



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Orfadin (nityzynon)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) (ICD-10 E70.2)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.5.2018

Data ukończenia: 12 kwietnia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. alanine transaminase)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. aspartate transaminase)
AUC	Pole pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (ang. area under the curve)
AUC_(0-∞)	Pole pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu w przedziale czasu od zera do nieskończoności (ang. area under the curve)
AUC_{72h}	Pole pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu w ciągu 72 godzin (ang. area under the curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd.	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBCL/4-18	Kwestionariusz zachowań dziecięcych w wieku 4-18 lat, oceniający opóźnienie rozwoju psychomotorycznego pacjentów i/lub zaburzenia funkcji poznawczych (ang. child behavior checklist)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CL/F	pozorny całkowity klirens po podaniu doustnym
C_{max}	maksymalne stężenie leku w osoczu
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HT-1	Dziedziczna tyrozynemia typu I (ang. Hereditary tyrosinemia type I)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NS	nieistotne statystycznie
NTBC	nityzynon
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
PS	przegląd systematyczny
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
$t_{1/2}$	Końcowy okres półtrwania
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
t_{max}	czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi
UPL	uzgodniony program lekowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	22
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	36
4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36

4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	55
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
6.4.	Komentarz Agencji	63
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski	70
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	73
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	74
14.	Źródła.....	75
15.	Załączniki.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.02.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.106.2018.5.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Orfadin (nityzynon), zawiesina doustna, 4mg/ml, 1 butelka 90 ml EAN: 5909991221751
 - Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego: „Leczenie tyrozydemii typu I (HT-1) (ICD-10 E70.2)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Orfadin, 1 butelka 90 ml:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE 112 76 Sztokholm,
Szwecja

Wnioskodawca

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE 112 76 Sztokholm,
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 5.02.2018, znak 4600.106.2018.5.PB (data wpływu do AOTMiT 05.02.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Orfadin (nityzynon), zawiesina doustna, 4mg/ml, 1 butelka 90 ml EAN: 5909991221751

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.03.2018, znak OT.4331.5.2018.MR.2. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.03.2018 pismem z dnia 21.03.2018.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna), podawany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1), ██████████, Kraków, październik 2017.
- Analiza efektywności klinicznej: Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1), ██████████, Kraków, październik 2017.
- Analiza ekonomiczna: Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich, ██████████, Kraków, październik 2017.
- Analiza wpływu na system ochrony: Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich, ██████████, Kraków, październik 2017.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) zgodnie z uwagami AOTMiT, Kraków, marzec 2018.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Orfadin (nityzynon), zawiesina doustna, 4mg/ml, 1 butelka 90 ml, EAN: 5909991221751
Kod ATC	A16A X04
Substancja czynna	nityzynon
Wnioskowane wskazanie	Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1)
Dawkowanie	Zalecana początkowa dawka dobową 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.
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Zaburzenie biochemiczne w dziedzicznej tyrozynemii typu 1 (HT-1) polega na braku hydrolazy fumaryloacetoocetanu - końcowego enzymu na szlaku katabolicznym tyrozyny. Nityzynon jest konkurencyjnym inhibitorem dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogonianu, enzymu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetoocetanu w szlaku katabolicznym tyrozyny. Hamując normalny katabolizm tyrozyny u pacjentów z HT-1, nityzynon przeciwdziała kumulacji toksycznych półproduktów - maleiloacetoocetanu i fumaryloacetoocetanu. U pacjentów z HT-1 te półprodukty zostają zamienione na toksyczne metabolity bursztyniloaceton i bursztyniloacetoocetan. Bursztyniloaceton hamuje szlak syntezy porfiryny prowadząc do kumulacji kwasu 5-aminolewulinowego.

Zródło: ChPL Orfadin

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lutego 2005 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 stycznia 2010 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (we wszystkich grupach wiekowych) z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ 1 (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.
Status leku sierociego	Nie (Orfadin posiadał status leku sierociego do lutego 2015 r., do zakończenia okresu wyłączności rynkowej).
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Zródło: ChPL Orfadin;

EMA Orfadin: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000555/human_med_000959.jsp&mid=W00b01ac058001d124 [data dostępu 27.02.2018 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Orfadin w postaci zawiesiny nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. Jednakże ocenie podlegał Orfadin w postaci twardych kapsułek. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa AOTMiT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127, 128, 129/2015 z dnia 28 września 2015 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Orfadin (nityzynon), (...), kapsułki twarde, 60 sztuk, we wskazaniu: leczenie tyrozyneimii typu I (HT-1), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Zdaniem Rady należy zweryfikować badania dodatkowe wymagane przy włączeniu i realizacji programu lekowego. Zdaniem Rady nie jest również uzasadnione wykonywanie badań molekularnych w celu kwalifikacji do programu.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dostępne dowody naukowe oraz opinie ekspertów wskazują na istotne korzyści ze stosowania nityzynonu w leczeniu tyrozyneimii typu 1. Orfadin jest lekiem "sierocym" w powyższym wskazaniu. Populacja chorych leczonych tym preparatem w Polsce nie przekracza 15 pacjentów w ciągu roku. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że utworzenie programu lekowego będzie skutkowało oszczędnościami po stronie płatnika (zmniejszone koszty refundacji w porównaniu z importem docelowym). Lek jest refundowany w większości krajów Unii Europejskiej, w tym w 2-ch (Portugalia i Grecja) o podobnym do Polski PKB.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 76/2015 z dnia 28 września 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Orfadin (nityzynon), 10 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214778 • Orfadin (nityzynon), 5 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214761 • Orfadin (nityzynon), 2 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk, kod EAN 5909990214754 w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozyneimii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka i ograniczenia monitorowania i diagnostyki w ramach programu lekowego do badań, które są niezbędne do weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa terapii nityzynonem.</p> <p>Przedstawione dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej terapii wskazują, że terapia może przynieść korzyści pacjentom z tyrozyneimią typu 1 (ryzyko wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed przeszczepem wątroby, ryzyko konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby, ryzyko hospitalizacji związanej z dziedziczną tyrozyneimią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym oraz hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozyneimią typu I). Warto jednak mieć na względzie, że niepewność oszacowań istniejących dowodów naukowych jest znaczna z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia metodyczne (brak randomizacji, dobór historycznej grupy kontrolnej, badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej ma ograniczoną użyteczność w ocenie skuteczności terapii). Ocena ekonomiczna wskazuje na przekroczenie progu opłacalności, a analiza wpływu na budżet wskazuje oszczędności przy założeniu finansowania terapii jedynie pacjentów aktualnie leczonych nityzynonem sprowadzanym w procedurze importu docelowego.</p> <p>Biorąc jednak pod uwagę wskaźniki chorobowości, należy szacować, że populacja pacjentów z tyrozyneimią typu 1 może wynieść 190 osób (przy założeniu wskaźnika chorobowości 1:200 000 mieszkańców, a do 380 przy założeniu wskaźnika chorobowości do 1: 100 000 mieszkańców). Na obecnym etapie nie można określić ile z tych osób może wymagać leczenia nityzynonem. Wobec możliwego wzrostu populacji leczonej tym lekiem uzasadnionym jest wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet przed potencjalnym wzrostem wydatków. Proponuje się wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który uzależniałby wysokość urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem i dążyłby do stopniowego obniżania ceny leku w zależności od liczby pacjentów zakwalifikowanych do leczenia nityzynonem.</p> <p>Aktualnie wszyscy pacjenci, u których rozpoznano tyrozyneimie typu 1 są leczeni omawianym lekiem. Jest on sprowadzany i refundowany w ramach importu docelowego. Objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje, że lek będzie dostępny w ramach programu lekowego.</p> <p>W opinii Prezesa Agencji badania molekularne nie są niezbędne do rozpoznania tyrozyneimii typu 1 i nie są podstawą do włączenia do programu, nie są także podstawą monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Wykrycie bursztyniloacetonu uznaje się za jednoznaczne z rozpoznaniem tyrozyneimii typu 1.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Orfadin, zawiesina doustna, 4mg/ml, 1 butelka 90 ml:
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1140.0, Nityzynon

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie tyrozyinemii typu I (HT-1) (ICD-10 E70.2)”
Kryteria kwalifikacji	Do programu kwalifikowani są pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem tyrozyinemii typu 1 (HT-1).
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultraradzkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie nadwrażliwości na nityzynon lub substancję pomocniczą; 2) wystąpienie działań niepożądanych w trakcie stosowania nityzynonu; 3) brak skuteczności leczenia; 4) przeszczepienie wątroby; 5) inne przeciwwskazania określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 6) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu.
Monitorowanie leczenia	<p>Monitorowanie terapii należy przeprowadzać co 3-6 miesięcy. U pacjentów zaraz po rozpoznaniu tyrozyinemii typu 1 (zwłaszcza niemowląt) monitorowanie leczenia przeprowadzane jest co miesiąc. W ramach monitorowania leczenia wykonywane są następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie bursztyniloacetonu w „suchej” kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas; 2) oznaczenie poziomu alfa-fetoproteiny; 3) oznaczenie ilościowe stężenia aminokwasów w osoczu; 4) morfologia krwi, z płytkami krwi; 5) AIAT, AspAT; 6) bilirubina całkowita i frakcje; 7) fosfataza alkaliczna; 8) GGTP; 9) INR; 10) czas protrombinowy; 11) APPT; 12) białko całkowite, albuminy we krwi; 13) gazometria; 14) sód, potas, chlorki we krwi; 15) wapń, fosfor we krwi i moczu; 16) mocznik, kreatynina we krwi; 17) kwas moczowy we krwi i moczu; 18) kreatynina w moczu; 19) USG jamy brzusznej, z oceną wątroby; 20) badanie oczu z użyciem lampy szczelinowej; 21) konsultacja dietetyczna. <p>W przypadku wystąpienia ryzyka raka wątrobowokomórkowego konieczne jest częstsze monitorowanie wraz z wykonaniem rezonansu magnetycznego jamy brzusznej.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

