozowaną przed ukończeniem 2. miesiąca życia wynosi 29%. U pacjentów zdiagnozowanych pomiędzy 2. a 6. miesiącem życia wynosi on 74%, a u dzieci, u których chorobę wykryto w wieku sześciu miesięcy lub później dwuletni wskaźnik przeżycia wynosi 96%. Po więcej niż pięciu latach wskaźnik ten w grupie dzieci zdiagnozowanej pomiędzy drugim a szóstym miesiącem życia spada do około 30%, a w grupie zdiagnozowanej po 6. miesiącu – do około 60% [3].

Tyrozynemię typu I można zakwalifikować do grona chorób ultraradkich [42]. Częstość występowania schorzenia w ogólnej populacji szacuje się na około 1:100 000 urodzeń [2] (w niektórych źródłach podaje się 1:100 000 - 1:200 000 [1], [3], [10] lub 1:100 000 - 1:120 000 [3], [5]). Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego [86] w zakresie danych obejmujących wszystkich pacjentów z rozpoznaną dziedziczną tyrozynemią typu I przyjmujących nityzynon, w Polsce w 2012 roku żyło 15 pacjentów chorych na tyrozynemię typu I, z czego u 2 pacjentów został przeprowadzony przeszczep wątroby, a 13 pacjentów było leczonych farmakologicznie i nie przeprowadzono u nich transplantacji tego organu [7]. Dane z Ministerstwa Zdrowia (pismo PLD.46434.1122.2015.AP z dnia 11.03.2015) podają, że w Polsce 14 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I (stan na 04. 2015 rok) stosuje preparaty nityzynonu [85]. **Średnia wieku pacjentów przyjmujących nityzynon w Polsce w 2014 roku wyniosła 12,5 roku (zakres 3 do 21 lat), co wskazuje, że grupa chorych wymagających leczenia tym preparatem w Polsce obejmuje głównie populację pediatryczną.** Oceniany produkt leczniczy Orfadin® w dniu 29 grudnia 2000 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), stosowany w leczeniu tyrozynemii typu I. W dniu 24 lutego 2015 roku produkt leczniczy Orfadin® został wycofany z rejestru po upływie 10 lat wyłączności rynkowej [52].

Leczenie tyrozynemii typu I obejmuje podawanie nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®), który jest

inhibitorem dioksygenazy kwasu hydroksyfenylopirogronianowego, co redukuje akumulację toksycznych produktów przemiany materii związaną z chorobą. Nityzynon podnosi stężenie tyrozyny we krwi i w efekcie musi być stosowany w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie aminokwasów tyrozyny i fenyloalaniny. Podawanie nityzynonu w połączeniu z odpowiednią dietą powinno być rozpoczęte natychmiast po potwierdzeniu diagnozy tyrozinemii typu I [1], [2], [3], [5], [8], [9], [10], [11], [12], [14], [15], [18].

Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®) dostępny jest w postaci kapsułek twardych jak również w postaci zawiesiny doustnej [39]. Tyrozinemia typu I rozpoznawana jest zwykle w pierwszych miesiącach życia i wymaga rozpoczęcia terapii nityzynonem natychmiast po postawieniu diagnozy, dlatego populacja leczonych chorych obejmuje głównie pacjentów pediatrycznych. **Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej jest wygodną formą podania szczególnie w przypadku najmłodszych pacjentów** i może prowadzić do zwiększenia odsetka chorych przyjmujących lek w prawidłowo dobranych dawkach, przyczyniając się tym samym do uniknięcia powikłań związanych z nieprawidłowo leczoną tyrozinemią typu I.

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

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

Na chwilę obecną nie zidentyfikowano żadnych oficjalnych polskich wytycznych dotyczących leczenia tyrozinemii typu I. Natomiast na podstawie światowych wytycznych praktyki klinicznej [8], [15], [16] dotyczących leczenia pacjentów chorych na tyrozinemię typu I stwierdzono, że podanie nityzynonu wraz z odpowiednią niskobiałkową dietą ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny jest aktualnie obowiązującym standardem postępowania w tyrozinemii typu I. Nityzynon podawany w postaci kapsułek twardych (2 mg, 5 mg, 10 mg) jest w Polsce refundowany w ramach programu lekowego, stanowi więc stosowaną praktykę kliniczną w Polsce i w związku z powyższym został wybrany jako komparator dla porównania z technologią wnioskowaną (nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej).

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes AOTMiT nie wydali do tej pory (marzec 2018) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) [71], **rekomendują natomiast finansowanie ze środków publicznych nityzynonu w postaci kapsułek twardych (2 mg, 5 mg, 10 mg) w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B.76. „Leczenie tyrozinemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2”** [56], [57], [58], [59].

Agencja francuska (HAS) wydała w 2016 roku pozytywną opinię w zakresie dołączenia nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®) w postaci zawiesiny doustnej do listy leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach, obok nityzynonu w postaci kapsułek twardych 2 mg, 5 mg i 10 mg, zatwierdzonych w 2007 roku. Natomiast żadna z pozostałych światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych nie rozpatrywała dotychczas stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w analizowanym wskazaniu.

Zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon w postaci kapsułek

twardych) stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I była oceniana przez dwie Agencje Oceny Technologii Medycznych - francuską HAS oraz australijską PBAC. **Agencja HAS wydała pozytywną rekomendację w zakresie stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon w postaci kapsułek twardej) w analizowanym wskazaniu** [65], [66]. Natomiast australijska Agencja PBAC nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon w postaci kapsułek twardej) w analizowanym wskazaniu ze względu na wysokie koszty terapii i niepewność odnośnie oszacowań kosztowych dostarczonych przez Wnioskodawcę [62]. Pozostałe z analizowanych światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych takich jak: SMC, AWMSG, CADTH, NICE, G-Ba oraz SBU nie oceniały zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® w postaci kapsułek twardej ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.

WNIOSKI	DOTYCZĄCE	ASPEKTÓW
REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH		ANALIZY
PROBLEMU DECYZYJNEGO		

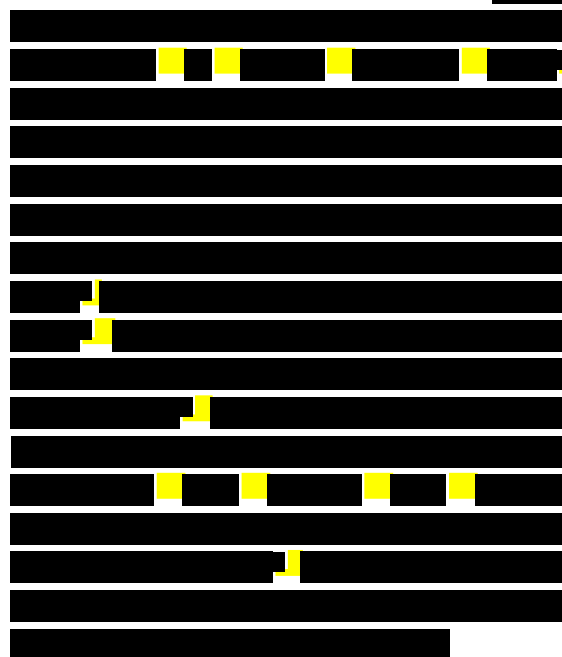
Obecnie (marzec 2018 rok) nityzynon w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, w grupie limitowej 1140.0, Nityzynon (bezpłatny dla pacjenta). Refundacji podlega wyłącznie preparat w postaci kapsułek [88].

Zgodnie z informacją uzyskaną od Podmiotu odpowiedzialnego, w chwili obecnej w Polsce nityzynon stosowany jest przez 15 pacjentów chorych na tyrozynemii typu I.

Nityzynon w ramach programu lekowego finansowany jest od listopada 2015 r. [88]. Na podstawie danych z Komunikatów NFZ [74] ustalono, że w 2016 r. płatnik publiczny poniósł koszt w wysokości 4,32 mln PLN na finansowanie produktu leczniczego Orfadin® w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” u pacjentów z dziedziczną tyrozynemii typu I. Szacowane wydatki w 2017 r. wynoszą 5,79 mln PLN (ekstrapolacja danych z okresu styczeń-listopad 2017 r. [74]). Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego ustalono, że koszt środków specjalnego przeznaczenia

żywnościowego stosowanych u pacjentów z analizowanej populacji wynosi dla płatnika publicznego około 1 552,87 PLN miesięcznie/pacjenta. U pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” raz w roku rozliczany jest również ryczałt za diagnostykę w wysokości 4 542,72 PLN [82]. Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń wśród 15 pacjentów z dziedziczną tyrozynemii typu 1 poddawanych terapii z wykorzystaniem nityzynonu w 2017 r. mogą wynieść [redacted] (łącznie: koszt nityzynonu, specjalnych środków przeznaczenia żywnościowego oraz koszt diagnostyki w programie).

Na podstawie informacji uzyskanej od Zamawiającego ustalono, że od listopada 2017 r. zmianie (obniżeniu) ulegną urzędowe ceny zbytu produktu Orfadin® w postaci kapsułek. Uwzględniając urzędowe ceny zbytu obowiązujące od listopada 2017 r. obliczono, że kwota refundacji NFZ za 1 mg nityzynonu (preparat w postaci kapsułek, finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”) wynosi [redacted]



Zakładając, że roczne zużycie nityzynonu w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” będzie na takim samym poziomie jak szacowane w 2017 roku, oczekiwane roczne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację nityzynonu stosowanego w ramach programu lekowego wyniosą 5 520

101 PLN (kwota refundacji za nityzynon w postaci kapsułek oraz zawiesiny doustnej). [REDACTED]

[REDACTED] Szacowane roczne wydatki NFZ na refundację preparatu Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” wyniosą więc [REDACTED]. Koszty świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego będą równe obecnym kosztom (nityzynon jest już finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego, ale wyłącznie w postaci kapsułek [88]).

Na podstawie przedstawionych danych stwierdzono, że finansowanie produktu Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, w istniejącej grupie limitowej 1140.0, Nityzynon nie wpłynie na wydatki płatnika publicznego ponoszone obecnie na realizację ww. programu – koszt jednostkowy nityzynonu oraz świadczeń towarzyszących nie ulegnie zmianie.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do zastosowania nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®, zawiesina doustna 4 mg/ml), stosowanego w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna 4 mg/ml) stosowanego w analizowanym wskazaniu w ramach istniejącego Programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B.76. „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2”.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Orfadin®, nityzynon, zawiesina doustna 4 mg/ml) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna 4 mg/ml) w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna 4 mg/ml) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z jedynym zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (produkt leczniczy Orfadin®; nityzynon, zawiesina doustna 4 mg/ml) oraz zgodnie z kryterium kwalifikacji do programu lekowego B.76. – „Leczenie tyrozydemii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2”, stanowią pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) [39], [77]. W powyższym programie dotyczącym leczenia tyrozydemii finansowany jest obecnie nityzynon w postaci kapsułek twardych (2 mg, 5 mg i 10 mg).

Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia w ramach programu lekowego B.76. – „Leczenie tyrozydemii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2” zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wykluczenia z leczenia w ramach programu lekowego NFZ B.76. – „Leczenie tyrozydemii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2 oraz kryteria zakończenia udziału w programie [77].

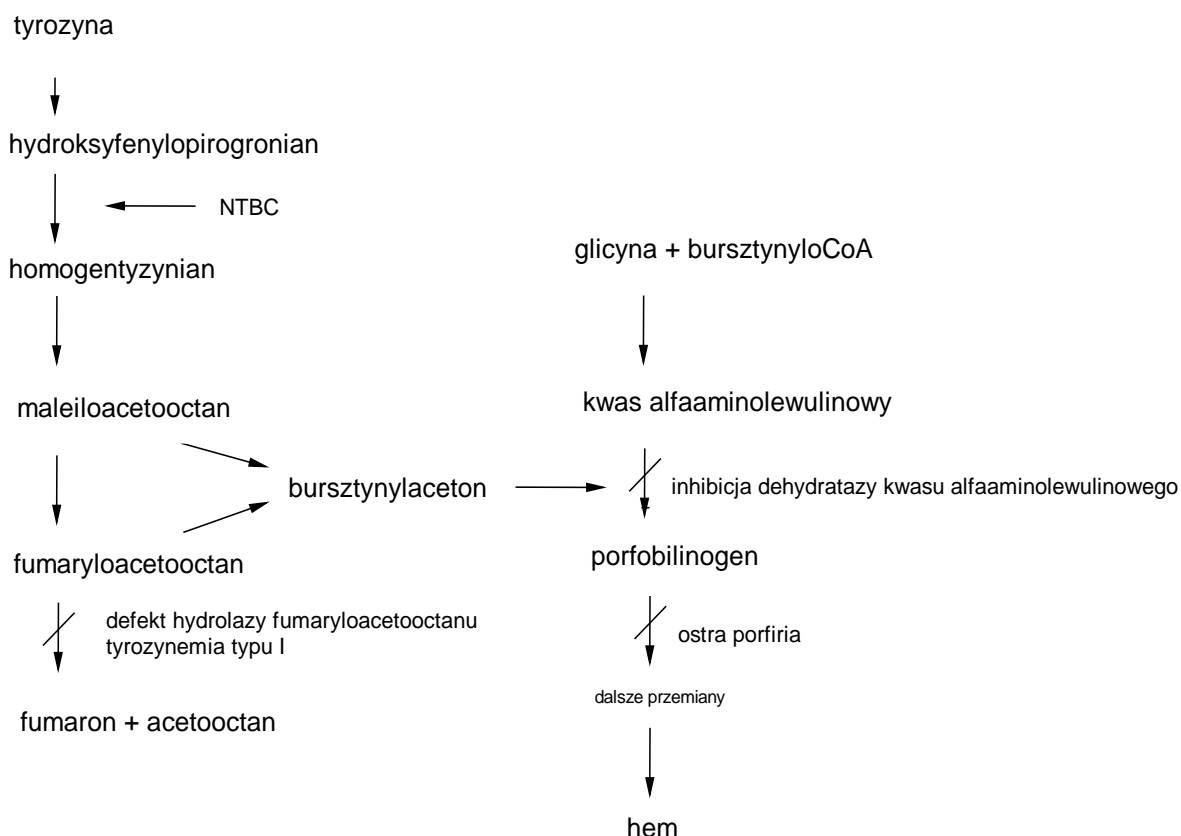
Kryteria włączenia do programu
Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. Do programu kwalifikowani są pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem tyrozydemii typu I (HT-1).
Określenie czasu leczenia w programie
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wykluczenia z programu
<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie nadwrażliwości na nityzynon lub substancję pomocniczą; 2) wystąpienie działań niepożądanych w trakcie stosowania nityzynonu; <ol style="list-style-type: none"> 3) brak skuteczności leczenia; 4) przeszczepienie wątroby; 5) inne przeciwwskazania określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 6) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO - DEFINICJA

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

Według międzynarodowej statystycznej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*) tyrozinemia oznaczana jest kodem E70.2 (zaburzenia przemian tyrozyny, w skład których wchodzi poza tyrozinemią również alkaptonuria, hipertyrozinemia, ochronoza i tyrozyzoza) [37].