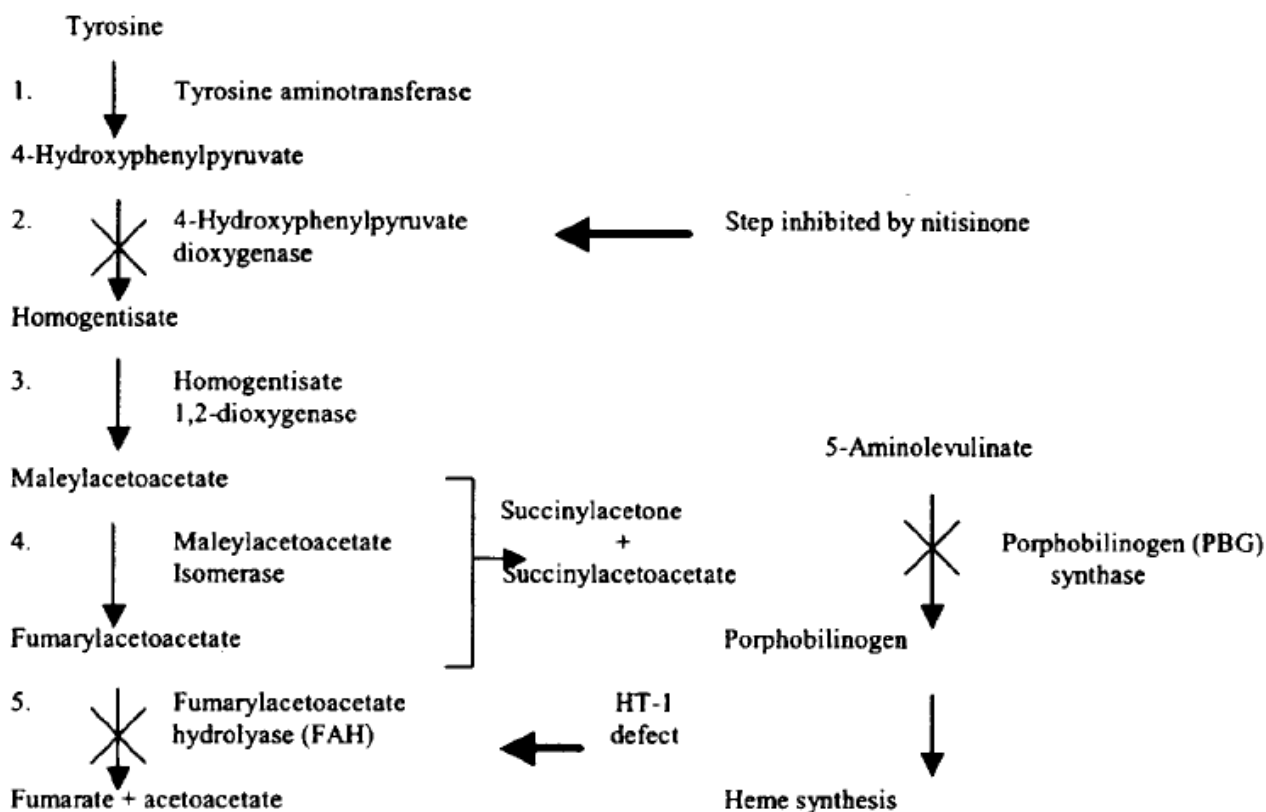
Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Wnioskodawca zaproponował RSS.

Zgodność zapisów programu lekowego z przedłożonymi przez Wnioskodawcę analizami omówiono w rozdziale 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy – Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”. Uwagi do uzgodnionego programu lekowego zawarto w rozdz. 8. niniejszej AWA.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Tyrozynemia typu I jest wrodzonym zaburzeniem metabolizmu tyrozyny (dziedziczenie autosomalnie recesywnie). Przyczyną choroby jest deficyt hydrolazy fumaryloacetoctanu (PAH). Enzym ten katalizuje ostatni etap metabolizmu tyrozyny. Jego brak prowadzi do powstania alternatywnych metabolitów: maleiloacetoctanu (MAA), fumaryloacetoctanu (FAA) i ich pochodnych bursztynyloacetonu i bursztynyloacetoctanu – powodujących uszkodzenie wątroby, nerek i obwodowego układu nerwowego. 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.



Rysunek 1. Szlak katabolizmu tyrozyny i jej związek z syntezą porfiryn w HT-1 [Źródło: AusPAR 2011]

Klasyfikacja

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

- ostra;
- podostrej;
- przewlekła.

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, często z krwawymi stolcami, tubulopatię, hipoglikemię, gorączkę a także specyficzny zapach przypominający kapustę. Obserwuje się również objawy niewydolności wątroby z narastającymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, żółtaczką, wodobrzuszem i obrzękami doprowadzającymi do śmierci w 6.-8. miesiącu życia.

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.

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. Mogą się również pojawić „kryzy wątrobowe” charakteryzujące się nagłym powiększeniem wątroby z koagulopatią.

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.

Epidemiologia

Dane z Ministerstwa Zdrowia (pismo PLD.46434.1122.2015.AP z dnia 11.03.2015) podają, że w Polsce 14 pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I (stan na 04.2015 r.) stosuje preparaty nityzynonu sprowadzane w ramach importu docelowego oraz 3 pacjentów jest po przeprowadzonym przeszczepie wątroby. Z kolei według danych dostarczonych od Zamawiającego w Polsce (dane aktualne na 2016 rok) 15 osób z tyrozyneią typu I stosuje nityzynon. 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. W Polsce rozpoznawanych jest rocznie do 1 nowego przypadku dziedzicznej tyrozyneii typu I, chociaż wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w coraz większej populacji w Polsce może wkrótce przynieść inne dane.

Sytuacja na świecie. Częstość występowania schorzenia w ogólnej populacji szacuje się na około 1:100 000 urodzeń (inne źródła 1:120 000 lub 1:200 000). Częstość występowania tyrozyneii typu I jest znacznie większa niż oczekiwana w dwóch regionach świata: w Norwegii oraz Finlandii - częstość występowania choroby wynosi 1:60 000, w prowincji Quebec w Kanadzie (widoczny jest "efekt założyciela" spowodowany osiedlaniem się w tym rejonie francuskich osadników) - częstość występowania choroby w prowincji Quebec wynosi 1:16 000, a w regionie Saguenay-Lac Saint-Jean 1:1 846 żywych urodzeń [de Leat 2013].

Etiologia i patogeneza

Tyrozyneia typu I jest rzadkim, dziedzicznym w sposób autosomalny recesywny zaburzeniem metabolicznym, którego przyczyną jest mutacją genu FAH (zlokalizowanego na chromosomie 15q23-q25) 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. Niedobór hydrolazy fumaryloacetoocjanu prowadzi do akumulacji fumaryloacetoocjanu oraz tyrozyny i jej metabolitów w wątrobie, nerkach i ośrodkowym układzie nerwowym. Z uwagi na to, że tyrozyneia 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.

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 tyrozyneią typu I w Stanach Zjednoczonych.

Objawy i diagnostyka

Przebieg tyrozyneii typu I jest osobniczo zmienny. Obraz choroby może się różnić w populacji osób chorych. Najczęściej objawy tyrozyneii typu I pojawiają się już w pierwszych miesiącach życia dziecka, rzadziej u dzieci starszych i dorosłych. Choroba przebiega zatem w dwóch postaciach: niemowlęcej i dziecięcej ("przewlekłej").

Do pierwszych objawów tyrozyneii I niemowlęcej zaliczamy m.in.:

- spowolnienie rozwoju.(brak przyrostu masy ciała i wzrostu),
- biegunkę i krwawe stolce,
- wymioty,
- zażółcenie skóry i białek oczu (żółtaczką),
- nadmierną senność,
- drażliwość,
- kapuściany zapach skóry i moczu,
- zwiększoną tendencję do siniaków i krwawień z powodu zaburzeń krzepnięcia (zwłaszcza krwawienia z nosa) wynikających z uszkodzenia wątroby.

Typ I tyrozyneii może prowadzić do niewydolności wątroby (powiększenie wątroby, pojawia się obrzęk brzucha) i nerek (obrzęki kończyn), zaburzeń ze strony układu nerwowego (np. neuropatia), szkieletowego (krzywica hipofosfatemiczna), a także zwiększonego ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego.

Nagromadzenie bursztynyloacetonu może powodować osłabienia kończyn dolnych i epizody bólowe. U dzieci dochodzi do opóźnienia zdolności chodu. Ponadto mogą wystąpić zaburzenia oddychania, zbyt szybkie bicie serca (tachykardia), napady drgawkowe i śpiączka, czasami doprowadzające do zgonu.

Objawy tyrozynemii dziecięcej ("przewlekłej") pojawiają się po drugim miesiącu życia. Początkowo mogą to być problemy z przybieraniem na wadze, wymioty i biegunki. Z biegiem czasu może dojść do zaburzeń pracy wątroby (marskość, niewydolność, rak przed ukończeniem 10 lat; włączenie wczesnego leczenia pozwala na zapobieganie niewydolności wątroby), nerek (gdy choroba jest nieleczona wówczas pojawiają się: osłabienie, gorączka, wymioty, krzywica i rozrzedzenie gęstości kości) i układu nerwowego (bolesne parestezje (drętwienie ramion i kończyn dolnych oraz innych części ciała) podobne jak w porfirii przerywanej, powodujące samookaleczanie i przyjmowanie pozycji opistotonicznej, osłabienie, zaburzenia oddychania, tachykardia, drgawki, śpiączka jeśli dzieci są nieleczone). Czasem u dzieci występuje nadciśnienie tętnicze oraz niedrożność jelit z powodu pobudzenia układu autonomicznego. Obserwuje się niski poziom albumin i koagulopatię. Rozpoznanie choroby potwierdza obecność bursztynyloacetonu we krwi (sucha kropla krwi) lub moczu, a także próbkach skóry i biopsjach z wątroby. Ponadto stwierdza się zwiększenie poziomu tyrozyny, fenyloalaniny i metioniny we krwi oraz zwiększone wydalanie z moczem kwasu delta-aminolewulinowego i cechy tubulopatii Fanconiego, co z kolei powoduje zahamowanie syntezy porfobilinogenu i kryzysy porfiriopodobne.

Gdy choroba jest nieleczona wówczas w każdej postaci tyrozynemii typu I pojawiają się zaostrzenia w postaci kryzysów neurologicznych. Kryzysy neurologiczne porfiriopodobne, polegają na wcześniej wspomnianych bolesnych parestezjach, objawach autonomicznych i niewydolności oddechowej.

W celu potwierdzenia diagnozy można wykonać badania genetyczne. Są one też ważne w identyfikacji nosicieli choroby w rodzinie. Istnieje małe ryzyko, że dzieci rodzeństwa chorego dziecka, również będą chore. Diagnostyka prenatalna jest możliwa, jeśli znamy mutację powodującą chorobę w rodzinie. Wykonywana jest wówczas amniopunkcja lub biopsja kosmówki z badaniem genetycznym [Ashorn 2006, Scott 2006].

Rokowanie

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%. Na rokowanie w przebiegu tyrozynemii typu I wpływ ma przede wszystkim wystąpienie komplikacji takich jak rak wątroby czy krzywica hipofosfatemiczna.

Leczenie

- nityzynon wraz z dietą - z chwilą potwierdzenia diagnozy tyrozynemii typu I do leczenia powinien być włączony nityzynon
- przeszczep wątroby - najnowsze doświadczenia kliniczne wskazują jednak na fakt, że transplantacja wątroby powinna być zarezerwowana dla dzieci, u których klinicznie zmanifestowana jest ostra niewydolność wątroby/nerek i nie odpowiadają na leczenie nityzynonem, lub u których stwierdzono nowotworowe zmiany w tkance wątroby
- dieta - leczenie tyrozynemii typu I w przeszłości obejmowało jedynie stosowanie diety eliminacyjnej (ubogiej w 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 niskotyrozynowa jest mało skuteczna w leczeniu, poprawia funkcjonowanie uszkodzonej wątroby, ale nie zapobiega rozwojowi nowotworu. Postępowanie z wyboru stanowi farmakologiczna inhibicja reakcji poprzedzającej powstanie szkodliwych metabolitów, która poprawia funkcje uszkodzonej wątroby i nerek, zapobiega epizodom ostrej neuropatii i zmniejsza ryzyko nowotworu.

Transplantacja wątroby rozwiązuje u chorego problem bloku metabolicznego tyrozyny i ogranicza syntezę bursztynyloacetonu. W związku z faktem, iż tyrozyna rozkładana jest też w nerkach, gdzie również brakuje hydrolazy fumaryloacetoocyanu, transplantacja wątroby nie prowadzi do całkowitego wyleczenia pacjenta. Na dzień dzisiejszy przeszczep wątroby wykonuje się w momencie wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne połączone z dietą oraz w przypadku wysokiego ryzyka rozwoju ostrych zmian patologicznych wątroby prowadzących do wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego.