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



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

2.2. KLASYFIKACJA DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII TYPU I

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

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

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

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

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

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

2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Tyrozyinemia typu I jest rzadkim, dziedziczonym w sposób autosomalny recesywny zaburzeniem metabolicznym, którego przyczyną jest mutacja genu *FAH* (zlokalizowanego na chromosomie 15q23-q25 [2], [3]) powodująca niedobór enzymu hydrolazy fumaryloacetoocjanu, który bierze udział w

rozkładzie tyrozyny. Dotychczas opisano 48 mutacji genu *FAH*, które prowadzą do zmian strukturalnych podjednostki katalitycznej tego enzymu [3], [9]. Niedobór hydrolazy fumaryloacetoocyanu prowadzi do akumulacji fumaryloacetoocyanu oraz tyrozyny i jej metabolitów w wątrobie, nerkach i ośrodkowym układzie nerwowym [5].

Z uwagi na to, że tyrozinemia typu I jest dziedziczona w sposób autosomalny, recesywny, rozpoznanie choroby u dziecka oznacza, że jego rodzice są nosicielami mutacji w obrębie genu *FAH*, które mogą przekazać swojemu potomstwu, a szansa urodzenia chorego dziecka wynosi 25% (stan homozygotyczności dla genu zmutowanego), natomiast szansa, że dziecko będzie bezobjawowym nosicielem mutacji w obrębie genu *FAH* wynosi 50% (jeden gen zmutowany i jeden prawidłowy; stan heterozygotyczności). Natomiast szansa urodzenia zdrowego dziecka, niebędącego nosicielem mutacji wynosi 25% (oba geny prawidłowe; stan homozygotyczności dla genu prawidłowego). Ryzyko odziedziczenia mutacji jest takie samo niezależnie od płci dziecka [5].

Czynniki ryzyka

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

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

2.4. ROZPOZNANIE (DIAGNOSTYKA) TYROZYNEMII TYPU I

2.4.1. INFORMACJE OGÓLNE

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

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

Tabela 2. Parametry biochemiczne potwierdzające diagnozę tyrozydemii typu I.

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

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

Zaburzenia związane z uszkodzeniem proksymalnych cewek nerkowych prowadzą do glikozurii, aminoacidurii, kwasicy cewkowej oraz zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. W badaniach USG stwierdza się powiększenie wątroby i nerek, wzrost ich echogeniczności, a także objawy nefrokalcynozy. Opiswane jest również współistnienie cukrzycy z kardiomiopatią u dzieci chorych na tyrozydemie [3].

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

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

Parametr	Uwagi
Znacznie podwyższony poziom alfa-fetoproteiny w osoczu (średnio 160 000 ng/mL) [2]. Norma wynosi <1 000 ng/mL dla dzieci w wieku 1-3 miesiące oraz <12 ng/mL dla dzieci w wieku 3 miesięcy do 18 lat.	Zmiany w stężeniu alfa-fetoproteiny w osoczu oraz czasie protrombinowym i APTT są bardziej dotkliwe w przebiegu tyrozynemii typu I niż w przypadku innych, niespecyficznych chorób wątroby i często są pierwszymi objawami tyrozynemii typu I.
Wydłużony czas protrombinowy i APTT (ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji)	Poziom transaminaz i bilirubiny w tyrozynemii typu I może być nieznacznie podwyższony lub pozostawać w normie. Normalne stężenie alfa-fetoproteiny w osoczu oraz brak zmian czasu protrombinowego oraz APTT u pacjenta z objawami niewydolności wątroby zwykle świadczą o innej niż tyrozynemia przyczynie niewydolności.

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

2.4.2. BADANIA PRZESIEWOWE NOWORODKÓW

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

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż u dzieci chorych na tyrozynię typu I stężenie tyrozyny i metioniny we krwi może mieścić się w granicach normy lub być tylko nieznacznie podwyższone w czasie pierwszego badania próbki krwi noworodka. Ponadto, podwyższony poziom tyrozyny we krwi w czasie

badan przesiewowych niemowląt może być wynikiem przejściowej tyrozydemii noworodkowej, tyrozydemii typu II lub III lub innej choroby wątroby. Podwyższony poziom metioniny może natomiast świadczyć o: dysfunkcji wątroby, defektów w metabolizmie metioniny lub homocystinurii [3].

Bardziej specyficznymi markerami tyrozydemii typu I są:

- obecność bursztynyloacetonu mierzona bezpośrednio z kropli krwi noworodka za pomocą tandemowej spektroskopii masowej (jest to obecnie podstawowy test diagnostyczny w laboratoriach zajmujących się badaniami przesiewowymi noworodków) [3], [9], [19];
- aktywność enzymu dehydratazy kwasu delta-aminolewulinowego jest mierzona w ramach badań przesiewowych noworodków w prowincji Quebec w Kanadzie; poziom bursztynyloacetonu jest następnie mierzony w moczu u dzieci z widocznym niedoborem dehydratazy kwasu delta-aminolewulinowego [3].

2.4.3. BADANIA GENETYCZNE

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

- ukierunkowana analiza mutacji (ang. *Targeted mutation analysis*): c.1062+5G>A (IVS12+5 G>A), c.554-1G>T (IVS6-1 G>T), c.607-6T>G (IVS7-6 T>G), p.Pro261Leu (P261L) - poszukuje się specyficznych mutacji genu *FAH* najczęściej obserwowanych u pacjentów chorych na tyrozydemię typu I [3], [22], [23];
- analiza sekwencji, sekwencjonowanie genu (ang. *sequence analysis*) - jeśli testy biochemiczne potwierdzają diagnozę tyrozydemii typu I, a metodą ukierunkowanej analizy mutacji nie wykryto żadnego lub tylko jeden nieprawidłowy allel, można przeprowadzić sekwencjonowanie genu *FAH* w celu identyfikacji rzadkich mutacji odpowiedzialnych za rozwój choroby [3];
- analiza delecji/duplikacji (ang. *deletion/duplication analysis*) - w literaturze opisano przypadki dużej delecji genu *FAH* będącej przyczyną tyrozydemii typu I [3], [36].

2.4.4. DIAGNOSTYKA TYROZYDEMII TYPU I - SCHEMAT POSTĘPOWANIA

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

- zbadać stężenie alfa-fetoproteiny oraz czas protrombinowy i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APPT) oraz funkcjonowanie enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, GGTP);
- w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości powyższych wartości należy zrobić test na obecność kwasów organicznych w moczu w celu ewentualnego wykrycia metabolitów tyrozyny oraz bursztynyloacetonu;

- przeprowadzić molekularne badania genetyczne w celu potwierdzenia diagnozy u pacjentów, u których wyniki badań biochemicznych wskazują na tyrozynemię typu I; badania genetyczne należy rozpocząć od ukierunkowanej analizy mutacji;
- jeśli powyższą metodą nie wykryto żadnego lub tylko jeden nieprawidłowy allel, można przeprowadzić sekwencjonowanie genu *FAH* w celu identyfikacji rzadkich mutacji odpowiedzialnych za rozwój choroby. Można także rozważyć analizę duplikacji/delecji w obrębie genu *FAH*.

Badanie nosicielstwa genetycznego u członków rodziny narażonych na wystąpienie choroby wymaga wcześniejszej identyfikacji mutacji związanych z tyrozynemią typu I w danej rodzinie. Nosiciele są heterozygotami, posiadającymi jedną kopię zmutowanego allelu i ze względu na autosomalny recesywny charakter schorzenia nie występuje u nich ryzyko zachorowania na tyrozynemię typu I [3].

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

2.4.5. DIAGNOZA RÓŻNICOWA

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

Tabela 4. Diagnostyka różnicowa tyrozynemii typu I na podstawie obserwowanych objawów [3], [14].

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

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

2.5. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE

Objawy tyrozydemii typu I są niespecyficzne, o różnym nasileniu. Mogą pojawić się w różnym wieku dziecka w formie zależnej od postaci choroby. Objawy charakterystyczne dla ostrej, podostrej i przewlekłej tyrozydemii typu I opisano szczegółowo w rozdziale 2.2. Należy zaznaczyć, że nieleczona tyrozydemia typu I prowadzi do ciężkich zaburzeń pracy wątroby, co w konsekwencji często skutkuje śmiercią [38].

Nieleczona tyrozydemia typu I z reguły ujawnia się u niemowląt poważnymi zaburzeniami pracy wątroby lub później, w czasie pierwszego roku życia dysfunkcją wątroby, znaczącym upośledzeniem pracy nerek, nieprawidłowym wzrostem oraz krzywicą. Zaburzenia rozwoju fizycznego są skutkiem przewlekłej choroby związanej z nieprawidłowym przyswajaniem składników odżywczych, niewydolności wątroby i/lub przewlekłej choroby nerek. W przypadku dzieci nieleczonych zgon zwykle następuje przed ukończeniem 10. roku życia z powodu niewydolności wątroby, zaburzeń neurologicznych lub raka wątrobowo-komórkowego [3], [9], [21].

U dzieci nieleczonych, u których tyrozydemie typu I zdiagnozowano przed ukończeniem 6. miesiąca życia zwykle obserwuje się ostrą niewydolność wątroby zapoczątkowaną utratą zdolności syntezy czynników krzepnięcia krwi. Czas protrombinowy oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji są znacznie wydłużone i nie powracają do normy po suplementacji witaminą K; poziom czynników II, VII, IX XI i XII jest obniżony, poziom czynników V i VIII pozostaje w normie. Często obserwuje się koagulopatię, hipoalbuminemię, hipocholesterolemię oraz niedobór witaminy D. Paradoksalnie poziom transaminaz w osoczu krwi może być tylko umiarkowanie podwyższony; stężenie bilirubiny w osoczu krwi może być normalne lub nieznacznie podwyższone, w przeciwieństwie do większości innych poważnych schorzeń wątroby, w których znaczne podwyższenie poziomu transaminaz i bilirubiny występuje równocześnie z wydłużeniem czasu protrombinowego oraz czasu częściowej

tromboplastyny po aktywacji [2], [3], [10]. Za powyższe różnice może odpowiadać odporność komórek chorej wątroby na śmierć komórkową [2], [3].

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

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

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

U dzieci z tyrozydemią typu I, które nie są leczone nityzynonem i dietą niskotyrozynową oraz które pozostaną przy życiu pomimo ostrej napaści niewydolności wątroby istnieje wysokie ryzyko rozwoju raka wątrobowo-komórkowego prowadzącego ostatecznie do zgonu [3].

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

szlak katabolizmu tyrozyny w taki sposób, że nie jest produkowany bursztyniloacetoocetan, ale poziom tyrozyny w tkankach jest podwyższony. Poziom tyrozyny we krwi wyższy niż 600 mol/L powoduje ryzyko precypitacji tyrozyny w postaci obustronnych, liniowych, rozgałęzionych podskórnych zmętnień rogówkowych [33], skutkujących fotofobią oraz swędzeniem i nadwrażliwością oczu. Kryształki rogówkowe zanikają po obniżeniu poziomu tyrozyny [3].

Tyrozynemia typu I jest dziedziczną chorobą, która nieleczona prowadzi ostatecznie do zgonu. Chorzy na tyrozynemię typu I muszą przez całe swoje życie przestrzegać rygorystycznej diety oraz przyjmować leki, co niewątpliwie obniża jakość ich życia, jak i jakość życia ich rodziców/opiekunów. W badaniu oceniającym między innymi stan psychiczny pacjentów z tyrozynemią typu I oraz ich opiekunów wykazano, że u chorych na tyrozynemię obserwowano więcej objawów depresji niż u opiekunów, a z drugiej strony u opiekunów raportowano więcej objawów niepokoju niż u pacjentów. Również większy wpływ choroby na stan emocjonalny oraz funkcjonowanie społeczne stwierdzono u opiekunów niż u samych chorych. Poczucie osamotnienia/izolacji występowało powszechnie u opiekunów chorych, szczególnie w momencie zdiagnozowania dziecka. Należy również zaznaczyć, że wraz z dorastaniem dzieci obserwowano spadek przestrzegania zaleceń diety przez pacjentów, co może prowadzić do wystąpienia niebezpiecznych dla zdrowia powikłań [81]. Pomimo konieczności stosowania leków przez całe życie oraz przestrzegania diety, należy pamiętać, że w przypadku wczesnego rozpoznania choroby i wdrożenia odpowiedniego leczenia, jakość życia pacjentów z tyrozynemią typu I jest stosunkowo dobra.

Powikłania i rokowanie w tyrozynemii typu I

Powikłania w przebiegu tyrozynemii typu I stanowią wtórne objawy i/lub zaburzenia powodowane rozwojem samej choroby. Rozróżnienie pomiędzy objawami tyrozynemii typu I a powikłaniami tej jednostki chorobowej jest utrudnione i niejasne. Wśród powikłań tyrozynemii typu I wymieniane są m.in. takie schorzenia jak: ostra niewydolność wątroby, przewlekła niewydolność wątroby czy niewydolność oddechowa, jak również śmierć dziecka z powodu marskości lub śmierć spowodowana krwakiem [24]. Dwuletni wskaźnik przeżycia u pacjentów nieleczonych z tyrozynemią typu I zdiagnozowaną przed ukończeniem 2. miesiąca życia wynosi 29%. U pacjentów zdiagnozowanych pomiędzy 2. a 6. miesiącem życia wynosi on 74%, a dzieci u których chorobę wykryto w wieku sześciu miesięcy lub później dwuletni wskaźnik przeżycia wynosi 96%. Po więcej niż pięciu latach wskaźnik ten w grupie dzieci zdiagnozowanej pomiędzy drugim a szóstym miesiącem życia spada do około 30%, a w grupie zdiagnozowanej po 6 miesiącu – do około 60% [3]. Na rokowanie w przebiegu tyrozynemii typu I wpływ ma przede wszystkim wystąpienie komplikacji takich jak rak wątroby czy krzywica hipofosfatemiczna, które mogą pojawić się także u pacjentów z wczesnie wdrożonym leczeniem nityzynonem. Pomimo, że istnieją doniesienia o wystąpieniu raka wątrobowo-komórkowego u

pacjentów po latach terapii nityzynonem [34] szacuje się, że nowotwór ten rozwinie się jedynie u mniej niż 5% dzieci przed ukończeniem 10. roku życia, u których terapię rozpoczęto w wieku 2. lat lub wcześniej. W prowincji Quebec, w której wszystkie noworodki objęte są badaniami przesiewowymi w kierunku tyrozydemii typu I nie było doniesień dotyczących rozwoju raka wątrobowo-komórkowego u pacjentów, u których terapię nityzynonem rozpoczęto przed ukończeniem 30. dni życia. Najdłuższy okres leczenia nityzynonem w tej grupie chorych wynosił 12 lat [3]. Niemniej jednak konieczne jest regularne monitorowanie stanu wątroby pacjentów w trakcie trwania leczenia nityzynonem, w celu szybkiego wykrycia ewentualnych zmian nowotworowych. U pacjentów z tyrozydemią typu I, wcześniej zdiagnozowanych, u których obserwuje się efektywność terapii nityzynonem rokowanie jest korzystne (można oczekiwać stosunkowo długiego czasu przeżycia) [16].

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

Monitorowanie leczenia i postępu choroby

Leczenie nityzynonem prowadzi do zaniku bursztynyloacetonu w moczu już w początkowej fazie terapii, a postępy w uzyskiwaniu odpowiedzi na leczenie ocenia się przez monitorowanie stężenia kwasu aminolewulinowego w moczu. Dostosowywanie dawki leku do indywidualnych potrzeb pacjenta jest oparte o wyniki testów metabolicznych: stężenie aminokwasów we krwi i w osoczu, parametry określające funkcjonowanie wątroby – (Tabela 5). Zgodnie z protokołem międzynarodowego badania klinicznego dotyczącego terapii nityzynonem testy laboratoryjne oraz ocena stanu klinicznego pacjenta powinny być przeprowadzone przed rozpoczęciem terapii, a następnie w 1 tygodniu, 1, 2, 4, 6, 10 i 12 miesiącu od rozpoczęcia leczenia. W kolejnych latach zaleca się przeprowadzenie badań wymienionych w tabeli poniżej, przynajmniej raz na 2 miesiące [3], [10].

Tabela 5. Zestawienie badań laboratoryjnych, które muszą być cyklicznie wykonywane u pacjentów chorych na tyrozydemię typu I przyjmujących nityzynon [10].

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

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

Z kolei zgodnie z zapisami obowiązującego w Polsce programu lekowego B.76. „Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2 [77] monitorowanie terapii nityzynonem należy przeprowadzać co 3-6 miesięcy. U pacjentów zaraz po rozpoznaniu tyrozydemii typu 1 (zwłaszcza niemowląt) monitorowanie leczenia przeprowadzane jest co miesiąc. W ramach monitorowania leczenia wykonywane są następujące badania:

- oznaczenie bursztynyloacetonu w „suchej” kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas;
- oznaczenie poziomu alfa-fetoproteiny;
- oznaczenie ilościowe stężenia aminokwasów w osoczu;
- morfologia krwi, z płytkami krwi;
- oznaczenie aktywności aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej;
- bilirubina całkowita i frakcje;
- fosfataza alkaliczna;
- oznaczenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy;
- znormalizowany czas protrombinowy;
- czas protrombinowy;
- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji;
- białko całkowite, albuminy we krwi;
- gazometria;
- sód, potas, chlorki we krwi;
- wapń, fosfor we krwi i moczu;
- mocznik, kreatynina we krwi;
- kwas moczowy we krwi i moczu;
- kreatynina w moczu;
- ultrasonografia jamy brzusznej z oceną wątroby;
- badanie oczu z użyciem lampy szczelinowej;
- konsultacja dietetyczna [77].

W przypadku wystąpienia ryzyka raka wątrobowo-komórkowego konieczne jest częstsze monitorowanie wraz z wykonaniem rezonansu magnetycznego jamy brzusznej [77].

2.6. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I W POLSCE

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego [86] w zakresie danych obejmujących wszystkich pacjentów z rozpoznaną dziedziczną tyrozydemią typu I przyjmujących nityzynon w Polsce w 2012 roku żyło 15 pacjentów chorych na tyrozydemie typu I, z czego u 2 pacjentów został przeprowadzony przeszczep wątroby, a 13 pacjentów było leczonych farmakologicznie i nie przeprowadzono u nich transplantacji tego organu. Dane z Ministerstwa Zdrowia (pismo PLD.46434.1122.2015.AP z dnia 11.03.2015) podają, że w Polsce 14 pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I (stan na 04. 2015 rok) stosuje preparaty nityzynonu sprowadzane w ramach importu docelowego oraz 3 pacjentów po przeprowadzonym przeszczepie wątroby [7]. Z kolei według danych dostarczonych od Zamawiającego w Polsce (dane aktualne na 2016 rok) 15 osób z tyrozydemią typu I stosuje nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®). **Średnia wieku pacjentów przyjmujących nityzynon w Polsce w 2014 roku wyniosła 12,5 roku (zakres 3 do 21 lat), co wskazuje, że grupa chorych wymagających leczenia tym preparatem w Polsce obejmuje głównie populację pediatryczną** (obliczone na podstawie uzyskanych danych kwestionariuszowych dostarczonych przez Zamawiającego). W Polsce rozpoznawanych jest rocznie do 1 nowego przypadku dziedzicznej tyrozydemii typu I, chociaż wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w coraz większej populacji w Polsce może wkrótce przynieść inne dane [7], [86].

2.6.2. EPIDEMIOLOGIA DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I NA ŚWIECIE

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

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

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

- w Norwegii - mutacja [c.1062+5G>A (IVS 12+5 G>A) i/lub p.Gly337Ser (G337S)] oraz Finlandii [p.Trp262X (W262X)]; częstość występowania choroby wynosi 1:60 000 [3], [10], [12];

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

2.6.3. OBCIĄŻENIE CHOROBA

Tyrozynemia typu I jest chorobą genetyczną, którą można kontrolować dzięki stosowaniu odpowiednich leków oraz diety niskotyrozynowej. Im wcześniej choroba jest wykryta i im wcześniej wdrożone jest odpowiednie leczenie oraz dieta, tym mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych powikłań, a pacjent może prowadzić normalne życie. W związku z tym, że leczenie najczęściej rozpoczynane jest na etapie niemowlęctwa to rodzice i opiekunowie są odpowiedzialni za kontrolę metabolizmu i przestrzeganie diety u dziecka. Opieka nad dzieckiem chorym na tyrozynemię typu I wymaga od rodziców/opiekunów znacznego zaangażowania. Muszą oni nauczyć się przygotowywać odpowiednie posiłki, pilnować przestrzegania rygorystycznej diety dostosowanej do stanu zdrowia i wieku dziecka, obserwować i rozpoznawać niepokojące objawy ewentualnych powikłań oraz przestrzegać regularnych wizyt kontrolnych. Ważne jest również, aby rodzice w trakcie dorastania dziecka uczyli je właściwego trybu życia warunkowanego chorobą. Konieczne jest zapewnienie odpowiedniej edukacji zarówno pacjentowi jak i jego rodzinie. Chorzy powinni być objęci opieką interdyscyplinarnego zespołu obejmującego: dietetyka, genetyka, wykwalifikowaną pielęgniarkę, psychologa i pielęgniarkę szkolną, którzy współpracują, aby zapewnić właściwe efekty leczenia. Istotne aby również rodzina/ rodzice sprawujący opiekę nad chorym byli uwzględniani jako część zespołu i brali udział w planowaniu opieki nad chorym [90], [91].

W przeprowadzonym badaniu oceniającym efektywność kosztową nityzynonu (porównano koszty opieki nad pacjentami z tyrozynemią typu I którzy: nie stosowali nityzynonu, otrzymywali nityzynon, ale leczenie nie zostało wdrożone od razu, otrzymywali nityzynon i terapia została rozpoczęta wcześniej) wykazano, że **terapia nityzynonem istotnie poprawia stan pacjentów z tyrozynemią typu I, przy jednoczesnym zmniejszeniu kosztów związanych z prowadzoną opieką zdrowotną oraz kosztów ewentualnych przeszczepów wątroby**. Koszt terapii nityzynonem w przeliczeniu na jeden osoborok wynosił 51 493\$ w przypadku pacjentów, u których terapię wdrożono od razu i 64 895\$ w przypadku pacjentów, u których terapię wdrożono z opóźnieniem (koszty podawano w dolarach kanadyjskich według kursu z 2008 roku). Leczenie nityzynonem wiązało się ze znaczną redukcją: liczby przyjęć oraz czasem pobytu w szpitalu, liczby

przyjąć do jednostki pediatrycznej intensywnej terapii jak i liczby koniecznych przeszczepów wątroby. Koszt hospitalizacji w przeliczeniu na jeden osoborok był istotnie statystycznie ($p < 0,001$) niższy w obu grupach stosujących nityzynon (673\$ w grupie, w której wcześniej wdrożono leczenie i 5 590\$ w grupie, w której leczenie rozpoczęto z opóźnieniem) niż raportowany w grupie nie leczonej nityzynonem - 12 980\$. Z kolei koszty hospitalizacji związanych w przeszczepem wątroby na jeden osoborok wynosiły 3 198\$ w grupie, w której leczenie nityzynonem wprowadzono z opóźnieniem i 5 044\$ u pacjentów nie stosujących nityzynonu. Co istotne, u żadnego z pacjentów, u których nityzynon wdrożono od razu przeszczep wątroby nie był konieczny [92].

2.7. TYROZYNEMIA TYPU I JAKO CHOROBA ULTRARZADKA

Zgodnie z regulacją nr 141/2000 przyjętą przez Parlament Europejski w dniu 16 grudnia 1999 roku choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 000 osób [46], [42].

W zarządzeniu Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: programy zdrowotne (lekowe), choroba rzadka jest definiowana jako występująca z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 tys. osób, a ultraradka jako występująca z częstością nie większą niż 1 przypadek na 50 tys. osób [93]. Natomiast zgodnie z Zarządzeniem nr 17/2007 Prezesa NFZ (dotyczącym zasad tworzenia programów terapeutycznych), w Polsce za chorobę ultraradką uznawana jest choroba występująca u nie więcej niż 750 pacjentów [94].

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego [86] w zakresie danych obejmujących wszystkich pacjentów z rozpoznaną dziedziczną tyrozynemią typu I przyjmujących nityzynon w Polsce w 2012 roku żyło 15 pacjentów chorych na tyrozynemię typu I, z czego u 2 pacjentów został przeprowadzony przeszczep wątroby, a 13 pacjentów było leczonych farmakologicznie i nie przeprowadzono u nich transplantacji tego organu. Dane z Ministerstwa Zdrowia (pismo PLD.46434.1122.2015.AP z dnia 11.03.2015) podają, że w Polsce 14 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I (stan na 04. 2015 rok) stosuje preparaty nityzynonu [7]. W związku z powyższym analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona **chorób ultraradkich**.

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około kilku tysięcy chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30-40 milionów (6–8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [93]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi

2,3–3 mln pacjentów [50]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [89].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [46], [42], [48].

Produkty lecznicze stosowane w terapii chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [42].

Przyznanie statusu leku sierocego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,
- jednostka chorobowa rzadko występuje (zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców),
- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- przychody ze sprzedaży leku nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [46].

W Polsce, leki stosowane w leczeniu chorób rzadkich i ultraradkich, będące najczęściej lekami innowacyjnymi i wysokokosztowymi, finansowane są obecnie przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych. Aktualnie, w przypadku chorych na tyrozynię typu I, ze środków NFZ refundowane jest stosowanie nityzynonu w postaci kapsułek twardych (2 mg; 5 mg; 10 mg) [77].

Oceniany produkt leczniczy Orfadin® w dniu 29 grudnia 2000 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), **stosowany w leczeniu tyrozynemii typu I**. W dniu 24 lutego 2015 roku produkt leczniczy Orfadin® został wycofany z rejestru po upływie 10 lat wyłączności rynkowej [52]. Mając na uwadze charakter schorzenia, niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą oraz innowacyjność i udokumentowaną skuteczność leku, produkt leczniczy Orfadin® można określić jako preparat mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

2.8. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W TYROZYDEMII TYPU I

2.8.1. POSTĘPOWANIE NASTĘPUJĄCE PO STWIERDZENIU CHOROBY

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

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

2.8.2. LECZENIE OBJAWÓW CHOROBY

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

Nityzynon wraz z dietą. Z chwilą potwierdzenia diagnozy tyrozydemii typu I do leczenia powinien być włączony nityzynon (dostępny w postaci kapsułek twardych i zawiesiny doustnej). W chwili obecnej (marzec 2018 roku) jest to jedyny dostępny lek poprawiający stan chorych na tyrozydemie typu I [1], [2], [3], [8], [9], [10], [11], [12], [14], [15], [18], [85].

Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®) został zatwierdzony do użycia w Stanach Zjednoczonych przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*) w kwietniu 2002 roku [41], a w Unii Europejskiej przez EMA (ang. *European Medicines Agency*) w lutym 2005 roku [40], jako pierwszy lek do stosowania w tyrozydemii typu I. Nityzynon blokuje dioksygenazę kwasu parahydroksyfenylopirogronianowego, będącego drugim etapem szlaku degradacji tyrozyny i zapobiega akumulacji fumaryloacetoctanu i jego konwersji do bursztyniloacetonu [3], [11], [23].

Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®) dostępny jest w postaci kapsułek twardych (2 mg, 5 mg, 10 mg oraz 20 mg) jak również w postaci zawiesiny doustnej (4 mg/ml). Zalecana początkowa dawka

dobowa leku dla dzieci i dorosłych wynosi 1 mg/kg masy ciała, podawana doustnie. Dawkę nityzynonu należy dostosować indywidualnie dla pacjenta. Zalecane jest podawanie dawki raz na dobę. Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie porcje. Podczas prowadzenia regularnej obserwacji należy kontrolować poziom bursztyniloacetonu w moczu, poziom alfa-fetoproteiny i monitorować wartości testów wątrobowych. Jeśli po upływie jednego miesiąca od rozpoczęcia leczenia nityzynonem bursztyniloaceton jest nadal obecny w moczu, należy zwiększyć dawkę nityzynonu do 1,5 mg/kg masy ciała/dobę. Po dokonaniu oceny wszystkich parametrów biochemicznych może okazać się konieczne zwiększenie dawki do 2 mg/kg masy ciała/dobę. Jest to maksymalna dawka w przypadku wszystkich pacjentów. Jeśli odpowiedź biochemiczna jest zadowalająca, dawkę należy modyfikować jedynie w przypadku zwiększenia masy ciała [39]. Dawka powinna być dostosowana w taki sposób, aby poziom nityzynonu we krwi pozostawał pomiędzy 40 a 60 $\mu\text{mol/L}$, co teoretycznie pozwala na zablokowanie 99% aktywności dioksygenazy kwasu parahydroksyfenylopirogroonianowego. W pojedynczych przypadkach konieczne może być utrzymywanie stężenia nityzynonu we krwi na poziomie 70 $\mu\text{mol/L}$, aby zapobiec wydzielaniu bursztyniloacetonu. Pod warunkiem, że poziom nityzynonu we krwi jest utrzymywany w zakresie terapeutycznej normy, poziom bursztyniloacetonu w moczu nie musi być kontrolowany. Wśród rzadkich efektów ubocznych nityzynonu można wskazać przejściowe zmniejszenie liczby płytek krwi oraz neutrofilii, które wracają do normy bez konieczności interwencji medycznej oraz fotofobie, której przeciwdziałanie wymaga bardziej rygorystycznego przestrzegania diety mającej na celu dalsze obniżenie poziomu tyrozyny we krwi [3], [23].

Stosowanie nityzynonu podnosi stężenie tyrozyny we krwi, co wymaga stosowania diety niskotyrozynowej w celu zapobiegania formowania się kryształów tyrozynowych w rogówce oka. Dieta powinna być wprowadzona natychmiast po zdiagnozowaniu choroby i powinna zawierać komplet składników odżywczych z kontrolowanym poziomem fenyloalaniny i tyrozyny - dieta bezmięсна i niskobiałkowa, oparta na pokarmach niskobiałkowych uzupełniona o specjalne mieszanki niskotyrozynowe (np. MILUPA[®] typy: TYR 1 i TYR 2, NOFEMIX[®] FT, PT-AM[®]; Tyrex[®], Tyros-1[®]) [1], [3]. Ilość naturalnego białka powinna być ograniczona do 2 g/kg/dobę u małych dzieci i zmniejszona do 1 g/kg/dobę u starszych dzieci [10]. Całkowita zawartość białka w diecie dzieci chorych na tyrozinemii typu I wynosi 3 g/kg dla dzieci ≤ 2 roku życia, 2,5 g/kg dla dzieci pomiędzy 3. a 5. rokiem życia oraz 2 g/kg dla pacjentów poniżej 10. roku życia [10]. Zapotrzebowanie na fenyloalaninę i tyrozinę jest wzajemnie zależne i cechuje się zmiennością międzypersonalną, a także zależy od intensywności wzrostu, prawidłowości w pobieraniu energii i białek oraz stanu zdrowia. Przy właściwym prowadzeniu dietetycznym pacjenta, stężenie tyrozyny w osoczu powinno wynosić 200-500 $\mu\text{mol/L}$ niezależnie od wieku, a stężenie fenyloalaniny w osoczu powinno wynosić 20-80 $\mu\text{mol/L}$ (0,3-1,3 mg/dL). Jeśli stężenie fenyloalaniny we krwi jest zbyt niskie (<20 $\mu\text{mol/L}$) do diety powinno zostać wprowadzone białko pochodzące z mleka lub innych potraw [3].

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

Dieta. Leczenie hipertyrozydemii typu I w przeszłości obejmowało jedynie stosowanie diety eliminacyjnej (ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę). Podawanie chorym sztucznych mieszanek z obniżoną zawartością fenyloalaniny i tyrozyny cechowało się umiarkowaną skutecznością w redukcji stężenia bursztynyloacetonu i przynosiło pewną poprawę u pacjentów z przewlekłą formą choroby. Dieta ta była jednak bardzo mało skuteczna w leczeniu ostrej formy choroby u małych dzieci, u których rozwinęła się ostra niewydolność wątroby lub w zapobieganiu wystąpienia raka wątroby [2]. Na podstawie historycznych danych Van Spronsen 1994 [35], dotyczących efektywności stosowania diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę szacuje się, że u dzieci, u których tyrozydemie typu I zdiagnozowano w wieku poniżej 2. miesięcy, śmiertelność przed ukończeniem drugiego roku życia wynosiła 75%. U dzieci, u których chorobę wykryto w pomiędzy 2. a 6. miesiącem życia, śmiertelność przed ukończeniem 6. roku życia wynosiła 70%. U pacjentów, którym postawiono diagnozę w wieku powyżej 6. miesięcy, śmiertelność przed ukończeniem 10 roku życia wynosiła 40% [2], [3].

Aktualnie, w przypadku chorych na tyrozydemie typu I, ze środków NFZ refundowane jest stosowanie nityzynonu w postaci kapsułek twardych (2 mg; 5 mg; 10 mg) w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozydemii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2 [77].

2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. PRACTICE GUIDELINES)

W celu odnalezienia polskich oraz międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z tyrozydemie typu I przeszukano medyczne bazy danych, portale internetowe dotyczące chorób rzadkich, portale internetowe polskich i zagranicznych agencji HTA, inne źródła internetowe oraz referencje pochodzące z cytowanych artykułów.

2.9.1. POLSKIE WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Nie odnaleziono żadnych oficjalnych polskich wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z tyrozyndemią typu I. Jednak należy zwrócić uwagę na opinię 7 ekspertów klinicznych oraz przedstawicieli 3 towarzystw reprezentujących pacjentów (opinia wydana na prośbę AOTMiT), którzy zgodnie wskazali, że nityzynn jest jedynym dostępnym lekiem w leczeniu tyrozyndemii typu I i wykazuje sprawdzoną efektywność kliniczną. Brak leczenia prowadzi do niewydolności wielonarządowej. Eksperti wskazali, że obecnie standardem leczenia jest podawanie nityzynn w połączeniu z dietą ubogą w tyrozyne i fenyloalaninę [85].

2.9.2. ŚWIATOWE WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Tabela 6. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia tyrozynemii typu I.

Referencja	Kraj/Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecana terapia
[8]	Stany Zjednoczone	Narodowej Organizacji ds. Chorób Rzadkich	-	<p>U dzieci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I stosuje się kombinację leku oraz diety (istnieją trzy główne opcje leczenia choroby).</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u> obejmuje podawanie nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®), który jest inhibitorem dioksygenazy kwasu hydroksyfenylopirogrońianowego, redukującym akumulację toksycznych produktów przemiany materii związanych z tyrozynemią typu I. Nityzynon powinien być podawany przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów cierpiących na tę chorobę, gdyż stosowana dawka musi być dostosowana indywidualnie dla każdego pacjenta. Nityzynon podnosi stężenie tyrozyny we krwi i w efekcie musi być stosowany w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie aminokwasów tyrozyny i fenyloalaniny. Podawanie nityzynonu w połączeniu z odpowiednią dietą powinno być rozpoczęte natychmiast po potwierdzeniu diagnozy tyrozynemii typu I. Nityzynon oznaczony jest jako substancja do leczenia chorób rzadkich.</p> <p>Dzieci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I powinny być poddane <u>diecie niskobiałkowej z ograniczoną zawartością fenyloalaniny i tyrozyny</u>. W przypadku niektórych pacjentów udało się uzyskać zadowalające efekty terapeutyczne jedynie poprzez zastosowanie odpowiedniej diety. Należy jednak pamiętać, że stosowanie zalecanej diety nie wyklucza progresji choroby w kierunku marskości wątroby, niewydolności wątroby lub nowotworu wątroby. Pacjenci dotknięci tą chorobą muszą ściśle stosować się do zaleceń dietetycznych z użyciem specjalnych mieszanek żywieniowych przez całe swoje życie. <u>Przeszczep wątroby</u> jest niezbędny u pacjentów, u których rozwinęła się schyłkowa forma niewydolności tego organu, nie odpowiadają na terapię nityzynonem lub zdiagnozowano u nich nowotwór wątroby.</p> <p>Zaleca się objęcie całej rodziny poradnictwem genetycznym w celu ewentualnej szybkiej diagnozy schorzenia u pozostałych członków rodziny.</p>
[15]	Europa/Kanada	Grupa ekspertów z Europy i Kanady	2013	<p>Pacjent powinien rozpocząć leczenie nityzynonem (produkt leczniczy Orfadin®) w dawce 1mg/kg/dobę natychmiast po rozpoznaniu tyrozynemii typu I. Chorzy, u których rozpoznano ciężką postać ostrej niewydolności choroby powinni otrzymywać nityzynon w dawce 2mg/kg/dobę przez 48 godzin. Lek może być podawany jedynie doustnie (opcjonalnie przez sondę nosowo-żołądkową). Wczesne rozpoczęcie terapii nityzynonem pozwala zapobiegać dalszemu uszkodzeniu wątroby oraz zmianom w nerkach, jak również innym poważnym komplikacjom towarzyszącym chorobie np. krwotokom. Wraz z włączeniem do leczenia nityzynonu konieczne jest wprowadzenie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W przypadku wysokiego poziomu tyrozyny należy wprowadzić do diety odpowiednie mieszanki żywieniowe.</p> <p>Odpowiedź na leczenie nityzynonem jest zazwyczaj szybka. Poziom bursztyniloacetonu w moczu i krwi powinien być niewykrywalny po 24 godzinach od podania leku. Natomiast poziom α-fetoproteiny może powracać do wartości prawidłowych (<10 ng/dl) przez okres roku od rozpoczęcia leczenia lub nawet dłużej.</p> <p>Pomimo prowadzonej terapii nityzynonem istnieje ryzyko wystąpienia u pacjenta długoterminowych powikłań towarzyszących tyrozynemii typu I w tym przede wszystkim nowotworu wątroby. Z tego powodu wszyscy pacjenci muszą być poddani regularnym badaniom. Podczas terapii nityzynonem nie można przerywać podawania leku, gdyż może to skutkować poważnymi komplikacjami w postaci np. wystąpienia ostrej niewydolności wątroby, kryz neurologicznych lub nawet zmianami nowotworowymi w wątrobie.</p> <p>Ponieważ przeszczep wątroby wiąże z ryzykiem samego zabiegu chirurgicznego jak również z koniecznością przyjmowania leków immunosupresyjnych przez całe życie, ta opcja terapii tyrozynemii typu I wskazana jest jedynie w przypadku</p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecana terapia
				rozpoznania ostrej niewydolności wątroby i nowotworu. Nagły przeszczep wątroby może być również konieczny u małych dzieci, które nie odpowiadają na leczenie nityzynonem.
[16]	Japonia	-	2015	<p>Z uwagi na niewielką liczbę odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu poniżej przedstawiono informacje dotyczące diagnozy i postępowania w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii w Japonii. Poniższe zalecenia opracowane zostały w oparciu o dane pochodzące z 15 ośrodków klinicznych w Japonii zajmujących się leczeniem pacjentów z dziedziczną tyrozynemią.</p> <p>W przypadku rozpoznania tyrozynemii typu I istotne jest szybkie wdrożenie leczenia nityzynonem - produkt leczniczy Orfadin[®] (w dawce 1 mg/kg/dobę) wraz z zastosowaniem diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, w celu zapobiegania zaburzeniom pracy wątroby wynikającym z progresji choroby. Jeżeli pacjent odpowiada na leczenie nityzynonem, poziom bursztyniloacetonu spada do wartości niewykrywalnych w badaniach laboratoryjnych ale towarzyszy temu wzrost poziomu tyrozyny. Z tego powodu stosowana dieta powinna utrzymywać poziom tyrozyny w surowicy poniżej 500 $\mu\text{mol/l}$ (9 mg/dl). Pomagają w tym specjalne mieszanki żywieniowe pozbawione fenyloalaniny i tyrozyny, pozwalające utrzymać odpowiedni poziom tyrozyny we krwi. Około 90% pacjentów odpowiada na leczenie nityzynonem jeśli terapia zostanie odpowiednio wcześnie wdrożona. Efekt terapeutyczny stosowania nityzynonu oceniany jest na podstawie badań funkcji wątroby oraz poziomu α-fetoproteiny w osoczu. Uzyskanie wartości α-fetoproteiny w prawidłowym zakresie (<10 ng/dl) stanowi korzystny czynnik prognostyczny wskazujący na dobre efekty zastosowanej terapii.</p> <p>U pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I brak leczenia nityzynonem prowadzi często do konieczności przeszczepu wątroby. Jednak w niektórych przypadkach również u chorych przyjmujących nityzynon może rozwinąć się nowotwór wątroby lub konieczność przeszczepienia tego organu, stąd wszyscy pacjenci z tyrozynemią typu I powinni być objęci programem regularnych badań, pozwalających wykryć nowotwór wątroby we wczesnym stadium. Należy jednak podkreślić, że chorzy odpowiadający na leczenie nityzynonem mają szanse na długie przeżycie.</p>

Analiza odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że **nityzynon (produkt leczniczy Orfadin[®])** stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny **jest jedynym lekiem zalecanym w terapii tyrozynemii typu I i musi być stosowany przez pacjentów do końca życia.**

Autorzy żadnych z przedstawionych zaleceń klinicznych nie odnieśli się do sposobu podawania nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin[®] dostępny jest w postaci zawiesiny doustnej oraz kapsułek twardych), co prawdopodobnie związane jest z niedawnym wprowadzeniem leku w postaci płynnej do obrotu. Komisja Europejska (ang. *European Commission; EC*) zatwierdziła stosowanie nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin[®]) w postaci zawiesiny doustnej w analizowanym wskazaniu w czerwcu 2015 roku [17].