W 30% przypadków u dzieci i u wszystkich dorosłych z tyrozynemią typu 1 powstaje rozrost nowotworowy w wątrobie. Wystąpienie powikłań nowotworowych stanowi wskazanie do przeszczepu wątroby, które jest leczeniem substytucyjnym (przeszczepiona wątroba zawiera deficytowy enzym). Po przeszczepie nie ma konieczności stosowania diety [Kubicka 2008, Chrzanowski 2006]

Tyrozynemia typu I jako choroba ultrazadka

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 ultrazadka jako występująca z częstością nie większą niż 1 przypadek na 50 tys. osób. Natomiast zgodnie z Zarządzeniem nr 17/2007 Prezesa NFZ (dotyczącym zasad tworzenia programów terapeutycznych), w Polsce za chorobę ultrazadką uznawana jest choroba występująca u nie więcej niż 750 pacjentów.

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego 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. W związku z powyższym analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultrazadkich.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 E70.2. leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1” według danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 16.03.2018 r. znak: DGL.036.13.2018 2018.16468.MB, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 E70.2 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1”

Rok realizacji	2016	2017
Liczba pacjentów	16	16

Eksperci kliniczni

Tabela 7. Liczba pacjentów we wnioskowanym z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ 1 wg opinii ekspertów

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych	Ok. 15	Ok. 3	100%	Szacunki własne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC);
- Prescrire International;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE);
- National Guideline Clearinghouse (NGC);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- Trip DataBase;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);

- bazy informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji: nitisinone i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.02.2018 r. Dokonano aktualizacji najważniejszych wytycznych klinicznych odnalezionych przez Agencję przy poprzednich ocenach leków stosowanych w leczeniu tyrozynelem. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z tyrozynelem. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Narodowej Organizacji ds. Chorób Rzadkich (USA)</p>	<p>U dzieci ze zdiagnozowaną tyrozynelem typu I stosuje się kombinację leku oraz diety. Wskazują trzy główne opcje leczenia choroby:</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u> obejmuje podawanie nityzynonu, który jest inhibitorem dioksygenazy kwasu hydroksyfenylopirogonianowego, redukującym akumulację toksycznych produktów przemiany materii związanych z tyrozynelem 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 tyrozynelem typu I. Nityzynon oznaczony jest jako substancją do leczenia chorób rzadkich.</p> <p>Dzieci ze zdiagnozowaną tyrozynelem 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.</p> <p><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> <p>Wytyczne nie definiują w jakiej formie powinien być podawany nityzynon, jedynie wspominają, że obecnie na rynku jest on dostępny w postaci tabletek i zawiesiny.</p>
<p>Grupa ekspertów Europa i Kanada 2017*</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia nityzynonem wraz z dietą powinny zostać rozpoczęta najszybciej jak tylko możliwe po rozpoznaniu HT-1 [Jakość dowodów B]. 2. Pacjent powinien rozpocząć leczenie nityzynonem w dawce 1mg/kg/dobę [Jakość dowodów D]. 3. Całkowita obliczona dawka nityzynonu powinna zostać podzielona na dwie dawki dziennie w pierwszym roku życia. Następnie można rozważyć jednorazowe podanie całodziennej dawki [Jakość dowodów D]. 4. Pacjenci powinni stosować odpowiednią dietę, aby utrzymać stężenia tyrozyny w osoczu 200-600 µmol/l [Jakość dowodów C.] 5. Pacjenci powinni dostawać spożycie fenyloalaniny tak, aby utrzymać odpowiedni poziom fenyloalaniny w osoczu. W razie potrzeby suplementacja białkiem lub fenyloalaniną jest wskazana [Jakość dowodów D]. 6. Od momentu wprowadzenia leczenia nityzynonem u chorych z tyrozynelem, przeszczep wątroby jako leczenie HT-1 jest ograniczone do przypadków, w których wystąpią nowotworzenia wątroby, z dekompensacją wątroby i opornością na leczenie nityzynonem. Oczekuje się, że transplantacja przywróci prawidłowe funkcje wątroby i zmniejszy ryzyko powstania raka wątrobowokomórkowego. Dlatego też należy przeprowadzać u pacjentów monitorowanie alfa-fetoproteiny w celu wczesnego wykrycia raka wątrobowokomórkowego [Jakość dowodów C].
<p>Grupa ekspertów Japonia 2015</p>	<p>Poniższe zalecenia opracowane zostały w oparciu o dane pochodzące z 15 ośrodków klinicznych w Japonii zajmujących się leczeniem pacjentów z dziedziczną tyrozynelem.</p> <p>W przypadku rozpoznania tyrozynelem typu I istotne jest szybkie wdrożenie leczenia nityzynonem-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 µmol/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 wdrożona. Efekt terapeutyczny stosowania nityzynonu oceniany jest na podstawie badań funkcji wątroby oraz poziomu alfa-fetoproteiny w osoczu. Uzyskanie wartości alfa-fetoproteiny w prawidłowym zakresie (<10 ng/dl) stanowi korzystny czynnik prognostyczny wskazujący na dobre efekty zastosowanej terapii.</p> <p>U pacjentów z dziedziczną tyrozynelem 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 tyrozynelem 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>

*Jakość dowodów w oparciu o kryteria jakości dowodów zaproponowane przez Amerykańską Akademię Pediatrii: A = dobrze zaprojektowane RCT lub badania diagnostyczne na odpowiednich populacjach; B = RCTs lub badania diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami i spójne dowody z badań obserwacyjnych; C = obserwacyjne badania (kontrola przypadków i projektowanie kohort); D = ekspert opinia, raporty przypadków.

Wszystkie wytyczne zalecają stosowanie nityzynonu w połączeniu z dietą jako pierwszą opcję leczenia. Wszystkie wytyczne podkreślają, że terapia powinna zostać rozpoczęta najszybciej jak tylko możliwe po rozpoznaniu HT-1. Ponadto wszystkie wytyczne zaznaczają również, że przeszczep wątroby jako leczenie HT-1 jest ograniczone do przypadków, w których wykryto nowotwór lub, u których rozwinęła się schyłkowa forma niewydolności tego organu. Wytyczne nie definiują w jakiej formie powinien być podawany nityzynon, jedynie niektóre z nich wspominają, że obecnie na rynku jest on dostępny w postaci tabletek i zawiesiny.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych. Otrzymano odpowiedź od jednego eksperta klinicznego. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych					
Leczenie nityzynonem i dieta jest stosowane obecnie. Nityzynon, łącznie z dietą ubogą w tyrozynę i fenyloalaninę,	100%	Tak samo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bartlett DC i wsp. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. J Inher Metab Dis 2014;37:745-752. Mayorandan S i wsp. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. Orphanet J Rare Dis 2014;9:107. doi: 10.1186/s13023-014-0107-7. Bendadi F i wsp. Impaired cognitive functioning in patients with tyrosinemia type I receiving nitisinone. J Pediatr 2014;164:398-401 Laroche J I i wsp. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Quebec. Mol Genet Metab 2012;107:49-54.

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Wyłączne leczenie dietetyczne, jeśli byłoby zastosowane, nie zabezpiecza przed powłaniami.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Jak najwcześniejsze rozpoznanie.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie potrafię powiedzieć.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Nie.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Zaniedbane przypadki, nieprzestrzegający zasad diety.
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych	Orfadin, (nityzynon), jest stosowany w leczeniu tyrozinemii typu I. Od lat 90-tych XX wieku nityzynon, łącznie z dietą ubogą w tyrozynę i fenyloalaninę, jest stosowany w leczeniu ciężkiej, genetycznie uwarunkowanej choroby, której konsekwencją jest ciężkie uszkodzenie wątroby, częste hospitalizacje i kwalifikacje

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych
	do przeszczepu wątroby. Analiza kosztów leczenia tyrozinemii typu I wykazała znacząco wyższe ich wartości w odniesieniu do pacjentów, którzy nie otrzymywali nityzynonu (Simoncelli M i wsp. Cost-Consequence Ananlysis of Nitisinone for Treatment of Tyrosinemia Type I. Can J Host Pharm 2015;68:210-217)
b)nie powinna być finansowana ze środków publicznych	Nie dotyczy.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13), obecnie finansowane w leczeniu HT-1 ze środków publicznych w Polsce są:

- Nityzynon (Orfadin), kaps. twarde, 2, 5, 10, 20 mg w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozinemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2”.

Według danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 16.03.2018 r. znak: DGL.036.13.2018 2018.16468.MB wartość refundacji oraz liczba opakowań produktu leczniczego Orfadin w podziale na kody EAN wynosi:

Tabela 11. Wartość refundacji oraz liczba opakowań produktu leczniczego Orfadin w podziale na kody EAN

Nazwa, postać i dawka leku	EAN	2016		2017	
		ilość opakowań	wartość refundacji	ilość opakowań	wartość refundacji
Orfadin, kaps. twarde, 5 mg	5909990214761	152,97	1 058 131,62	77,75	533 309,37
Orfadin, kaps. twarde, 10 mg	5909990214778	235,83	3 262 707,00	351,50	4 835 289,54

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Nityzynon podawany w postaci kapsułek twardych	„Obecnie nityzynon jest jedynym zarejestrowanym lekiem, który zmniejsza objawy tyrozinemii typu I – brak innych alternatywnych, farmakologicznych metod leczenia tego schorzenia. Stosowaną praktyką kliniczną w Polsce w leczeniu tyrozinemii typu I jest obecnie podawanie nityzynonu w postaci kapsułek twardych (w ramach programu lekowego). 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.”	Wybór komparatora uznano za zasadny. Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz jest technologią medyczną, która jest obecnie w Polsce refundowana. Komparator przyjęty dla AKL,AE i BIA jest spójny. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych (dane przedstawione w tabl. nr 7 w rozdziale 3.4.2. "Opinie ekspertów klinicznych") do refundowanych technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu należą: nityzynon, stosowany łącznie z dietą ubogą w tyrozinę i fenyloalaninę.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1).	-	Populacja zgodna z uzgodnionym programem lekowym (UPL).
Interwencja	Stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) w dawce zgodnej z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	-	Zgodnie z UPL oraz ChPL Orfadin.
Komparatory	Nityzynon w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	-	Wybór zasadny. Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna mierzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> ryzykiem hospitalizacji związanej z ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozydemii typu I (ogółem), ryzykiem hospitalizacji wywołanej wystąpieniem kryzysu neurologicznego, ryzykiem zgonu ogółem oraz przed i po przeszczepie wątroby, ryzykiem wystąpienia przeszczepu wątroby, prawdopodobieństwem przeżycia całkowitego, prawdopodobieństwem przeżycia bez przeszczepu wątroby, prawdopodobieństwem przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby, prawdopodobieństwem niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego, prawdopodobieństwem niewystąpienia kryzysu porfirykowego, <p>Profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych, działań/zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z dalszego leczenia ogółem, zgonu, ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych. <p>Dodatkowo uwzględniono: parametry farmakokinetyczne mierzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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}), kończącym okresem półtrwania, pozornym całkowitym klirensiem po podaniu doustnym, objętością dystrybucji w fazie końcowej, 	-	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	stopień akceptacji nowej formy leku (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej) mierzony: <ul style="list-style-type: none"> 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. 		
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.	-	Brak uwag.
Inne kryteria	Język: angielski lub polski.	-	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania:

- MEDLINE przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;
- Cochrane Library;
- medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Jako datę wyszukiwania podano 4.10.2017. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 13 marca 2018 r.

W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnego randomizowanego lub nierandomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem nityzynonu podawanego w formie kapsułek twardych w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Nie odzyskano również badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w analizowanej populacji pacjentów.

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 2 badania:

- randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej oraz nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników;
- otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, które miało na celu ocenę smaku, akceptowalności i smakowitości (ang. palatability) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej przez pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie o akronimie Sobi.NTBC-001</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Swedish Orphan Biovitrum AB</p>	<p>Badanie randomizowane, otwarte, fazy I, z grupami skrzyżowanymi, Podejście do testowanej hipotezy: equivalence, podtyp IIA[^]. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Holandii. Schemat podania: -nityzynon podawany na czczo w postaci zawiesiny doustnej w jednorazowej dawce wynoszącej 30 mg (7,5 ml zawiesiny o stężeniu 4 mg/ml), -nityzynon podawany wraz z pokarmem w postaci zawiesiny doustnej w jednorazowej dawce wynoszącej 30 mg (7,5 ml zawiesiny o stężeniu 4 mg/ml), -nityzynon podawany na czczo, doustnie w postaci kapsułek twardych w jednorazowej dawce wynoszącej 30 mg (3 kapsułki po 10 mg), Pomiędzy kolejnymi podaniami występowały 2-tygodniowe okresy wymywania. Terapie dodatkowe: Brak. Okres leczenia: Podanie 3 dawek nityzynonu z 2-tygodniowymi okresami wymywania. Hipoteza: equivalence, Okres obserwacji: 8 tygodni.</p>	<p>Populacja zdrowych mężczyzn. Liczebność populacji ogółem: N= 12. <u>Kryteria włączenia:</u> - zdrowi mężczyźni, ochotnicy, w wieku 18-55 lat, - ocena stanu zdrowia obejmowała: badanie fizykalne, badania biochemiczne, badania hematologiczne, badanie ogólne moczu, ocenę czynności życiowych (tętno, ciśnienie krwi, temperatura ciała), - wskaźnik BMI mieszczący się w zakresie 18,5-30,0 kg/m², - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stan zdrowia, który w opinii badacza wykluczał możliwość udziału w badaniu, - występujące obecnie lub niedawno klinicznie znaczące objawy zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń ze strony: wątroby, nerek, układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń hematologicznych, metabolicznych, urologicznych, płucnych, neurologicznych lub psychiatrycznych, - rozpoznanie keratopatii lub innych zaburzeń podczas badania z użyciem lampy szczelinowej, - przewlekłe przyjmowanie jakichkolwiek ogólnoustrojowych leków, w tym preparatów na bazie ziół w ciągu miesiąca oraz wszelkich innych leków w okresie 14 dni przed pierwszym podaniem badanego leku, - nałóg nikotynowy (powyżej 10 papierosów wypalanych na dobę), - spożywanie ponad 4 filiżanek kawy dziennie, - uzależnienie od leków i/lub alkoholu w wywiadzie, - pozytywny wynik testów na stosowanie narkotyków lub obecność alkoholu w wydychanym powietrzu, - pozytywne wyniki testów na obecność antygenu HBsAg, przeciwciał anty-HCV oraz anty HIV-1 i anty-HIV-2, - udział w innym badaniu klinicznym, - przyjmowanie leku w ramach badania klinicznego w przeciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, - oddanie ponad 50 ml krwi w przeciągu 60 dni przed podaniem leku, - oddanie ponad 1,5 l krwi w okresie 10 miesięcy przed podaniem leku, - podejrzenie braku przestrzegania zaleceń badacza lub procedur badania.</p>	<p>-pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu na czczo, - maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) po podaniu na czczo, - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu na czczo lub wraz z posiłkiem, - maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) po podaniu na czczo lub wraz z posiłkiem, - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w przedziale czasu od zera do nieskończoności, - czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi (t_{max}), - końcowy okres półtrwania, -pozorny całkowity klirens po podaniu doustnym, -objętość dystrybucji w fazie końcowej, - profil bezpieczeństwa.</p>
<p>Badanie o akronimie Sobi.NTBC-002</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Swedish Orphan Biovitrum AB.</p>	<p>Badanie nierandomizowane, otwarte, niekontrolowane, fazy I, bez grupy kontrolnej, podtyp IID[^] Ośrodki: 7 ośrodków klinicznych w Niemczech, Francji i Wielkiej Brytanii. Ocena w skali NICE: 7 punktów Schemat podania: nityzynon w postaci zawiesiny doustnej podawany przed posiłkiem w dawce odpowiadającej dotychczasowemu leczeniu nityzynonem podawanym w formie kapsułek twardych, przez 3 dni, 2 razy na dobę. Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenylalaniny. Okres leczenia: 3 dni. Okres obserwacji: 28 dni od zakończenia podawania leku.</p>	<p>Populacja pacjentów pediatrycznych z tyrozinemią typu I leczoną nityzynonem (produkt leczniczy Orfadin®). Liczebność populacji ogółem: N= 18. Wyniki przedstawiono z podziałem na grupy wiekowe. Grupa I – wiek od 1 miesiąca do poniżej 2 lat; N=6. Grupa II – wiek od 2 lat do poniżej 12 lat; N=6. Grupa III – wiek od 12 lat do poniżej 18 lat; N=6. <u>Kryteria włączenia:</u> - zdiagnozowana dziedziczna tyrozinemia typu I leczona nityzynonem (produkt leczniczy Orfadin®) podawanym w formie kapsułek twardych, - wiek od 1 miesiąca życia do 18 lat, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stan zdrowia pacjenta, który w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia włączenie do badania, - udział w innym badaniu klinicznym, - przyjmowanie leku w ramach badania klinicznego w przeciągu 1 miesiąca przed włączeniem do badania, - przewidywalna niezdolność do współpracy z badaczami lub przestrzegania procedur badania.</p>	<p>-wynik oceny smaku ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat, - wynik oceny akceptowalności ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat, - wynik oceny smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat, - wynik oceny akceptowalności</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat, - wynik oceny smakowitości (ang. palatability) nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat, - ogólna akceptowalność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej, - profil bezpieczeństwa

[^] Modyfikacja AOTMIT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Z uwagi na zidentyfikowanie niewielkiej liczby badań dotyczących zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej, Wnioskodawca włączył do analizy klinicznej również wyniki dodatkowych badań oceniających min. biorównoważność nityzynonu podawanego w postaci roztworu z nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek (Hall i wsp. 2001) czy wyniki badań, w których oceniano efektywność kliniczną nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych. Ponadto Wnioskodawca uwzględnił także wyniki z badań niższej jakości:

- 2 nierandomizowane, prospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną;
- 1 eksperymentalne, prospektywne badanie bez randomizacji, w układzie krzyżowym dotyczące porównania profilu farmakokinetycznego i profilu bezpieczeństwa nityzynonu podawanego dwa razy dziennie względem nityzynonu podawanego raz dziennie;
- 10 prospektywnych badań opisowych, bez grupy kontrolnej;
- 30 badań retrospektywnych;
- 58 opisów przypadków.

Szczegółowe wyniki wyżej wymienionych badań znajdują się w AKL Wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania klinicznego Sobi.NTBC-001 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wg Wnioskodawcy

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie jest randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: randomizacja prosta, komputerowo generowane numery
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak informacji o zaślepieniu osób oceniających wystąpienie punktów końcowych
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: Z okresu obserwacji nie utracono żadnego pacjenta.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:**Badanie o akronimie Sobi.NTBC-001**

- „brak opublikowania pełnych wyników badania, w niniejszej analizie zostały one przedstawione na podstawie danych umieszczonych na stronie rejestrów klinicznych oraz w raporcie z badania dostarczonym przez Zamawiającego opracowanie,
- badanie miało na celu ocenę biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej z nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardych, z tego powodu metody przeprowadzenia badania, które stanowiłyby jego ograniczenia w przypadku oceny efektywności klinicznej, w tej sytuacji są uzasadnione mianowicie:
 - ✓ ocena parametrów farmakokinetycznych zamiast oceny skuteczności klinicznej,
 - ✓ przeprowadzenie próby klinicznej w populacji zdrowych ochotników,
 - ✓ krótki okres podawania leku i obserwacji,
 - ✓ grupy skrzyżowane,
 - ✓ brak maskowania (badania oceniające biorównoważność leków prowadzone są na grupach zdrowych ochotników na podstawie oceny parametrów farmakokinetycznych, a brak maskowania raczej nie miał wpływu na uzyskane wyniki z uwagi na fakt, że oceniano parametry fizykochemiczne),
- niewielka liczebność badanej grupy (N=12); badań oceny farmakokinetycznej leków nie prowadzi się na dużych próbach, jednak liczebność badanej populacji powinna wynosić co najmniej 20 osób,
- badanie przeprowadzono tylko w jednym ośrodku klinicznym,
- niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego”.

Badanie o akronimie Sobi.NTBC-002

- „brak opublikowania pełnych wyników badania, w niniejszej analizie zostały one przedstawione na podstawie danych umieszczonych na stronie rejestrów klinicznych oraz w raporcie z badania dostarczonym przez Zamawiającego opracowanie,
- badanie było nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, jednak cel badania (ocena smaku, akceptowalności i smakowitości (ang. palatability) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej) nie wymagał zastosowania randomizacji i grupy kontrolnej,
- badanie przeprowadzono w populacji pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1), a więc w grupie chorych wobec których płynna postać leku została opracowana, uzyskanych wyników nie można jednak jednoznacznie odnieść do całej populacji chorych na HT-1, gdyż dorośli pacjenci mogą preferować lek w postaci kapsułek,
- próba kliniczna miała charakter badania kwestionariuszowego (pacjenci lub ich rodzice/opiekunowie oceniali lek w 5-stopniowej skali, podania leku i jego ocena przeprowadzana była w miejscu zamieszkania chorego a nie w klinice, a wyniki zbierane w drodze wywiadu telefonicznego), trudno jednak określić, czy wyniki zebrane w szpitalu/klinice pod obserwacją personelu medycznego byłby bardziej czy mniej wiarygodne,
- próba kliniczna objęła swoim zasięgiem jedynie 18 pacjentów, w charakterystyce wyjściowej nie podano wieku poszczególnych chorych, stąd też trudno ocenić czy rozkład wieku włączonych pacjentów był reprezentatywny (a więc czy uwzględniono np. noworodki czy niemowlęta w pierwszych miesiącach życia, które mogą wykazywać inne preferencje smaku),
- w badaniu nie zdefiniowano jednoznacznie czy analizowani chorzy stosowali dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, należy jednak założyć, że skoro przyjmowali dotychczas”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie Sobi.NTBC-002 charakteryzowało się krótkim czasem trwania (3 dni).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:**

- „brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego lub pośredniego porównania technologii wnioskowanej (nityzynon podawany w postaci zawiesiny doustnej stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) z wybranym komparatorem (nityzynon podawany w postaci kapsułek twardych stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) w populacji pacjentów

z dziedziczną tyrozyndemią typu I, wynika to jednak z faktu, iż efektywność kliniczna nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych została wykazana w badaniach klinicznych, stąd ocena biorównoważności obydwu form podania jest wystarczająca do przeniesienia uzyskanych wyników na płynną postać leku,