3. ANALIZOWANA POPULACJA

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) w ramach niniejszej analizy, zgodnie z jedynym zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (produkt leczniczy Orfadin®; nityzynon, zawiesina doustna 4 mg/ml) oraz zgodnie z kryterium kwalifikacji do programu lekowego B.76. – „Leczenie tyrozydemii typu I (HT-I) ICD-10 E70.2”, stanowią pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu 1 (HT-1) [39], [77].

4. WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA

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

Ponieważ tyrozydemia typu I rozpoznawana jest zwykle w pierwszych miesiącach życia i wymaga rozpoczęcia terapii nityzynonem natychmiast po postawieniu diagnozy, populacja leczonych chorych obejmuje głównie pacjentów pediatrycznych. Do niedawna leczenie najmłodszych pacjentów nityzynonem napotykało problemy wynikające z dostępności leku pierwotnie jedynie w postaci kapsułek. Nie ulega wątpliwości, że podawanie formy płynnej leków jest dużym ułatwieniem dla dzieci, które mają problemy z połykaniem tabletek [25], [26]. Przykładowo, rodzice uczestniczący w przekrojowym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych raportowali, że mniej niż 10% ich dzieci w wieku do sześciu lat było w stanie swobodnie przełknąć preparaty podawane w postaci kapsułek [27]. Należy podkreślić, że **stosowanie leków u dzieci w postaci płynnej ma na celu nie tylko zwiększenie wygody ich przyjmowania, ale przede wszystkim ogranicza ryzyko zadławienia i zablokowania dróg oddechowych połykaną tabletką** [28]. Opracowanie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej jest odpowiedzią na zalecenia Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), które opracowały apel do producentów leków o tworzenie produktów leczniczych w postaci łatwej do podania w populacji pediatrycznej, w której preferowaną formą jest postać płynna leku [30], [31], [32].

Dawkowanie nityzynonu uzależnione jest od masy ciała, co w przypadku najmłodszych pacjentów oznacza często konieczność podania części kapsułki. Może to prowadzić do trudności w uzyskaniu właściwej dawki leku. Dodatkowo w przypadku małych dzieci lek w postaci kapsułki trzeba rozdrobnić i zmieszać z posiłkiem lub napojem, co oznacza konieczność każdorazowego przygotowania porcji leku i wiąże się z możliwością popełnienia błędów w dawkowaniu lub nieprzyjęcia pełnej dawki leku [25],

[26], [29]. **Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej jest wygodną formą podania szczególnie w przypadku najmłodszych pacjentów** i może prowadzić do zwiększenia odsetka chorych przyjmujących lek w prawidłowo dobranych dawkach, przyczyniając się tym samym do uniknięcia powikłań związanych z nieprawidłowo leczoną tyrozinemią typu I.

Z uwagi na to, że tyrozinemia typu I jest chorobą nieuleczalną, nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®) powinien być stosowany przez pacjentów do końca życia.

W 2002 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) [41], a w 2005 roku Europejska Agencja Leków (EMA) [40] zaaprobowaly nityzynon do stosowania u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typ I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Lek został zarejestrowany pod nazwą handlową Orfadin® [39], [40], [41]. W czerwcu 2015 roku Komisja Europejska (ang. *European Commission; EC*) zatwierdziła stosowanie nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®) w postaci zawiesiny doustnej w analizowanym wskazaniu [17].

Warto również podkreślić, że **nityzynon w 2000 roku otrzymał status leku sierociego** (w 2015 roku produkt leczniczy Orfadin® został wycofany z rejestru po upływie 10 lat wyłączności rynkowej) **[52] i oznaczony jest jako substancja do leczenia chorób rzadkich (ultrarzadkich)**.

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

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

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej wnioskowanej technologii: nityzynon, zawiesina doustna (produkt leczniczy Orfadin®), stosowanej równocześnie z dietą ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny w leczeniu dziedzicznej tyrozinemii typu I, brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową oraz sposób podania i mechanizm działania. Wybór komparatora uzasadniono dodatkowo treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia [73].

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

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej wnioskowanej technologii – produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej) podawanej w analizowanym wskazaniu, w pierwszej kolejności brano pod uwagę stosowaną praktykę kliniczną i rekomendacje ekspertów (polskich oraz światowych). Analiza danych literaturowych [1], [3], [4], [5], [8], [9], [10], [11], [12], [14], [15], [16], [18] wykazała, że **nityzynon jest jedynym zarejestrowanym lekiem, który zmniejsza objawy tyrozydemii typu I**. Ze względu na mechanizm działania leku (blokowanie drugiego etapu szlaku degradacji tyrozyny) wymaga on stosowania równocześnie ze specjalną dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Jednocześnie stwierdzono, że **stosowanie nityzynonu równoległe ze specjalną dietą jest obecnie standardem postępowania terapeutycznego w Polsce** [1], [7], [85].

Efektywność kliniczna produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon w postaci kapsułek twardych) została potwierdzona w wiarygodnych badaniach klinicznych [53], [54] i pozytywnie oceniona zarówno przez Radę Przejrzystości przy AOTMiT [56], [57], [58] jak również Prezesa AOTMiT [59]. Obecnie (od dnia 01 listopada 2015 roku) **nityzynon podawany w postaci kapsułek twardych jest w Polsce refundowany w ramach programu lekowego** („Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2) [77], **stanowi więc stosowaną praktykę kliniczną w Polsce**. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w przypadku małych dzieci stosowanie nityzynonu w postaci kapsułek twardych jest wysoce problematyczne. Udostępnienie nityzynonu w postaci łatwej do podania zawiesiny doustnej pozwoli na przezwycięzenie problemu trudności z połykaniem kapsułek, sygnalizowanego przez znaczną część rodziców/opiekunów chorych dzieci, jak również zmniejszy ryzyko zadławienia czy zakrztuszenia.

Przed wprowadzeniem nityzynonu, wykonanie **przeszczepu wątroby** w połączeniu z odpowiednią dietą było jedyną drogą terapii umożliwiającą usunięcie źródła niedoboru hydrolazy fumaryloacetoocetanu [2], [9]. Według najnowszych wytycznych stwierdzono jednak, że transplantacja wątroby powinna być zarezerwowana dla dzieci, które nie odpowiadają na leczenie nityzynonem, u których klinicznie zmanifestowana jest ostra niewydolność nerek lub wątroby lub u których stwierdzono nowotworowe zmiany w tkance wątroby [3], [4], [8], [10], [14], [15]. W związku z powyższym, transplantacja wątroby nie stanowi realnej alternatywy terapeutycznej dla analizowanej technologii.

W związku z powyższym, jako komparator dla **nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny uznano**

stosowanie nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych wraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

W przypadku braku możliwości porównania efektywności klinicznej wnioskowanej technologii (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej) z nityzynonem podawanym w postaci kapsułek twardych planowane jest uwzględnienie w ramach analizy klinicznej badań oceniających biorównoważność analizowanych opcji terapeutycznych. Dodatkowo, w przypadku braku jakichkolwiek badań oceniających efektywność kliniczną nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej planowane jest omówienie również badań oceniających efektywność kliniczną nityzynonu w postaci kapsułek twardych względem najlepszej dostępnej opieki wspomagającej (tzw. BSC, ang. *Best Supportive Care*) rozumianej w tym przypadku jako stosowanie diety eliminacyjnej (ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę), co pozwoli wnioskować o skuteczności nityzynonu w analizowanej populacji pacjentów, przy uwzględnieniu wyników badań biorównoważności.

5.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPparatorÓW

Obecnie **nityzynon jest jedynym zarejestrowanym lekiem, który zmniejsza objawy tyrozynemii typu I – brak innych alternatywnych, farmakologicznych metod leczenia tego schorzenia. Stosowaną praktyką kliniczną w Polsce w leczeniu tyrozynemii typu I jest obecnie podawanie nityzynonu w postaci kapsułek twardych (w ramach programu lekowego) [77].**

W związku z powyższym, jako komparator dla **nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny uznano stosowanie nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych wraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.**

6. EFEKTY ZDROWOTNE

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

I. skuteczność kliniczna mierzona:

- prawdopodobieństwem przeżycia przez określony czas po przyjęciu leku,
- prawdopodobieństwem przeżycia bez przeszczepu wątroby,
- prawdopodobieństwem przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby,

- ryzykiem wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego,
 - ryzykiem wystąpienia kryzysu porfiryicznego,
 - ryzykiem hospitalizacji związanej z ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozynemii typu I (ogółem),
 - ryzykiem hospitalizacji z powodu kryzysu neurologicznego,
- II. oraz profil bezpieczeństwa ocenianego leczenia, mierzony:
- ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych,
 - ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
 - ryzykiem wystąpienia ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych,
 - ryzykiem zgonu,
 - ryzykiem przeszczepu wątroby.

Ze względu na fakt, że zidentyfikowane zostały badania biorównoważności nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej i nityzynonu w postaci kapsułek, zdecydowano o uwzględnieniu również następujących drugorzędowych punktów końcowych:

I. parametry farmakokinetyczne mierzone:

- polem powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin po podaniu na czczo lub wraz z posiłkiem,
- maksymalnym stężeniem leku w osoczu (C_{max}),
- polem powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w przedziale czasu od zera do nieskończoności,
- czasem do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku (t_{max}),
- końcowym okresem półtrwania,
- pozornym całkowitym klirensiem po podaniu doustnym,
- objętością dystrybucji w fazie końcowej,

II. akceptacja nowej formy leku mierzona:

- wynikiem oceny smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat,
- wynikiem oceny akceptowalności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat,
- wynikiem oceny smakowości (ang. *palatability*) nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat,
- ogólną akceptowalnością nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej oraz akceptowalności nowej formy leku, w postaci zawiesiny doustnej.

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

7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej (produkt leczniczy Orfadin®)

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes AOTMiT nie wydali do tej pory (marzec 2018) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) [71].

Nityzynon w postaci kapsułek twardych (produkt leczniczy Orfadin®)

Rada Przejrzystości przy AOTMiT w decyzji z dnia 28 września 2015 roku uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon w postaci kapsułek twardych, 2 mg, 5 mg, 10 mg) we wskazaniu: leczenie tyrozydemii typu I (HT-1), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. W uzasadnieniu Rada Przejrzystości wskazuje na istotne korzyści ze stosowania nityzynonu w leczeniu tyrozydemii typu 1. Orfadin® jest lekiem "sierocym" w analizowanym wskazaniu, populacja chorych leczonych tym preparatem w Polsce nie przekracza 15 pacjentów w ciągu roku. Lek jest refundowany w większości krajów Unii Europejskiej [56], [57], [58].

W dniu 28 września 2015 roku **Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację w sprawie refundacji produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon w postaci kapsułek twardych, 2 mg, 5 mg, 10 mg) w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2”.** Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznał za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) 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 [59].

Należy podkreślić, że produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) stosowany jest równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [39].

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

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej - nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (produkt leczniczy Orfadin®) oraz komparatora, nityzynonu w postaci kapsułek twardych (produkt leczniczy Orfadin®) w leczeniu tyrozydemii typu I.

Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej) oraz komparator (nityzynon w postaci kapsułek twardych) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania: leczenie dziedzicznej tyrozydemii typ I (HT-1).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	Interwencja wnioskowana	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, zawiesina doustna)	Brak rekomendacji [60] Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.	-
	Komparator	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, kapsułki twarde, 2mg, 5 mg, 10 mg)	Agencja odroczyła wydanie rekomendacji w zakresie finansowania produktu leczniczego Orfadin® ze środków publicznych w ramach programu świadczeń wysokospecjalistycznych (Section 100; <i>Highly Specialised Drugs Program</i>) w przypadku leczenia chorych z tyrozydemią typu I [61].	Listopad 2014
Rekomendacja negatywna [62] Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania produktu leczniczego Orfadin® ze środków publicznych w ramach programu świadczeń wysokospecjalistycznych, w leczeniu chorych z tyrozydemią typu I, z powodu zbyt wysokich kosztów terapii oraz niepewności odnośnie przedstawionych we wniosku oszacowań efektywności kosztowej analizowanego leczenia.			Lipiec 2015	
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	Interwencja wnioskowana	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, zawiesina doustna)	Brak rekomendacji [63] Agencja jest w trakcie oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® (brak informacji o formie podania leku poddanej ocenie) ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu (wniosek wpłynął 28 sierpnia 2017 roku).	-
	Komparator	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, kapsułki twarde)		
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Interwencja wnioskowana	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, zawiesina doustna)	Brak rekomendacji [64] Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej jak również kapsułek twardych ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.	-
	Komparator	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, kapsułki		

		twarde)		
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, zawiesina doustna)	Rekomendacja pozytywna [65] Agencja rekomenduje dołączenie nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®) w postaci zawiesiny doustnej do listy leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach, obok nityzynonu w postaci kapsułek twardych 2 mg, 5 mg i 10 mg, zatwierdzonych w 2007 roku.	Grudzień 2016
	Komparator	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, kapsułki twarde; 2 mg, 5 mg, 10 mg)	Rekomendacja pozytywna [66] Agencja rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego Orfadin® na liście leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach oraz innych instytucjach zdrowia publicznego we wskazaniach i dawkowaniu zgodnymi z dokumentem zatwierdzającym dopuszczenie do obrotu w analizowanym wskazaniu.	Czerwiec 2007
		Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, kapsułki twarde; 20 mg)	Rekomendacja pozytywna [65] Agencja rekomenduje dołączenie nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®) w postaci kapsułek twardych 20 mg do listy leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach, obok nityzynonu w postaci kapsułek twardych 2 mg, 5 mg i 10 mg, zatwierdzonych w 2007 roku.	Grudzień 2016
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	Interwencja wnioskowana	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, zawiesina doustna)	Brak rekomendacji [67] Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej jak również kapsułek twardych ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.	-
	Komparator	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, kapsułki twarde)		
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, zawiesina doustna)	Brak rekomendacji [68] Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej jak również kapsułek twardych ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.	-
	Komparator	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, kapsułki twarde)		
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, zawiesina doustna)	Brak rekomendacji [69] Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej jak również kapsułek twardych ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.	-
	Komparator	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, kapsułki twarde)		
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, zawiesina doustna)	Brak rekomendacji [70] Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej jak również kapsułek twardych ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.	-
	Komparator	Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®, kapsułki twarde)		

Podsumowując, na chwilę obecną (marzec 2018) Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes AOTMiT nie wydali żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej), rekomendują natomiast refundację nityzynonu w postaci kapsułek twardych w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozyneimii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2” [56], [57], [58], [59].