- zidentyfikowanie jedynie dwóch badań klinicznych, w których nityzynon podawano w postaci zawiesiny doustnej: badanie o akronimie Sobi.NTBC-001 oraz o akronimie Sobi.NTBC-002, żadne z tych badań nie zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności klinicznej i długoterminowego profilu bezpieczeństwa analizowanego leku, co spowodowane jest najprawdopodobniej zarówno wykazaniem efektywności klinicznej nityzynonu w postaci kapsułek twardych, jak również faktem, że lek w postaci płynnej został zatwierdzony przez Komisję Europejską (ang. European Commission; EC) w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno – tj. w czerwcu 2015 roku,
- przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej nityzynonu w postaci kapsułek twardych w leczeniu dziedzicznej tyrozyndemii typu I na podstawie wyników nierandomizowanego badania obserwacyjnego (badanie o niższej wiarygodności); należy podkreślić, że podejście takie jest dopuszczalne w momencie braku możliwości przeprowadzenia randomizowanego badania klinicznego z podwójnym zamaskowaniem, ze względów etycznych oraz gdy badanie o niższej wiarygodności jest poprawnie zaprojektowane, uwzględnia pierwszorzędowe punkty końcowe oraz reprezentatywną populację,
- opracowanie analizy klinicznej na podstawie wyników nierandomizowanego badania przeprowadzonego bez grupy kontrolnej – badanie rejestracyjne oraz innych badań o niższej wiarygodności – badań prospektywnych, retrospektywnych czy opisów przypadków; podejście takie jest dopuszczalne w momencie braku możliwości przeprowadzenia randomizowanego badania klinicznego z podwójnym zamaskowaniem, ze względów etycznych oraz gdy badanie o niższej wiarygodności jest poprawnie zaprojektowane, uwzględnia pierwszorzędowe punkty końcowe oraz reprezentatywną populację,
- analiza kliniczna przeprowadzona w oparciu o wyniki uzyskane w badaniu, przeprowadzonym na obszarze o zwiększonej częstości występowania analizowanej jednostki chorobowej w porównaniu do innych regionów świata,
- ze względu na: różnice dotyczące metodyki badań (badanie jedoośrodkowe vs. badanie wieloośrodkowe) brak informacji o stosowanej dawce nityzynonu, różnice w definicji grupy kontrolnej (zdrowi krewni vs zdrowi ochotnicy), różnice w opisie stosowanych diety (dieta ograniczająca spożycie białka vs dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) oraz brak informacji o okresie trwania obserwacji, w analizie nie wykonano meta-analizy prospektywnych badań obserwacyjnych z grupą kontrolną,
- ze względu na różnice w czasie trwania obserwacji oraz różnice wynikające z niezastosowania lub zastosowania terapii dodatkowych w tym specjalnej diety w analizie nie wykonano meta-analizy prospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej,
- ze względu na różnice w czasie trwania obserwacji oraz różnice wynikające z niezastosowania lub zastosowania terapii dodatkowych w tym specjalnej diety w analizie nie wykonano meta-analizy retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań head to head bezpośrednio porównujących nityzynon podawany w postaci zawiesiny doustnej z nityzynonem podawanym w postaci kapsułek.
- Brak pełnotekstowych publikacji dotyczących dwóch głównych badań Sobi.NTBC-001 oraz Sobi.NTBC-002, na których oparta jest AKL Wnioskodawcy. Część raportu badania została udostępniona Agencji. Wyniki badania umieszczono także na stronie ClinicalTrials.gov (numer identyfikacyjny NCT01682538) oraz w postaci doniesienia konferencyjnego (Rudebeck 2015).
- Brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej dla części punktów końcowych uwzględnionych w badaniu Sobi.NTBC-001 z powodu brak podania wartości odchylenia/błędu standardowego w publikacji referencyjnej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Zdecydowano, że w raporcie zostaną przedstawione wyniki dla badania Sobi.NTBC-001 i badania Sobi.NTBC-002 ze względu, że dotyczą one bezpośrednio oceny nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej. Pozostałe wyniki badań znajdują się w AKL Wnioskodawcy.

Wyniki porównań w tabelach, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, wyróżniono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie Sobi.NTBC-001

Badanie miało na celu ocenę biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej z nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardych, jak również ocenę wpływu przyjmowanego pożywienia na biodostępność zawiesiny doustnej nityzynonu. W badaniu Sobi.NTBC-001 zdrowi ochotnicy (N=12) byli randomizowani do grup przyjmujących jeden z trzech schematów podania nityzynonu: w postaci kapsułek (na czczo), w postaci zawiesiny doustnej (na czczo) lub w postaci zawiesiny doustnej (wraz z pokarmem). Po przyjęciu jednorazowej dawki leku w jednym z trzech powyższych schematów ochotnicy poddani byli obserwacji przez 48 godzin. W dalszej części badania ochotnicy przyjmowali 2 pozostałe schematy podania nityzynonu, pomiędzy kolejnymi podaniami jednorazowych dawek leku następowały 2-tygodniowe okresy wymywania. Nityzynon we wszystkich grupach podawano w całkowitej dawce wynoszącej 30 mg, ochotnicy przyjmujący lek w postaci kapsułek twardych otrzymywali 3 tabletki po 10 mg na czczo, pozostałe osoby nityzynon w formie zawiesiny doustnej o stężeniu 4 mg/ml w objętości 7,5 ml co równe jest dawce dobowej wynoszącej 30 mg, na czczo lub wraz z pokarmem. Ochotnicy w badaniu otrzymywali 3 pojedyncze dawki nityzynonu w różnych schematach podań, kolejne podania rozdzielone były 2-tygodniowymi okresami wymywania. Okres obserwacji w badaniu wynosił 8 tygodni.

W badaniu oceny parametrów farmakokinetycznych dokonywano w trzech populacjach. Populacja FAS (ang. Full Analysis Set) definiowana było jako osoby, u których po podaniu leku w co najmniej jednym schemacie uzyskano wyniki oceny farmakokinetycznej [dotyczące pola pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC; ang. Area Under the Curve) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu nityzynonu oraz maksymalnego stężenia leku w osoczu - C_{max} po zastosowaniu nityzynonu], w powyższej populacji przeprowadzano analizę wariancji (ANOVA). Do statystyki opisowej wykorzystano populację PPSBE (ang. Per Protocol Set Bioequivalence) definiowaną jako osoby, u których uzyskano wyniki parametrów farmakokinetycznych po podaniu nityzynonu na czczo w postaci zawiesiny doustnej oraz w postaci kapsułek twardych. Populacja PPSFE (ang. Per Protocol Set Food Effect) obejmowała osoby, u których uzyskano wyniki parametrów farmakokinetycznych po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej podawanej na czczo oraz wraz z posiłkiem (z populacji PPSFE wykluczono jednego ochotnika).

Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu na czczo.

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym było pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) lub w postaci kapsułek twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo. Autorzy badania założyli wykazanie biorównoważności jeżeli 90% przedział ufności [90%CI] wyniku porównania pomiędzy analizowanymi grupami dla parametru którym było pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) mieścił się w założonym zakresie [0,80; 1,25]. Przeprowadzona analiza wykazała biorównoważność nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych zarówno w populacji FAS jak i PPSBE.

Tabela 16. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych w populacji zdrowych ochotników

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna	Nityzynon, kapsułki twarde	Stosunek zawiesina/kapsułki [90% CI] [#]
	średnia geometryczna (zakres), N=12		
AUC _{72h} (μm*godz); populacja FAS [^]	346 (264-456)	403 (315-500)	0,858 [0,81; 0,91]
AUC _{72h} (μm*godz); populacja PPSBE ^{^^}	346	403	0,858 [0,82; 0,90]

[#]Wartości podane w publikacjach referencyjnych. Obliczone z wykorzystaniem modelu PROC MIXED (ANOVA) ze schematem, okresem i sekwencją podania jako efektami stałymi oraz pacjentami przydzielonymi do określonych schematów jako efektami losowymi. [^]W populacji FAS do analizy wariancji (ANOVA) włączono wyniki dla zawiesiny doustnej podawanej wraz z pokarmem. ^{^^}Do analizy w populacji PPSBE wykorzystano jedynie wyniki pochodzące z podania na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej oraz kapsułek twardych.

Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) po podaniu na czczo

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym było maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) lub w postaci kapsułek twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu. Autorzy badania założyli wykazanie biorównoważności badanego leku jeżeli 90% przedział ufności [90% CI] wyniku porównania pomiędzy analizowanymi grupami dla parametru którym było maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) mieścił się w założonym zakresie [0,80; 1,25]. Przeprowadzona analiza wykazała biorównoważność nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych zarówno w populacji FAS jak i PPSBE.

Tabela 17. Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych w populacji zdrowych ochotników

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna	Nityzynon, kapsułki twarde	Stosunek zawiesina/kapsułki [90% CI] [#]
	średnia geometryczna (zakres), N=12		
C _{max} (nM); populacja FAS [^]	9741 (7780-20300)	10213 (8030-18000)	0,954 [0,85; 1,07]
C _{max} (nM); populacja PPSBE ^{^^}	9741	10213	0,954 [0,83; 1,09]

[#]Wartości podane w publikacjach referencyjnych. Obliczone z wykorzystaniem modelu PROC MIXED (ANOVA) ze schematem, okresem i sekwencją podania jako efektami stałymi oraz pacjentami przydzielonymi do określonych schematów jako efektami losowymi. [^]W populacji FAS do analizy wariancji (ANOVA) włączono wyniki dla zawiesiny doustnej podawanej wraz z pokarmem. ^{^^}Do analizy w populacji PPSBE wykorzystano jedynie wyniki pochodzące z podania na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej oraz kapsułek twardych.

Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu na czczo lub wraz z posiłkiem

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym było pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) przyjmowanej na czczo lub wraz z posiłkiem. Autorzy badania założyli wykazanie równoważności leku podawanego na czczo lub wraz z posiłkiem jeżeli 90% przedział ufności [90%CI] wyniku porównania pomiędzy analizowanymi grupami dla parametru którym było pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) mieścił się w założonym zakresie [0,80; 1,25]. Przeprowadzona analiza wykazała brak wpływu spożywanego posiłku na biodostępność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej zarówno w populacji FAS jak i PPSBE.

Tabela 18. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej na czczo względem podania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej wraz z posiłkiem w populacji zdrowych ochotników

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo, N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem, N=11	Stosunek podanie z posiłkiem/podanie na czczo [90% CI] [#]
	średnia geometryczna (zakres)		
AUC _{72h} (μm*godz); populacja FAS [^]	346 (264-456)	350 (251-467)	1,013 [0,96; 1,07]
AUC _{72h} (μm*godz); populacja PPSFE ^{^^}	342	346	1,012 [0,93; 1,09]

[#]Wartości podane w publikacjach referencyjnych. Obliczone z wykorzystaniem modelu PROC MIXED (ANOVA) ze schematem, okresem i sekwencją podania jako efektami stałymi oraz pacjentami przydzielonymi do określonych schematów jako efektami losowymi. [^]W populacji FAS do analizy wariancji (ANOVA) włączono wyniki dla nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych na czczo. ^{^^}Do analizy w populacji PPSFE wykorzystano jedynie wyniki pochodzące z podania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej na czczo oraz wraz z posiłkiem.

Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) po podaniu na czczo lub wraz z posiłkiem

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym było maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) przyjmowanej na czczo lub wraz z posiłkiem. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu. Autorzy badania założyli wykazanie równoważności leku podawanego na czczo i wraz z posiłkiem jeżeli 90% przedział ufności [90%CI] wyniku porównania pomiędzy analizowanymi grupami dla parametru którym było maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) mieścił się w założonym zakresie [0,80; 1,25]. Przeprowadzona analiza wykazała wolniejsze wchłanianie nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej wraz z posiłkiem w porównaniu do nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej na czczo zarówno w populacji FAS jak i PPSFE.

Tabela 19. Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej na czczo względem podania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej wraz z posiłkiem w populacji zdrowych ochotników

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo, N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem, N=11	Stosunek podanie z posiłkiem/podanie na czczo [90% CI] [#]
	średnia geometryczna (zakres)		
C _{max} (nM); populacja FAS [^]	9741 (7780-20300)	7808 (5300-12500)	0,802 [0,71; 0,90]
C _{max} (nM); populacja PPSFE ^{^^}	9627	7844	0,815 [0,74; 0,90]

[#]Wartości podane w publikacjach referencyjnych. Obliczone z wykorzystaniem modelu PROC MIXED (ANOVA) ze schematem, okresem i sekwencją podania jako efektami stałymi oraz pacjentami przydzielonymi do określonych schematów jako efektami losowymi. [^]W populacji FAS do analizy wariancji (ANOVA) włączono wyniki dla nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych na czczo. ^{^^}Do analizy w populacji PPSFE wykorzystano jedynie wyniki pochodzące z podania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej na czczo oraz wraz z posiłkiem.

Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w przedziale czasu od zera do nieskończoności

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym było pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w przedziale czasu od zera do nieskończoności [AUC_(0-∞)] po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) na czczo lub wraz z posiłkiem oraz po podaniu nityzynonu w postaci kapsułek twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo. W publikacji referencyjnej nie podano wyników analizy statystycznej, a brak podania wartości odchylenia/błędu standardowego nie pozwolił na przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami względem analizowanego punktu końcowego.

Tabela 20. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w przedziale czasu od zera do nieskończoności [AUC_(0-∞)] po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo; N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem; N=11	Nityzynon, kapsułki twarde, na czczo; N=12
	średnia geometryczna (zakres)		
AUC _(0-∞) [godz*µm]	559 (454-715)	577 (417-858)	633 (366-891)

Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi (t_{max})

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym był czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi (t_{max}) po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) na czczo lub wraz z posiłkiem oraz po podaniu nityzynonu w postaci kapsułek twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo. W publikacjach referencyjnych nie podano wyników analizy statystycznej, a brak podania wartości odchylenia/błędu standardowego nie pozwolił na przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego. Powyższe wyniki wskazują jednak na szybsze wchłanianie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w porównaniu do kapsułek twardych w przypadku podań na czczo. Mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego nityzynonu w surowicy krwi wyniosła 0,38 godziny w przypadku podania zawiesiny doustnej i 3,5 godziny w przypadku przyjęcia leku w postaci kapsułek twardych. Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej podawany wraz z posiłkiem wchłaniał się najwolniej – mediana t_{max} wyniosła 8 godzin.

Tabela 21. Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi (t_{max}) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo; N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem; N=11	Nityzynon, kapsułki twarde, na czczo; N=12
	mediana (zakres)		
t _{max} (godz)	0,38 (0,25-4,00)	8,00 (3,50-10,00)	3,50 (0,75-8,00)

Końcowy okres półtrwania

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym był końcowy okres półtrwania (po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu). Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) na czczo lub wraz z posiłkiem oraz po podaniu nityzynonu w postaci kapsułek twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo. W publikacji referencyjnej nie podano wyników analizy statystycznej, a brak podania wartości odchylenia/błędu standardowego nie pozwolił na przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 22. Końcowy okres półtrwania (t_{1/2z}) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo; N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem; N=11	Nityzynon, kapsułki twarde, na czczo; N=12
	mediana (zakres)		
(t _{1/2z}) [godz]	53,6 (39,3-63,7)	54,3 (37,3-75,6)	48,7 (20,6-66,4)

Pozorny całkowity klirens po podaniu doustnym

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym był pozorny całkowity klirens (CL/F) po podaniu doustnym pojedynczej dawki nityzynonu. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) na czczo lub wraz z posiłkiem oraz po podaniu nityzynonu w postaci kapsułek twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo. W publikacji referencyjnej nie podano wyników analizy statystycznej, a brak podania wartości odchylenia/błędu standardowego nie pozwolił Autorom niniejszej analizy na przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 23. Pozorny całkowity klirens (CL/F) po podaniu doustnym nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej na czczo względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo; N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem; N=11	Nityzynon, kapsułki twarde, na czczo; N=12
	mediana (zakres)		
CL/F (l/godz)	0,160 (0,127-0,201)	0,158 (0,106-0,218)	0,145 (0,102-0,249)

Objętość dystrybucji w fazie końcowej

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym była objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z/F) po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) na czczo lub wraz z posiłkiem oraz po podaniu nityzynonu w postaci kapsułek twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo. W publikacji referencyjnej nie podano wyników analizy statystycznej, a brak podania wartości odchylenia/błędu standardowego nie pozwolił na przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 24. Objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z/F) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo; N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem; N=11	Nityzynon, kapsułki twarde; N=12
	mediana (zakres)		
V_z/F (l)	12,2 (8,59-16,7)	12,8 (8,48-17,2)	9,80 (7,42-12,0)

Badanie Sobi.NTBC-002

Badanie miało na celu ocenę smaku, akceptowalności i smakowitości (ang. palatability) nityzynonu przyjmowanego w postaci zawiesiny doustnej przez pacjentów w wieku do 18 lat, z uwzględnieniem wszystkich grup wiekowych. W tym celu do próby klinicznej włączono 18 pacjentów, których podzielono na 3 grupy w zależności od wieku. Grupa I obejmowała dzieci w wieku od 1 miesiąca życia do 2 lat, grupa II od 2 do 12 lat, grupa III od 12 do 18 lat. Pacjenci przyjmowali nityzynon w postaci zawiesiny doustnej przez 3 dni, dwa razy na dobę, pierwsza dawka podawana była w klinice/przychodni, pozostałe dawki chorzy otrzymywali w domu. Wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania leczenia byli w sposób ciągły nityzynonem podawanym w formie kapsułek twardych, w czasie trwania próby klinicznej nityzynon podawany był wyłącznie w postaci zawiesiny doustnej. Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej (4 mg/ml) podawano 2 razy na dobę przez 3 dni, przed posiłkiem, w dawce nityzynonu zgodnej z dotychczas stosowaną przez pacjenta w postaci kapsułek twardych.

Pacjenci w wieku 5-18 lat sami dokonywali oceny smaku badanego preparatu, ocenę akceptowalności nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w populacji dzieci do lat 5 dokonywali rodzice analizując zachowanie dziecka. Informacje dotyczące oceny analizowanego leku zbierane były w wywiadzie telefonicznym. Głównymi punktami końcowymi badania założonymi przez Autorów była ocena smaku ostatniej dawki nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej podawana w 3 dniu w grupie pacjentów w wieku od 5 do 18 lat oraz ocena akceptowalności ostatniej dawki nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej podawana w 3 dniu w grupie pacjentów w wieku do 5 lat.

Zastosowana dawka nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej była zgodna z ustalonym wcześniej schematem leczenia nityzynonem podawanym w postaci kapsułek twardych, według zaleceń podanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin. Średnia całkowita dobową dawką nityzynonu w formie zawiesiny doustnej wynosiła w analizowanej populacji 26,7 mg (SD=18,3), mediana przyjmowanej dawki równa była 21,5 mg (zakres: 4-70). Okres obserwacji w badaniu wynosił tydzień od zakończenia podawania leku w postaci zawiesiny doustnej. Okres, w którym zbierano informacje odnośnie poważnych działań niepożądanych towarzyszących zastosowanemu leczeniu wynosił 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Oceny analizowanych parametrów dokonywano w dwóch populacjach. Populacja FAS (ang. Full Analysis Set) definiowana było jako osoby które przyjęły co najmniej jedną dawkę nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej i u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę smaku lub akceptowalności leku. Populację PPAS (ang. Per Protocol Analysis Set) stanowili pacjenci, u których uzyskano wszystkie założone wyniki badania.

Wynik oceny smaku ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat

Analizowanym punktem końcowym była ocena smaku ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat. Pacjenci oceniali smak podawanego

leku w 5-stopniowej skali, w której cyfrom od 1 do 5 przyporządkowano następującą ocenę: 1-bardzo niesmaczny, 2-niesmaczny, 3-smak neutralny, 4-smaczny, 5-bardzo smaczny. Mediana wyniku oceny smaku ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu dokonywana przez pacjentów w wieku 5-18 lat wyniosła 4,0. Większość chorych oceniła podawany preparat jako smaczny lub bardzo smaczny (66,6%), nikt z analizowanej grupy nie ocenił płynnej formy nityzynonu jako bardzo niesmacznej.

Tabela 25. Wynik oceny smaku ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat (populacja FAS)

Ocena smaku	Pacjenci w wieku 5-18 lat, N=12 n(%)
Bardzo niesmaczny (1)	0
Niesmaczny (2)	1 (8,3)
Neutralny (3)	3 (25,0)
Smaczny (4)	4 (33,3)
Bardzo smaczny (5)	4 (33,3)
Mediana (zakres)	4,0 (2,0-5,0)

Akceptowalność ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat

Analizowanym punktem końcowym była ocena akceptowalności ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku do lat 5. Rodzice na podstawie zachowania dziecka odpowiadali na pytanie jak dziecko zareagowało na podawany preparat, oceniając reakcję dziecka w 5-stopniowej skali, w której cyfrom od 1 do 5 przyporządkowano następującą ocenę: 1-bardzo źle, 2-źle, 3-neutralnie, 4-dobrze, 5-bardzo dobrze. Mediana wyniku oceny akceptowalności ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu dokonywana przez rodziców pacjentów w wieku do 5 lat wyniosła 5,0. Wszystkie analizowane dzieci zareagowały dobrze lub bardzo dobrze na podawany preparat.

Tabela 26. Wynik oceny akceptowalności ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat (populacja FAS)

Ocena akceptowalności	Pacjenci w wieku do 5 lat, N=6 n(%)
Bardzo zła (1)	0
Zła (2)	0
Neutralna (3)	0
Dobra (4)	2 (33,3)
Bardzo dobra (5)	4 (66,7)
Mediana (zakres)	5,0 (4,0-5,0)

Ocena smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat

Analizowanym punktem końcowym była ocena smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, po podaniu wieczornym, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat. Pacjenci oceniali smak podawanego leku w 5-stopniowej skali, w której cyfrom od 1 do 5 przyporządkowano następującą ocenę: 1-bardzo niesmaczny, 2-niesmaczny, 3-smak neutralny, 4-smaczny, 5-bardzo smaczny. Mediana wyniku oceny smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu dokonywana przez pacjentów w wieku 5-18 lat wyniosła 4,0. Większość chorych oceniła podawany preparat jako smaczny lub bardzo smaczny (83,3%), nikt z analizowanej grupy nie ocenił płynnej formy nityzynonu jako niesmacznej lub bardzo niesmacznej w pierwszym i drugim dniu badania.