Agencja francuska (HAS) wydała w 2016 roku pozytywną opinię w zakresie dołączenia nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®) w postaci zawiesiny doustnej do listy leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach, obok nityzynonu w postaci kapsułek twardych 2 mg, 5 mg i 10 mg, zatwierdzonych w 2007 roku. Natomiast żadna z pozostałych światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych nie rozpatrywała dotychczas stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w analizowanym wskazaniu.

Zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon w postaci kapsułek twardych) stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozyneimii typu I była oceniana przez dwie Agencje Oceny Technologii Medycznych - francuską HAS oraz australijską PBAC. **Agencja HAS wydała pozytywną rekomendację w zakresie stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon w postaci kapsułek twardych) w analizowanym wskazaniu [65], [66].** Natomiast australijska Agencja PBAC nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon w postaci kapsułek twardych) w analizowanym wskazaniu ze względu na wysokie koszty terapii i niepewność odnośnie oszacowań kosztowych dostarczonych przez Wnioskodawcę [62]. Pozostałe z analizowanych powyżej światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych takich jak: SMC, AWMSG, CADTH, NICE, G-Ba oraz SBU nie oceniały zasadności finansowania produktu leczniczego Orfadin® w postaci kapsułek twardych ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.

8. ASPEKTY KOSZTOWE FINANSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

Analizowany problem decyzyjny obejmuje podjęcie finansowania ze środków publicznych nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w leczeniu pacjentów, u których zdiagnozowano dziedziczną tyrozynemii typu I.

Aktualnie nityzynon finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, w grupie limitowej 1140.0, Nityzynon [88]. Refundacji podlega wyłącznie preparat w postaci kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny, firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o., wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna, 4 mg/ml, opakowanie 90 ml, w programie lekowym „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”.

Pozytywne rozpatrzenie wspomnianego wniosku wiązać się będzie z wpisaniem ocenianej technologii lekowej do istniejącej grupy limitowej 1140.0, Nityzynon.

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

Obecnie (marzec 2018 roku) nityzynon w postaci kapsułek, w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, w grupie limitowej 1140.0, Nityzynon [88]. Preparat w postaci zawiesiny doustnej nie jest finansowany ze środków publicznych i nie jest obecnie stosowany.

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

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

Nityzynon w ramach programu lekowego (Orfadin® w postaci kapsułek twardych) finansowany jest od listopada 2015 r. [88]. Na podstawie danych z Komunikatów NFZ [74] określono wydatki z budżetu płatnika publicznego (kwoty refundacji NFZ) przeznaczone na finansowanie świadczeń zdrowotnych wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz liczbę zrefundowanych opakowań produktu Orfadin® (kapsułki twarde).

Tabela 8. Informacje na temat liczby zrefundowanych opakowań oraz kwot refundacji NFZ za produkt leczniczy Orfadin® (kapsułki twarde) w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu 1 w Polsce [74].

Produkt leczniczy	2016 r.	I-IX.2017 r.	2017 r.*
Opakowania			
Orfadin® 2 mg (EAN: 590999214754)	0	0	0
Orfadin® 5 mg (EAN: 590999214761)	153	68	74
Orfadin® 10 mg (EAN: 590999214778)	236	352	383
Orfadin® 20 mg (EAN: 5909991218133)	0	0	0
Suma	389	420	458
Kwota refundacji [PLN]			
Orfadin® 2 mg (EAN: 590999214754)	0	0	0
Orfadin® 5 mg (EAN: 590999214761)	1 058 132	469 320	511 985
Orfadin® 10 mg (EAN: 590999214778)	3 262 707	4 835 290	5 274 861
Orfadin® 20 mg (EAN: 5909991218133)	0	0	0
Suma	4 320 839	5 304 610	5 786 847

* ekstrapolacja danych za okres styczeń-listopad 2017 r.

W 2016 r. płatnik publiczny poniósł koszt w wysokości 4,32 mln PLN na finansowanie produktu leczniczego Orfadin® w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” u pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I [74]. Szacowane wydatki w 2017 r. wynoszą [REDACTED] (ekstrapolacja danych z okresu styczeń-listopad 2017 r. [74]).

Zgodnie z informacją uzyskaną od Podmiotu odpowiedzialnego, w chwili obecnej w Polsce nityzynon stosowany jest przez 15 pacjentów chorych na tyrozynemię typu I.

Podawanie nityzynonu musi być uzupełnione stosowaniem odpowiedniej diety niskobiałkowej ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę. Pacjenci otrzymujący nityzynon w terapii tyrozynemii typu I otrzymują także środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego (specjalne mieszanki ubogie we wspomniane aminokwasy), których rodzaj i ilość zależny jest od wieku i zapotrzebowania dziecka. Produkty te refundowane są na zasadach importu docelowego określonych w ramach Art. 39 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, implikuje to ustalenie wysokości limitu finansowania dla poszczególnych prezentacji ocenianego produktu leczniczego na poziomie własnych cen detalicznych [75]. Koszt powyższych mieszanek określony na podstawie badania kwestionariuszowego wynosi dla płatnika publicznego średnio około 1 552,87 PLN miesięcznie/pacjenta. Oszacowany łączny roczny koszt produktów specjalnego

przeznaczenia żywieniowego dla 15 żyjących w Polsce chorych na tyrozynemię typu I przyjmujących nityzynon wynosi 279 516 PLN. Dodatkowo pacjenci z hipertyrozyznią typu I otrzymują w diecie produkty niskobiałkowe, które są droższe od zwykłych produktów żywieniowych, a ich koszt nie jest refundowany przez płatnika publicznego [86].

U pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” raz w roku rozliczany jest ryczałt za diagnostykę w wysokości 4 542,72 PLN (świadczenie 5.08.08.0000084, Diagnostyka w programie leczenia tyrozynemii typu 1 (HT-1)(ICD-10 E70.2) [82]). Biorąc pod uwagę fakt, że w chwili obecnej jest 15 pacjentów leczonych w programie, roczny koszt dla płatnika publicznego diagnostyki w programie wszystkich pacjentów wynosi 68 140,80 PLN.

Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń wśród 15 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu 1 poddawanych terapii z wykorzystaniem nityzynonu w 2017 r. mogą wynieść [REDACTED] (łącznie: koszt nityzynonu, specjalnych środków przeznaczenia żywieniowego oraz koszt diagnostyki w programie; nie uwzględniono kosztu dodatkowych hospitalizacji JGP oraz kosztu kwalifikacji do programu, które zostały przedstawione w rozdziale 8.4.).

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

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuję o ustalenie urzędowej ceny zbytu netto i objęcie refundacją produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna, 4 mg/ml, opakowanie 90 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” zgodnie z art.6 ust.2. Ustawy [75], w istniejącej grupie limitowej 1140.0, Nityzynon [88].

Zgodnie z art. 14 ust.1 Ustawy [75] lek, którego refundacja będzie się odbywała w ramach programu lekowego zakwalifikowany zostanie do kategorii związanej z bezpłatnym wydawaniem leku świadczeniobiorcy.

Zgodnie z art. 15 ust. 2, 3 [75] produkt Orfadin® w postaci zawiesiny kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej 1140.0, Nityzynon ponieważ posiada tę samą nazwę międzynarodową, ma te same wskazania refundacyjne oraz podobną skuteczność, co lek finansowany w ramach ww. grupy (Orfadin® w postaci kapsułek) [88]. Dodatkowo, nie jest spełnione kryterium przedstawione w art. 15 ust. 3, pkt 1 - nie wykazano, aby droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływała na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

8.3. Wnioskowany sposób finansowania nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin® zawiesina doustna) ze środków publicznych



8.4. Koszt jednostkowy realizacji wnioskowanego sposobu finansowania

Limit finansowania w grupie limitowej 1140.0 wyznacza produkt Orfadin® kapsułki twarde, 5 mg, 60 kaps. [88]. Założono, że nie ulegnie on zmianie w przypadku pozytywnego rozpatrzenia rozważanej w opracowaniu decyzji. Nawet w przypadku zmiany preparatu wyznaczającego limit finansowania w grupie 1140.0, wysokość limitu nie ulegnie zmianie, gdyż koszt 1 mg wszystkich prezentacji produktów Orfadin® jest taki sam.

W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację urzędowej ceny i limitu finansowania produkt leczniczego Orfadin® zawiesina doustna, 4 mg/ml (nityzynon) przy uwzględnieniu wnioskowanych warunków finansowania.

Tabela 9. Obliczenia ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna, 4 mg/ml (nityzynon) oraz limitu finansowania.

Preparat	Orfadin® 4 mg/ml, 90 ml
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

8.4. KOSZT JEDNOSTKOWY REALIZACJI WNISKOWANEGO SPOSOBU FINANSOWANIA

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

- koszt stosowania substancji czynnej (przy uwzględnieniu maksymalnych cen i limitów finansowania określonych w Wykazie leków refundowanych w programie lekowym [88]),

- koszt diagnostyki w programie lekowym (zdefiniowany w ramach Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [82]) oraz
- koszt podania/wydania substancji czynnych i/albo przeprowadzenia badań kontrolnych (świadczenia pobytowe lub porady w trybie ambulatoryjnym definiowane w ramach Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe [83]).

8.4.1. KOSZT LEKÓW

W poniższej tabeli przedstawiono koszt stosowania produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy pacjenta w kolejnych latach oraz koszt 1 mg.

Tabela 10. Koszt stosowania produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta.

Preparat	Orfadin® 4 mg/ml, 90 ml
████████████████████	████████
████████████████████	████
████████████████████	████████
████████████████████	████

Zakładając, że roczne zużycie nityzynonu w ramach programu lekowego będzie na takim samym poziomie jak w 2017 roku ██████████ wśród 15 pacjentów; ekstrapolacja danych za okres styczeń-listopad 2017 r. [74]) oraz że Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej stosowanej będzie u 4 z 15 pacjentów przyjmujących nityzynon (tj. 26,7%; na podstawie szacunków Zamawiającego), oczekiwane roczne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu Orfadin® zawiesina doustna w ramach programu lekowego wyniosą ██████████

8.4.2. ŚWIADCZENIA TOWARZYSZĄCE REALIZACJI PROGRAMU LEKOWEGO

Świadczenia diagnostyczne realizowane u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego rozliczane są w ramach ryczałtu za diagnostykę, który w przypadku analizowanego programu lekowego „Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1)” wynosi 4 542,72 PLN [82].

Dodatkowo, pacjenci chorzy na tyrozydemię typu I przyjmujący nityzynon są hospitalizowani 1 raz w miesiącu w pierwszym roku życia i jeden raz na 3-4 miesiące w kolejnych latach; każda hospitalizacja trwa od jednego do pięciu dni (zazwyczaj 3 dni) [86].

Wydanie pacjentom nityzynonu finansowanego w programie lekowym „Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1)” odbywać się będzie w ramach świadczenia: „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod: 5.08.07.0000004), którego koszt wynosi 108,16 [83].

Przed wprowadzeniem programu lekowego dla nityzynonu (przed listopadem 2015 r.) pacjenci chorzy na tyrozydemię typu I przyjmujący nityzynon byli hospitalizowani 1 raz w miesiącu w pierwszym roku życia i jeden raz na 3-4 miesiące w kolejnych latach; każda hospitalizacja trwała od jednego do pięciu dni [86]. Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego [86] ustalono, że świadczenie to rozliczane było w ramach Jednorodnej Grupy Pacjentów (JGP) K28F "Wrodzone wady metaboliczne < 66 r.ż."; kod świadczenia: 5.51.01.0010066 [87]. Koszt takiej hospitalizacji wynosi 4 651 PLN, a koszt hospitalizacji planowej wynosi 4 279 PLN [87] i obejmują one do 12 dni pobytu w szpitalu. Koszt hospitalizacji poniżej 3 dni w ramach świadczenia wynosi 2 325 PLN, a koszt osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą wynosi 216 PLN [87]. Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego [86], ustalono, że ze względu na wydzielenie świadczeń związanych z diagnostyką pacjenta i monitorowaniem leczenia nityzynonem w ramach ryczałtu za diagnostykę, o około 20% ulegnie redukcji liczba pobytów pacjenta w szpitalu rozliczanych w ramach grupy K28.

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

- rocznego ryczałtu za diagnostykę na poziomie 4 542,72 PLN [82],
- 2,7429 pobytów pacjenta w szpitalu przez średnio 3 dni rozliczanych w ramach grupy K28F (4 264 PLN/pobyt planowany),
- 0,6854 świadczeń 5.08.07.0000003 (108,16 PLN za świadczenie).

Ww. kwota wyniesie 16 353,72 PLN w przeliczeniu na jednego pacjenta i około 245 306 PLN w przeliczeniu na wszystkich 15 pacjentów aktualnie stosujących nityzynon.

Do przedstawionego kosztu należy również doliczyć koszt świadczeń „kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultraradkich” (kod: 5.08.07.0000007) równy 338 PLN [83].

Sumaryczne koszty świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego wyniosą więc 250 376 PLN. Określone koszty towarzyszące leczeniu nityzynonem są równe obecnym, ponieważ nityzynon jest już finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego, ale w innej postaci – kapsułek.

8.5. PODSUMOWANIE ASPEKTÓW KOSZTOWO-REFUNDACYJNYCH

Obecnie nityzynon w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, w grupie limitowej 1140.0, Nityzynon [88]. Refundacji podlega wyłącznie produkt w postaci kapsułek, produkt w postaci zawiesiny doustnej nie jest finansowany ze środków publicznych i nie jest obecnie stosowany.

[REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie informacji uzyskanej od Zamawiającego ustalono, że od listopada 2017 r. zmianie (obniżeniu) ulegną urzędowe ceny zbytu produktu Orfadin® w postaci kapsułek. Uwzględniając urzędowe ceny zbytu obowiązujące od listopada 2017 r. obliczono, że kwota refundacji NFZ za 1 mg nityzynonu (preparat w postaci kapsułek, finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”) wynosić będzie [REDACTED]. W przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Orfadin® (zawiesina doustna) kwota refundacji NFZ za 1 mg nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej będzie taka sama jak w przypadku kapsułek, tj. [REDACTED]. Nityzynon jest bezpłatny dla pacjenta jako lek finansowany w ramach programu lekowego.

Stwierdzono, że finansowanie produktu Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, w istniejącej grupie limitowej 1140.0, Nityzynon nie wpłynie na wydatki płatnika publicznego ponoszone obecnie na realizację ww. programu - koszt jednostkowy nityzynonu oraz świadczeń towarzyszących nie ulegnie zmianie.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Płonka J., Szczepanik B. Rozwój dziecka z tyrozynemią typu I – postępowanie farmakologiczne i dietetyczne. *Lekarz*. 2006.7-8: 72-76.
- [2] Scott CR. The genetic tyrosinemias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C(2):121-6.
- [3] Sinderman King L, Trahms C, Scott R. Tyrosinemia Type 1. *GeneReviews*. 2006 Jul 24 [Updated 2014 Jul 17]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/> (marzec 2018)
- [4] Iwańczak F., Śmigiel R. Najczęstsze wrodzone genetycznie uwarunkowane zaburzenia przemiany białkowej i lipidowej u dzieci. *Gastroenterologia Polska*. 2004, 11(4): 375-383.
- [5] <https://rarediseases.org/rare-diseases/tyrosinemia-type-1/> (marzec 2018)
- [6] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3494&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Tyrosinemia-type-1&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Tyrosinemia-type-1&title=Tyrosinemia-type-1&search=Disease_Search_Simple (marzec 2018).
- [7] Pismo z Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia o sygnaturze PLD.46434.1122.2015.AP z dnia 11 marca 2015 roku.
- [8] Physician's Guide to Tyrosinemia Type 1. *NORD Guides for Physicians #1*. <http://nordphysicianguides.org/> (październik 2017).
- [9] Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: A review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011 Feb 15;157(1):3-32.
- [10] Ashorn M, Pitkänen S, Salo MK, Heikinheimo M. Current strategies for the treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Paediatr Drugs*. 2006;8(1):47-54.
- [11] McKiernan PJ. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type I. *Drugs*. 2006;66(6):743-50.
- [12] Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;4(3):212-21.
- [13] Taybert J., Sykut-Cegielska J. „Orphan diseases” in hepatology: Known and new insights. *Hepatology*, 2008; 4(1): 55-59.
- [14] Couce ML, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou A. Recommendations and management of type I hereditary or hepatorenal tyrosinemia; *An Pediatr (Barc)*. 2010;73(5):279.e1-4.
- [15] De Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV I wsp. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013; 8(8): 1–9.
- [16] Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H i wsp. Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int*. 2015; 57(1): 37-40.
- [17] <http://www.europeanpharmaceuticalreview.com/32838/news/industry-news/european-commission-approves-orfadin-oral-suspension/> (październik 2017).
- [18] <http://www.socialstyrelsen.se/rarediseases/tyrosinemiatype1> (październik 2017).
- [19] Schiff M, Broue P, Chabrol B. Heterogeneity of follow-up procedures in French and Belgian patients with treated hereditary tyrosinemia type 1: results of a questionnaire and proposed guidelines. *J Inher Metab Dis*. 2012; 35(5): 823–829.
- [20] Al-Dirbashi O.Y., Fischer L., McRoberts Ch. et al. Identification of a neonate with hepatorenal tyrosinemia by combined routine newborn screening for succinylacetone, acylcarnitines amino acids. *Clinical Biochemistry*. 2010; 43: 691-693.
- [21] Nobili V., Jenker A., Francalanci P. Tyrosinemia Type 1: Matastatic Hepatoblastoma With a Favorable Outcome. *Pediatrics*. 2010; 128: 235-238.
- [22] Elpeleg ON, Shaag A, Holme E, et al. Mutation analysis of the FAH gene in Israeli patients with tyrosinemia type I. *Hum Mutat*. 2002;19:80–1.
- [23] Poudrier J, Lettre F, Scriver CR, et al. Different clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I) in patients with identical genotypes. *Mol Genet Metab*. 1998;64:119–25.

- [24] http://www.rightdiagnosis.com/t/tyrosinemia_type_i/complic.htm#complication_list (październik 2017)
- [25] Breitzkreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007; 4(1): 37-45.
- [26] Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations--getting to the heart of the problem. *Int J Pharm.* 2005; 300(1-2): 56-66.
- [27] Polaha J, Dalton WT 3rd, Lancaster BM. Parental report of medication acceptance among youth: implications for everyday practice. *South Med J.* 2008; 101(11): 1106-1112.
- [28] Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 59(6): 674-676.
- [29] Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics.* 1999; 104(3 Pt 2): 607-609.
- [30] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population (EMA/CHMP/PEG/194810/2005). 28 July 2006; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf. (październik 2017).
- [31] US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. December 2000. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073143.pdf> (październik 2017).
- [32] Kristensen HG. WHO guideline development of paediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development. *Int J Pharm.* 2012; 435(2): 134-135.
- [33] Ahmad S, Teckman JH, Lueder GT. Corneal opacities associated with NTBC treatment. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:266-8.
- [34] van Spronsen FJ, Bijleveld CM, van Maldegem BT, et al. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2-nitro-4-(3-trifluoromethylphenyl)-5-thienyl)ethanol (NTBC). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:90-3.
- [35] van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, Berger R, Heymans HS. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology.* 1994;20:1187-91.
- [36] Park HD, Lee DH, Choi TY, et al. Clinical, biochemical, and genetic analysis of a Korean neonate with hereditary tyrosinemia type 1. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47:930-3.
- [37] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision. WHO. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/E70-E90> (październik 2017)
- [38] Grompe M. The pathophysiology and Treatment of Hereditary Tyrosinemia Type 1. *Seminars in Liver Disease.* 2001;21(4): 563-572.
- [39] Charakterystyka produktu leczniczego Orfadin®.
- [40] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dla produktu Orfadin®.
- [41] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-232_Orfadin.cfm (październik 2017).
- [42] Ofierska-Sujkowska G., Jagodzińska-Kalinowska K., Matusiewicz W. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze. Ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Farmakoterapia* 22; 312(251).
- [43] Zalecenia Rady Unii Europejskiej z dnia 8 czerwca 2009 roku w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02).
- [44] WHO 2011, 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, Ghana, http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/en/index.html, (październik 2017).
- [45] European Medicines Agency 2007. Orphan drugs and rare diseases at a glance.
- [46] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych (Dz. Rz. WE L Nr 18 z 22 stycznia 2000 r. str. 1; Dz. Urz. EU Polskie Wydanie specjalne, Rozdz. 15, t 5, str.21).
- [47] European Medicines Agency, www.ema.europa.eu (październik 2017).
- [48] Zimmermann A., Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farm. Pol.* 2009, tom 65, nr 15, 15-18.
- [49] www.orpha.net (październik 2017).

- [50] Narodowy plan dla chorób rzadkich – mapa drogowa 2012.
- [51] Hughes D.A., Tunnage B., Yeo S.T. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJM*. 2005;98(11):829-36.
- [52] List of medicinal products for rare diseases in Europe. July 2017. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf (październik 2017)
- [53] Badanie 1999 010 01 (protokół badania udostępniony przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; data on file)
- [54] Holme E., Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. *Clin Liver Dis* 2000; 4: (805-814).
- [55] FDA, United States Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/> (październik 2017).
- [56] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny leku Orfadin (nityzynon), kod EAN 5909990214754, we wskazaniu: leczenie tyrozyneimii typu I (HT-1). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/105/SRP/U_29_316_150929_stanowisko_127_Orfadin_2mg_w_ref.pdf (październik 2017).
- [57] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny leku Orfadin (nityzynon), kod EAN 5909990214761, we wskazaniu: leczenie tyrozyneimii typu I (HT-1). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/105/SRP/U_29_317_150929_stanowisko_128_Orfadin_5mg_w_ref.pdf (październik 2017).
- [58] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny leku Orfadin (nityzynon), kod EAN 5909990214778, we wskazaniu: leczenie tyrozyneimii typu I (HT-1). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/105/SRP/U_29_318_150929_stanowisko_129_Orfadin_10mg_w_ref.pdf (październik 2017).
- [59] 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 tyrozyneimii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/105/REK/RP_76_2015_Orfadin.pdf (październik 2017).
- [60] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.pbs.gov.au> (październik 2017).
- [61] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/nitisonone-psd-11-2014.pdf> (październik 2017).
- [62] July 2015 PBAC Outcomes – 1ST time decisions not to recommend.
- [63] CEDAC, The Canadian Expert Drug Advisory Committee, <https://www.cadth.ca/nitisonone> (październik 2017)
- [64] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence, www.nice.org.uk (październik 2017).
- [65] HAS, Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2735463/fr/orfadin (październik 2017).
- [66] HAS, Haute Autorité de Santé http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/orfadin_ct_4515.pdf (październik 2017).
- [67] G-Ba, Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de> (październik 2017).
- [68] SMC, Scottish Medicines Consortium, www.scottishmedicines.org.uk (październik 2017).
- [69] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/> (październik 2017).
- [70] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, www.sbu.se/en (październik 2017).
- [71] AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, www.aotm.gov.pl (październik 2017).
- [72] Ustawa Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r.
- [73] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu z dnia 2 kwietnia 2012 roku.
- [74] Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl (dostęp: październik 2017).

- [75] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. z późn. zm.
- [76] The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (październik 2017).
- [77] Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r. <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/08/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf> (październik 2017)
- [78] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [79] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [80] Informator o umowach na rok 2017 zawartych przez Narodowy Fundusz Zdrowia ze świadczeniodawcami tytułem finansowania leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/>
- [81] Malik S, Nimhurchadha S, Jackson C, i wsp. Treatment adherence in type 1 hereditary tyrosinaemia (HT1): a mixed method investigation into beliefs, attitudes and behaviour of adolescent patients, their families and their health-care team. JIMD Rep. 2015; 18: 13-22.
- [82] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych – Załącznik nr 4 do zarządzenia nr 53/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r.
- [83] Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) – Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 53/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r.
- [84] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.
- [85] Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Orfadin (nityzynon) we wskazaniu: Leczenie tyrozinemii typu I.
- [86] Wyniki badania kwestionariuszowego przedstawione w Analizie ekonomicznej dotyczącej niniejszego problemu zdrowotnego.
- [87] Katalog grup – Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r.
- [88] Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r. (Dz.Urz.Min.Zdrow.2018.13).
- [89] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010.
- [90] New Parent's Guide to Tyrosinemia type 1.
- [91] Barnaby E. Tyrosinemia Type I: an overview of nursing care. Pediatric Nursing. 2014; 40(2): 61-68.
- [92] Simoncelli M, Samson J, Bussieres J-F, i wsp. Cost-Consequence Analysis of Nitisinone for Treatment of Tyrosinemia Type. Can J Hosp Pharm. 2015;68(3):210-217.
- [93] Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [94] Zarządzenie nr 17/2007 Prezesa NFZ; <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-172007,2526.html> (październik 2017).

10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wykluczenia z leczenia w ramach programu lekowego NFZ B.76. – „Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2 oraz kryteria zakończenia udziału w programie [77].	14
Tabela 2. Parametry biochemiczne potwierdzające diagnozę tyrozynemii typu I.	18
Tabela 3. Zmiany w funkcjonowaniu wątroby związane z tyrozynemią typu I [2], [3].	19
Tabela 4. Diagnostyka różnicowa tyrozynemii typu I na podstawie obserwowanych objawów [3], [14].	21
Tabela 5. Zestawienie badań laboratoryjnych, które muszą być cyklicznie wykonywane u pacjentów chorych na tyrozynemię typu I przyjmujących nityzynon [10].	25
Tabela 6. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia tyrozynemii typu I (październik 2017 rok).	35
Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej) oraz komparator (nityzynon w postaci kapsułek twardych) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania: leczenie dziedzicznej tyrozynemii typ I (HT-1); (październik 2017 roku).	44
Tabela 8. Informacje na temat liczby zrefundowanych opakowań oraz kwot refundacji NFZ za produkt leczniczy Orfadin® (kapsułki twarde) w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu 1 w Polsce [74].	48
Tabela 9. Obliczenia ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna, 4 mg/ml (nityzynon) oraz limitu finansowania.	50
Tabela 10. Koszt stosowania produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta.	51
Tabela 11. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna, 4 mg/ml) [39].	59

Spis rysunków

Rysunek 1. Szlak metaboliczny tyrozyny i jego zaburzenia w tyrozynemii typu I [1], [12].	15
--	----

11. ANEKS

11.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ORFADIN® (ZAWIESINA DOUSTNA)

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL): Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna, 4 mg/ml) [39].

Tabela 11. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna, 4 mg/ml) [39].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	nityzynon (Orfadin®)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm / kod ATC: A16A X04
Mechanizm działania	Zaburzenie biochemiczne w dziedzicznej tyrozinemii typu 1 (HT-1) polega na braku hydrolazy fumaryloacetoctanu - końcowego enzymu na szlaku katabolicznym tyrozyny. Nityzynon jest konkurencyjnym inhibitorem dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogrońianu, enzymu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetoctanu w szlaku katabolicznym tyrozyny. Hamując normalny katabolizm tyrozyny u pacjentów z HT-1, nityzynon przeciwdziała kumulacji toksycznych półproduktów - maleiloacetoctanu i fumaryloacetoctanu. U pacjentów z HT-1 te półprodukty zostają zamienione na toksyczne metabolity bursztynyloaceton i bursztynyloacetoctan. Bursztynyloaceton hamuje szlak syntezy porfiryny prowadząc do kumulacji kwasu 5-aminolewulinowego.
Postać farmaceutyczna	Zawiesina doustna. Biała, nieco lepka, nieprzezroczysta zawiesina.
Wskazania do stosowania	Leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (we wszystkich grupach wiekowych) z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typ 1 (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.
Dawkowanie	<p>Leczenie nityzynonem należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z HT-1.</p> <p><i>Dawkowanie</i></p> <p>Leczenie pacjentów z wszystkimi genotypami choroby należy rozpoczynać jak najwcześniej w celu zwiększenia szansy przeżycia i uniknięcia powikłań obejmujących niewydolność wątroby, nowotwór wątroby i chorobę nerek. Podczas leczenia nityzynonem wymagane jest jednoczesne stosowanie diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę oraz monitorowanie aminokwasów w osoczu. Zalecana początkowa dawka dobowego leku dla dzieci i dorosłych wynosi 1 mg/kg masy ciała, podawana doustnie. Dawkę nityzynonu należy dostosować indywidualnie dla pacjenta. Zalecane jest podawanie dawki raz na dobę. Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie porcje.</p> <p><i>Modyfikacja dawki</i></p> <p>Podczas prowadzenia regularnej obserwacji należy kontrolować poziom bursztynyloacetonu w moczu, poziom alfa-fetoproteiny i monitorować wartości testów wątrobowych. Jeśli po upływie jednego miesiąca od rozpoczęcia leczenia nityzynonem bursztynyloaceton jest nadal obecny w moczu, należy zwiększyć dawkę nityzynonu do 1,5 mg/kg masy ciała/dobę. Po dokonaniu oceny wszystkich parametrów biochemicznych może okazać się konieczne zwiększenie dawki do 2 mg/kg masy ciała/dobę. Jest to maksymalna dawka w przypadku wszystkich pacjentów. Jeśli odpowiedź biochemiczna jest zadowalająca, dawkę należy modyfikować jedynie w przypadku zwiększenia masy ciała. Niemniej oprócz wykonywania powyższych testów, na początku leczenia, po zmianie z dawkowania dwa razy na dobę na raz na dobę lub w przypadku pogorszenia może okazać się konieczna ściślejsza obserwacja wszystkich dostępnych parametrów biochemicznych (tj. poziom bursztynyloacetonu w osoczu, kwasu 5-aminolewulinowego w moczu i aktywność syntazy porfobilinogenu erytrocytów).</p> <p><i>Szczególne populacje</i></p> <p>Nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawki leku u osób w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Zalecenia dotyczące dawki w mg/kg są takie same jak w przypadku pacjentów dorosłych. Niemniej ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała <20 kg, w tej populacji pacjentów zaleca się podzielenie całkowitej dawki dobowej na dwie porcje.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana nityzynon (Orfadin®)
Sposób podawania	<p>Zawiesina jest podawana bez rozcieńczenia do ust pacjenta za pomocą strzykawki doustnej. Dołączone do opakowania strzykawki doustne o pojemnościach 1 ml, 3 ml i 5 ml są przeznaczone do odmierzania dawki w ml zgodnie z zaleconym dawkowaniem. Strzykawki doustne są skalowane odpowiednio co 0,01 ml, 0,1 ml i 0,2 ml. W ChPL znajduje się tabela przedstawiająca sposób przeliczania dawki (mg/ml) w zależności od trzech rozmiarów strzykawki doustnej.</p> <p><i>Ważne informacje dotyczące instrukcji użytkowania:</i></p> <p>Przed każdym użyciem należy ponownie uzyskać zawiesinę energicznie nią wstrząsając. Przed ponownym uzyskaniem zawiesiny produkt leczniczy może mieć postać stałej bryły z lekko opalizującym supernatantem. Dawkę należy pobrać i podać bezpośrednio po ponownym uzyskaniu zawiesiny. W celu zapewnienia dokładnego dawkowania istotne jest postępowanie zgodnie z instrukcjami dotyczącymi przygotowania i podania dawki. Zaleca się, aby fachowy personel medyczny poinstruował pacjenta lub jego opiekuna jak posługiwać się strzykawkami doustnymi żeby upewnić się, że podawana jest prawidłowa objętość i że zalecana dawka jest podawana w mililitrach.</p> <p>Zaleca się przyjmowanie zawiesiny doustnej razem z jedzeniem.</p> <p><i>Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego</i></p> <p>Do strzykawki doustnej nie należy przymocowywać igły, przewodu dożylnego ani żadnego innego urządzenia do podawania pozajelitowego.</p> <p>Produkt leczniczy Orfadin® jest przeznaczony wyłącznie do podania doustnego.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Matki przyjmujące nityzynon nie mogą karmić piersią.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><i>Monitorowanie stężenia tyrozyny w osoczu</i></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem zaleca się wykonania badania oczu z użyciem lampy szczelinowej. Pacjent, u którego występują zaburzenia widzenia podczas leczenia nityzynonem powinien być niezwłocznie zbadany przez okulistę. Należy ustalić, czy pacjent/pacjentka przestrzega zalecanej diety oraz wykonać pomiar stężenia tyrozyny w osoczu. W przypadku, gdy poziom tyrozyny w osoczu przekracza 500 mikromoli/l należy wprowadzić bardziej restrykcyjną dietę pod względem zawartości tyrozyny i fenyloalaniny. Nie zaleca się obniżania stężenia tyrozyny w osoczu za pomocą obniżenia lub odstawienia nityzynonu, ponieważ defekt metaboliczny może powodować pogorszenie stanu klinicznego pacjenta.</p> <p><i>Obserwacja czynności wątroby</i></p> <p>Należy regularnie obserwować czynności wątroby wykonując testy wątrobowe i obrazowanie wątroby. Ponadto zaleca się obserwowanie stężenia alfa-fetoproteiny w surowicy. Wzrost stężeń alfa-fetoproteiny w surowicy może być oznaką nieprawidłowego leczenia. Pacjenci z podwyższonym poziomem alfa-fetoproteiny lub oznakami guzków w wątrobie powinni zawsze być badani w kierunku obecności złośliwych nowotworów wątroby.</p> <p><i>Obserwacja liczby płytek krwi i białych krwinek</i></p> <p>Zaleca się prowadzenie regularnych obserwacji liczby płytek krwi i białych krwinek, ponieważ podczas oceny klinicznej zaobserwowano kilka przypadków odwracalnej trombocytopenii i leukopenii. Wizyty kontrolne powinny odbywać się co 6 miesięcy; krótsze odstępy między wizytami zalecane są w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p><i>Substancje pomocnicze o znanym działaniu:</i></p> <p><u>Glicerol</u></p> <p>Każdy ml zawiera 500 mg. Dawka wynosząca 20 ml zawiesiny doustnej (10 g glicerolu) lub więcej może powodować ból głowy, zaburzenia żołądkowe i biegunkę.</p> <p><u>Sód</u></p> <p>Każdy ml zawiera 0,7 mg (0,03 mmol).</p> <p><u>Benzoosan sodu</u></p> <p>Każdy ml zawiera 1 mg. Zwiększenie stężenia bilirubiny po jej wyparciu z albuminy, spowodowanym przez kwas benzoesowy i jego sole, może nasilić żółtaczkę u przedterminowych oraz donoszonych noworodków z żółtaczką i prowadzić do żółtaczki jąder podkorowych mózgu (złogi niesprężonej bilirubiny w tkance mózgowej). Dlatego duże znaczenie ma ściśle monitorowanie poziomu bilirubiny w osoczu nowonarodzonego pacjenta. Stężenie bilirubiny należy zmierzyć przed rozpoczęciem leczenia: w przypadku znacznego zwiększenia stężenia bilirubiny w osoczu, zwłaszcza u wcześniaków z takimi czynnikami ryzyka jak kwasica i niski poziom albuminy, należy rozważyć leczenie produktem leczniczym Orfadin w postaci kapsułki w odpowiednio wyliczonej według masy ciała ilości zamiast zawiesiny doustnej, aż do znormalizowania stężenia niesprężonej bilirubiny w osoczu.</p>
Działania niepożądane	<p><i>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</i></p> <p>Ze względu na mechanizm działania, nityzynon zwiększa stężenia tyrozyny u wszystkich pacjentów leczonych nityzynonem. Dlatego częste są związane z podwyższonym stężeniem tyrozyny działania nie-pożądane dotyczące oka, takie jak zapalenie spojówek, zmętnienie</p>

	<p>rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt i ból oka. Inne częste działania niepożądane obejmują trombocytopenię, leukopenię i granulocytopenię. Złuszczające zapalenie skóry może występować niezbyt często.</p> <p>W ChPL zamieszczono tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych uporządkowanych wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA i bezwzględnej częstości.</p> <p><i>Opis wybranych działań niepożądanych</i></p> <p>Leczenie nityzynonem prowadzi do podwyższonego poziomu tyrozyny. Podwyższony poziom tyrozyny wiąże się z reakcjami niepożądanymi związanymi z okiem takimi jak zmętnienie rogówki i zmiany hiperkeratotyczne. Ograniczenie podaży tyrozyny i feniloalaniny w diecie powinno ograniczyć toksyczność związaną z tym typem tyrozinemii przez obniżenie poziomu tyrozyny.</p> <p>W badaniach klinicznych granulocytopenia była ciężka (<0,5x10⁹/l) jedynie niezbyt często i nie wiązała się z zakażeniami. Działania niepożądane wpływające na zaburzenia krwi i układu chłonnego wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA ustępowały podczas dalszego leczenia nityzynonem.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Profil bezpieczeństwa opiera się głównie na dzieciach i młodzieży, ponieważ stwierdzono, że leczenie nityzynonem należy rozpoczynać niezwłocznie po rozpoznaniu dziedzicznej tyrozinemii typu 1 (HT-1). Z danych uzyskanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu nie wynika, aby profil bezpieczeństwa był różny w różnych podgrupach dzieci i młodzieży lub różny od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.</p>
<p>Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania</p>	<p>Przed każdym użyciem należy ponownie uzyskać zawieszynę energicznie nią wstrząsając. Przed ponownym uzyskaniem zawiesziny produkt leczniczy może mieć postać stałej bryły z lekko opalizującym supernatantem. Dawkę należy pobrać i podać bezpośrednio po ponownym uzyskaniu zawiesziny. W celu zapewnienia dokładnego dawkowania istotne jest postępowanie zgodnie z instrukcjami dotyczącymi przygotowania i podania dawki. W celu dokładnego odmierzania zalecanej dawki dołączono trzy strzykawkę doustne (1 ml, 3 ml i 5 ml). Zaleca się, aby fachowy personel medyczny poinstruował pacjenta lub jego opiekuna jak posługiwać się strzykawkami doustnymi w celu upewnienia się, że podawana jest prawidłowa objętość.</p> <p>Szczegółowy opis w jaki sposób po raz pierwszy przygotować nową butelkę leku oraz w jaki sposób przygotować dawkę leku znajduje się w ChPL Orfadin®.</p>
<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Swedish Orphan Biovitrum International AB SE-112 76 Stockholm Szwecja</p>
<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>EU/1/04/303/005</p>
<p>Procedura rejestracyjna</p>	<p>Centralna (EMA)</p>
<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>21 luty 2005</p>
<p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>19 stycznia 2010</p>
<p>Inne zarejestrowane wskazania poza wnioskowanym</p>	<p>-</p>
<p>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</p>	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.</p>
<p>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</p>	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu 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.</p>
<p>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</p>	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan; RMP)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

11.1. Charakterystyka produktu leczniczego Orfadin® (zawiesina doustna)

11.2. Ankieta dotycząca zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego z „Wytycznymi oceny technologii medycznych”



- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

11.2. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Produkt leczniczy Orfadin® (Nityzynon, zawiesina doustna), podawany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1).
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	01-10-2017 o 07.03.2018

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 13
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 14-16
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego), str. 15 oraz rozdz. 2.2. (klasyfikacja), str. 16
<i>Czy jeśli przedmiotem analizy jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Przedmiotem analizy nie jest szczególna populacja docelowa, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego), str. 14
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.1. str. 14-15 i 2.3. (etiologia i patogenezę), str. 16-17
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2., str. 17
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie i przebieg), str. 18-22
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 18-22

<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 18-22
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Nie dotyczy
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5., str. 22-27
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.5., str. 22-24
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5., str. 24-25
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5., str. 24
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5., str. 25-27
<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.5., str. 22-27
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6., str. 27-28
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6., str. 27-28
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.6., str. 27-28
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.6., str. 28-29
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.8., str. 31-36
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Nie zidentyfikowano żadnych polskich wytycznych
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.8., str. 31-36
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8., str. 33
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2. (analizowana populacja). str. 14-15
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2. (analizowana populacja). str. 14-15
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz.2.6, str. 27
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 11.1. (charakterystyka produktu leczniczego), str.63-65

<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 11.1. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 65
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 11.1. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 65
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 11.1. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 63-65
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 13
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 11.1. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 63-65 oraz rozdz. 4. str. 37-38
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 11.1. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 63-65 oraz rozdz. 4. str. 37-38
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.9; str. 33-36
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.9; str. 33-36
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.9; str. 33-36
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 7. (analiza rekomendacji finansowych dla analizowanej interwencji), str. 43-47
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzone wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 5. (komparatory), str. 38-41
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 5. (komparatory), str. 38-41
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 5. (komparatory), str. 38-41
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 5. (komparatory), str. 38-41
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejestry? 	Tak, rozdz. 5. (komparatory), str. 38-41
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 5. (komparatory), str. 38-41
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 5. (komparatory), str. 38-41
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną</i>	Tak, rozdz. 6, str. 41-42

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



<i>została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 41-42 oraz rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 18-22 i rozdz. 2.5 (przebieg), str. 22-26
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 41-42 oraz rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 18-22 i rozdz. 2.5 (przebieg), str. 22-26
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 41-42 oraz rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 18-22 i rozdz. 2.5 (przebieg), str. 22-26
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 41-42 oraz rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 18-22 i rozdz. 2.5 (przebieg), str. 22-26
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 41-42 oraz rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 18-22 i rozdz. 2.5 (przebieg), str. 22-26