Tabela 27. Wynik oceny smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat (populacja FAS)

Ocena smaku	Pacjenci w wieku 5-18 lat, N=12 n(%)	
	Dzień pierwszy	Dzień drugi
Bardzo niesmaczny (1)	0	0
Niesmaczny (2)	0	0
Neutralny (3)	1 (8,3)	3 (25,0)

Ocena smaku	Pacjenci w wieku 5-18 lat, N=12 n(%)	
	Dzień pierwszy	Dzień drugi
Smaczny (4)	6 (50,0)	6 (50,0)
Bardzo smaczny (5)	5 (41,7)	3 (25,0)
Mediana (zakres)	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-5,0)

Akceptowalność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat

Analizowanym punktem końcowym była ocena akceptowalności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku do lat 5. Rodzice na podstawie zachowania dziecka odpowiadali na pytanie jak dziecko zareagowało na podawany preparat, oceniając reakcję dziecka w 5-stopniowej skali, w której cyfrom od 1 do 5 przyporządkowano następującą ocenę: 1-bardzo źle, 2-źle, 3-neutralnie, 4-dobrze, 5-bardzo dobrze. Mediana wyniku oceny akceptowalności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej dokonywana przez rodziców pacjentów w wieku do 5 lat wyniosła 4,50 w pierwszym i 5,0 w drugim dniu. Wszystkie analizowane dzieci zareagowały dobrze lub bardzo dobrze na podawany preparat zarówno w pierwszym jak i drugim dniu badania.

Tabela 28. Wynik oceny akceptowalności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat (populacja FAS)

Ocena akceptowalności	Pacjenci w wieku do 5 lat, N=6 n(%)	
	Dzień pierwszy	Dzień drugi
Bardzo zła (1)	0	0
Zła (2)	0	0
Neutralna (3)	0	0
Dobra (4)	3 (50,0)	1 (16,7)
Bardzo dobra (5)	3 (50,0)	5 (83,3)
Mediana (zakres)	4,50 (4,0-5,0)	5,0 (4,0-5,0)

Smakowitość (ang. palatability) nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat

Analizowanym punktem końcowym była ocena smakowitości (ang. palatability) nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat. Pacjenci oceniali smakowitość podawanego leku w 5-stopniowej skali, w której cyfrom od 1 do 5 przyporządkowano następującą ocenę: 1-bardzo zła, 2-zła, 3-neutralna, 4-dobra, 5-bardzo dobra. Pytanie zadawane chorym przed oceną smakowitości leku brzmiało: „Jak odczuwałeś podane lekarstwo w Twoich ustach?”.

Mediana wyniku oceny smakowitości nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu dokonywana przez pacjentów w wieku 5-18 lat wyniosła 4,0. Większość chorych oceniła smakowitość podawanego preparatu jako dobrą lub bardzo dobrą (69,4%), nikt z analizowanej grupy nie ocenił płynnej formy nityzynonu jako bardzo złej podczas 3 dni trwania badania.

Tabela 29. Wynik oceny smakowitości nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat (populacja FAS)

Ocena smakowitości	Pacjenci w wieku 5-18 lat, N=12 n(%)		
	Dzień pierwszy	Dzień drugi	Dzień trzeci
Bardzo zła (1)	0	0	0
Zła (2)	0	1 (8,3)	1 (8,3)
Neutralna (3)	3 (25,0)	4 (33,3)	2 (16,7)
Dobra (4)	4 (33,3)	3 (25,0)	4 (33,3)
Bardzo dobra (5)	5 (41,7)	4 (33,3)	5 (41,7)
Mediana (zakres)	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (2,0-5,0)	4,0 (2,0-5,0)

Ogólna akceptowalność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej

Analizowanym punktem końcowym była ogólna akceptowalność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w całej analizowanej populacji (dzieci w wieku od 1 miesiąca do 18 lat). Pacjenci przyjmujący dotąd lek

w formie kapsułek twardych lub ich rodzice odpowiadali na następujące pytanie: „Czy chciałbyś/czy Twoje dziecko chciałoby przyjąć nityzynon podawany w postaci zawiesiny doustnej ponownie?”

Spośród 10 pacjentów przyjmujących dotychczas nityzynon w formie kapsułek twardych połykanych w całości 8 chorych preferowało formę zawiesiny doustnej leku. Pacjenci preferujący kapsułki twarde byli w wieku 14 i 15 lat. Nityzynon podawany w postaci zawiesiny doustnej został zaakceptowany przez 75% dzieci przyjmujących dotychczas lek w postaci zawartości kapsułek zmieszanej z posiłkiem lub płynem. Również w tej grupie dwoje chorych, którzy nie zaaprobowali nowej formy podania nityzynonu należało do dzieci z najstarszej grupy wiekowej (odpowiednio 12 i 14 lat).

Tabela 30. Ogólna akceptowalność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej (populacja FAS)

Ocena akceptowalności „Czy chciałbyś/czy Twoje dziecko chciałoby przyjąć nityzynon podawany w postaci zawiesiny doustnej ponownie?”	Forma przyjmowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych przed włączeniem do badania, n (%)			
	Kapsułki połykane w całości, N=10	Kapsułki mieszane z posiłkiem, N=2	Inny sposób podania*, N=6	Ogółem, N=18
Tak	8 (80)	2 (100)	4 (66,7)	14 (77,8)

*inny sposób podania oznaczał zmieszanie zawartości kapsułki z płynem.

Inne badania

Z uwagi na zidentyfikowanie niewielkiej liczby badań dotyczących zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej, Wnioskodawca zdecydował o włączeniu do analizy klinicznej również wyników badania oceniającego biorównoważność nityzynonu podawanego w postaci roztworu z nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek.

Badanie Hall i wsp. 2001

Badanie miało na celu ocenę biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci roztworu z nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy zastosowaniem nityzynonu w postaci roztworu lub kapsułek w odniesieniu do pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) oraz okresu półtrwania ($t_{1/2}$).

Efektywność kliniczna nityzynonu w postaci kapsułek twardych vs BSC

Zidentyfikowano jedno badanie o niższej wiarygodności (nierandomizowane), w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego rozumianego w tym przypadku jako zastosowanie samej diety zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu.

Badanie wykazało, że zastosowanie nityzynonu w postaci kapsułek twardych podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z całkowitą redukcją występowania hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozinemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym oraz hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozinemią typu I, przy istotności statystycznej uzyskanych wyników ($p < 0,0001$), a także niezależnie od porównywanych grup.

Nityzynon w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podany po raz pierwszy po 30. dniu życia istotnie statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu do stosowania samej diety ograniczającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny, zmniejszyła ryzyko wystąpienia:

- zgonu ogółem o 78% ($p < 0,001$);
- zgonu przed przeszczepem wątroby o 89% ($p < 0,05$);
- przeszczepu wątroby o 62% ($p < 0,001$).

Podanie nityzynonu w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny po raz pierwszy przed 30. dniem życia istotnie statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu do stosowania samej diety ograniczającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny, zmniejszyło ryzyko wystąpienia:

- zgonu ogółem o 89% ($p < 0,001$);
- zgonu przed przeszczepem wątroby o 88% ($p < 0,05$);
- przeszczepu wątroby o 95% ($p < 0,001$).

Terapia nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (grupa wczesnego i późnego leczenia łącznie) w porównaniu do samej diety zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny (grupa nigdy nieleczonej) związana jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- zgonu ogółem o 89% ($p < 0,05$);
- zgonu przed przeszczepem wątroby o 95% ($p < 0,05$);

- przeszczepu wątroby o 80% ($p < 0,05$).

Nityzynon w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podany po raz pierwszy przed 30. dniem życia istotnie statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu do nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych równocześnie z dietą, ale podanego po raz pierwszy po 30. dniu życia, zmniejszył ryzyko wystąpienia:

- przeszczepu wątroby o 89% ($p < 0,001$).

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podawanym po raz pierwszy przed 30 dniem życia, jak i po 30 dniu życia, a także łącznie dla obu grup a samą dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w odniesieniu do ryzyka wytypowania zgonów po przeszczepie wątroby. Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed, jak i po przeszczepie wątroby dla porównania grupy wczesnego leczenia z grupą późnego leczenia nityzynonem w postaci kapsułek twardych.

Badanie NTBC Study (badanie rejestracyjne; przeprowadzone bez grupy kontrolnej)

Badanie wykazało, iż terapia nityzynonem w formie kapsułek twardych oraz jednocześnie przestrzeganie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I niezależnie od czasu rozpoczęcia leczenia oraz wielkości stosowanej dawki wiąże się z ponad 90% prawdopodobieństwem przeżycia.

Badanie Kienstra 2018 (badanie prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną)

W badaniu porównywano podawanie nityzynonu 1 raz dziennie ($N=13$); w czasie śniadania ($N=6$) lub w czasie kolacji ($N=7$) z grupą, w której nityzynon był podawany 2 razy dziennie ($N=5$). Okres leczenia/obserwacji wynosił 3 dni. Stężenia nityzynonu różniły się znacznie w czasie dnia, szczególnie gdy lek przyjmowano tylko podczas śniadania ($p = 0,026$), jakkolwiek nie stwierdzono znaczących różnic w stężeniach nityzynonu pomiędzy różnymi schematami dawkowania ($p = 0,289$). Chwilowe stężenia nityzynonu były ujemnie skorelowane ze stężeniem bursztyniooocetonu ($p < 0,001$). Bursztynioooceton w ilościach wykrywalnych ilościowo stwierdzono tylko u osób stosujących nityzynon raz na dobę i związane było to z chwilowymi stężeniami nityzynonu $< 44,3 \mu\text{mol/L}$. U pacjentów stosujących nityzynon dwa razy na dobę nie wykazano ilościowo wykrywalnego bursztyniooocetonu. Stężenie bursztyniooocetonu $\geq 0,6 \mu\text{mol/L}$ stwierdzono u $> 50\%$ badanych (7/13 pacjentów) przyjmujących nityzynon raz dziennie - 3 z nich stosowało lek w czasie śniadania a 4 przy wieczornym posiłku.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie Sobi.NTBC-001

W badaniu Sobi.NTBC-001 oceny profilu bezpieczeństwa dokonywano w populacji bezpieczeństwa definiowanej jako wszyscy ochotnicy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy podaniem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (na czczo lub wraz z posiłkiem) a zastosowaniem nityzynonu w formie kapsułek twardych w populacji zdrowych ochotników w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa. Zamieszczona poniżej tabela przedstawia liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu o akronimie Sobi.NTBC-001. Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z klasyfikacją MedDRA Version 15.0.

Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem	Nityzynon, kapsułki twarde, na czczo	Nityzynon zawiesina doustna na czczo vs kapsułki twarde	Nityzynon zawiesina doustna wraz z posiłkiem vs kapsułki twarde
	n/N (%)			RR/Peto OR [95% CI]*; wartość p*	
Poważne zdarzenia niepożądane	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	-	-
Zdarzenia niepożądane ogółem	2/12 (16,67)	2/12 (16,67)	1/12 (8,33)	2,00 [0,29; 14,28]; $p > 0,05$	2,00 [0,29; 14,28]; $p > 0,05$

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem	Nityzynon, kapsułki twarde, na czczo	Nityzynon zawiesina doustna na czczo vs kapsułki twarde	Nityzynon zawiesina doustna wraz z posiłkiem vs kapsułki twarde
	n/N (%)			RR/Peto OR [95% CI]*; wartość p*	
Dyspepsja	0/12 (0)	1/12 (8,33)	0/12 (0)	-	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05
Reakcje w miejscu wkłucia	1/12 (8,33)	0/12 (0)	0/12 (0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	0/12 (0)	0/12 (0)	1/12 (8,33)	0,14 [0,003; 6,82]; p>0,05	0,14 [0,003; 6,82]; p>0,05
Ból mięśniowo-szkieletowy	0/12 (0)	1/12 (8,33)	0/12 (0)	-	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05
Zawroty głowy	0/12 (0)	1/12 (8,33)	0/12 (0)	-	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05
Ból głowy	1/12 (8,33)	0/12 (0)	0/12 (0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05	-
Krwawienie z nosa	0/12 (0)	1/12 (8,33)	0/12 (0)	-	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05
Przekrwienie błony śluzowej nosa	1/12 (8,33)	0/12 (0)	0/12 (0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy Klinicznej.

W badaniu o akronimie Sobi.NTBC-001 nie raportowano zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz innych istotnych zdarzeń niepożądanych, jak również żadne z występujących zdarzeń niepożądanych nie prowadziło do przerwania udziału w próbie klinicznej. W badaniach laboratoryjnych obserwowano niewielkie podniesienie poziomu enzymów wątrobowych [aminotransferazy alaninowej (ALT), fosfatazy zasadowej (ALP) oraz gamma-glutamylotranspeptydazy (γ -GT)], większość wyników mieściła się w zakresie referencyjnym, a raportowane zmiany nie były istotne klinicznie. Nie wykazano wpływu podania nityzynonu na aktywność pozostałych enzymów wątrobowych, w tym bilirubiny. Pomiar ciśnienia krwi, wartości tętna krwi oraz temperatury ciała nie wykazały istotnych klinicznie zmian po podaniu nityzynonu względem wartości sprzed badania. Nie obserwowano również zmian w wynikach badań EKG, jak również zmian w badaniu fizykalnym oraz pomiarze masy ciała po podaniu nityzynonu. Wyniki badań okulistycznych nie wykazały jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanego leku. Wszystkie raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane były przejściowe i ustąpiły bez następstw w okresie obserwacji, za wyjątkiem dyspepsji, która u jednego ochotnika ustąpiła w cztery dni po zakończeniu obserwacji.

Tabela 32. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w badaniu z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia

Punkt końcowy	Nasilenie raportowanych zdarzeń niepożądanych	Wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane, n (%)	Raportowane zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane), n (%)
Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo; N=12	Łagodne	2 (17)	0
Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem; N=12		2 (17)	1 (8)
Nityzynon, kapsułki twarde, na czczo; N=12		1 (8)	0

Badanie Sobi.NTBC-002

W badaniu Sobi.NTBC-002 oceny profilu bezpieczeństwa dokonywano w populacji bezpieczeństwa definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych

W badaniu Sobi.NTBC-002. zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Stopień nasilenia 80% spośród raportowanych zdarzeń niepożądanych został oceniony jako łagodny, nie obserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania oraz zgonów. Tylko jedno zdarzenie niepożądane zakwalifikowano jako działanie niepożądane, czyli związane z zastosowanym leczeniem (regurgitacja - bierne przesunięcie treści pokarmowej z żołądka do przełyku u 8-miesięcznego niemowlęcia).

Tabela 33. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w leczeniu pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I

Punkt końcowy	Pacjenci poniżej 5 lat, n (%), N=6	Pacjenci w wieku 5-18 lat, n (%), N=12	Ogółem n (%), N=18
Poważne zdarzenia niepożądane	0	0	0
Zdarzenia niepożądane ogółem	2 (33,3)	2 (16,7)	4 (22,2)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania	0	0	0
Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym*	3 (100)	1 (50)	4 (80)
Zdarzenia niepożądane o nasileniu umiarkowanym*	0	1 (50)	1 (20)
Zdarzenia niepożądane niezwiązane z zastosowanym leczeniem*	2 (66,7)	2 (100)	4 (80)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane)*	1 (33)	0	1 (20)
Regurgitacja (bierne przesunięcie treści pokarmowej z żołądka do przełyku)	1 (5,56)	0	1 (5,56)
Biegunka	0	1 (5,56)	1 (5,56)
Krwawienie ust	0	1 (5,56)	1 (5,56)
Gorączka	1 (5,56)	0	1 (5,56)
Zapalenie nosogardzieli	1 (5,56)	0	1 (5,56)

* obliczenia wartości % oparte są na liczbie raportowanych działań niepożądanych a nie na liczbie pacjentów.

Inne badania

Efektywność kliniczna nityzynonu w postaci kapsułek twardych vs BSC

W ocenie profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do samej diety analizowano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Wyniki przedstawiono ogółem dla całej populacji biorącej udział w badaniu, dlatego też analiza w zakresie różnicy w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy uwzględnionymi grupami nie jest możliwa.

W trakcie badania odnotowano następujące zdarzenia niepożądane:

- 1 przypadek światłowstrętu oraz krystalizacji rogówki,
- 1 przypadek rozwoju bezobjawowej hipoglikemii ketotycznej w 2 pierwszych latach życia, podczas której nie stwierdzono zaburzeń wzrostu czy rozwoju pacjenta,
- 12 przypadków bezobjawowego wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej ≥ 60 IU/l (średnia: 89 IU/l; zakres: 60-580 IU/l) po co najmniej 3 miesiącach trwania terapii.

Badanie NTBC Study (badanie rejestracyjne; przeprowadzone bez grupy kontrolnej)

Analiza profilu bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie wyników wykazała, że:

- w zakresie rezygnacji z udziału w badaniu
 - ✓ z fazy głównej badania zrezygnowało ogółem 38 pacjentów, z których 22 poddało się przeszczepowi wątroby, natomiast 16 – zmarło; spośród 16 odnotowanych w fazie głównej zgonów 5 wystąpiło po przeszczepie wątroby, a 1 nastąpił po rezygnacji z badania na życzenie rodziców;
 - ✓ w fazie uzupełniającej badania odnotowano ogółem 50 rezygnacji z badania, w tym 31 przeszczepów wątroby oraz 19 zgonów w tym 3 po transplantacji wątroby i 1 po rezygnacji z badania na życzenie rodziców;
 - ✓ wszystkie odnotowane rezygnacje z udziału w badaniu oceniono jako niezwiązane z zastosowaną terapią;
- w zakresie wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych

- ✓ w fazie głównej badania jedynymi spodziewanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem nityzynonem podawanym w postaci kapsułek twardej były zaburzenia widzenia takie, jak: zapalenia spojówek, rogówek, brzegów powiek, ból, światłowstręt czy zmętnienie rogówki, które ogółem wystąpiły u 14 pacjentów; trombocytopenia (3 pacjentów), leukopenia (2 pacjentów), leukopenia z neutropenią (1 pacjent), leukopenia (2 pacjentów), neutropenia (1 pacjent), jak również zaburzenia skóry (6 pacjentów) zostały przez autorów badania zakwalifikowane do grupy działań niepożądanych mogących mieć związek z zastosowaniem nityzynonu w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1); również trombocytopenia definiowana poziomem płytek krwi równym 30×10^9 lub niższym (3 pacjentów) została zakwalifikowana do grupy ciężkich zdarzeń niepożądanych; odnotowano również 3 przypadki drgawek, które zostały zakwalifikowane do grupy ciężkich zdarzeń niepożądanych, jednak w ocenie autorów badania nie były one związane z zastosowanym leczeniem;
- ✓ w fazie uzupełniającej badania podobnie jak w fazie głównej za działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem uznano:
 - zaburzenia widzenia, w tym: zapalenie rogówki (3%), zmętnienie rogówki (2%), światłowstręt (2,4%), zapalenie spojówek (2%), brzegów powiek (<1%), ból oka (2%);
 - zaburzenia skóry: złuszczone zapalenie skóry (1%), świąd (1%), wysypka rumieniowa (<1%), sucha skóra (<1%);
 - zaburzenia związane z płytkami oraz białymi ciałkami krwi: trombocytopenia (2%), leukopenia (1%) i granulocytopenia (1%);
- w zakresie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych
 - ✓ najczęściej raportowanym zarówno w fazie głównej, jak i uzupełniającej badania o akronimie NTBC Study, ciężkim zdarzeniem niepożądanym była niewydolność wątroby; w fazie głównej badania odnotowano 10 przypadków potwierdzonego diagnozą oraz 6 niepotwierdzonego badaniami rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego; doszło również do 7 przeszczepów wątroby; w fazie uzupełniającej badania stwierdzono 11 przypadków złośliwego nowotworu wątroby, 10 przeszczepów wątroby, 8 przypadków nowotworów wątroby oraz 4 przypadki marskości wątroby; pozostałe odnotowane w fazie uzupełniającej badania o akronimie NTBC Study ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w pojedynczych przypadkach.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Orfadin

Ze względu na mechanizm działania, nityzynon zwiększa stężenia tyrozyny u wszystkich pacjentów leczonych nityzynonem. Dlatego częste są związane z podwyższonym stężeniem tyrozyny działania niepożądane dotyczące oka, takie jak zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt i ból oka. Inne częste działania niepożądane obejmują trombocytopenię, leukopenię i granulocytopenię. Złuszczone zapalenie skóry może występować niezbyt często.

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 34. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas terapii nityzynon wg ChPL Orfadin

Układ narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia
	Niezbyt często	leukocytoza
Zaburzenia oka	Często	zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka
	Niezbyt często	zapalenie powiek

Układ narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	złuszczające zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, świąd
Badania diagnostyczne	Bardzo często	podwyższone stężenia tyrozyny

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa opiera się głównie na dzieciach i młodzieży, ponieważ stwierdzono, że leczenie nityzynonem należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu dziedzicznej tyrozynemii typu I (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.

Źródło: ChPL Orfadin [dostęp w dniu 9.03.2018]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000555/human_med_000959.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

Europejska Agencja Leków (EMA)

Poniższe informacje dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa oparte są na zastosowaniu nityzynonu w postaci kapsułek twardej.

Na stronach Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono opracowanie, w którym znajdują się dane dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w terapii potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I u pacjentów stosujących jednocześnie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, które ze względu na uwzględnienie w nim szczegółowych danych zdecydowano się przedstawić w niniejszym rozdziale.

W opracowaniu analiza bezpieczeństwa została oparta o dane pochodzące z:

- badania NTBC Study,
- PSUR z lat 1997-1998,
- PSUR z roku 1999,
- PSUR z lat 2000-2001.

Dodatkowo przedstawiono także dane dotyczące 24 pacjentów, którzy nie zostali włączeni do badania o akronimie NTBC Study. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów włączonych do oceny profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w poszczególnych opracowaniach, jak również podano dane związane z czasem trwania terapii oraz ogólną ekspozycję na lek.

Tabela 35. Dane dotyczące liczby pacjentów włączonych do oceny bezpieczeństwa stosowania nityzynonu równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) w opracowaniu

Parametr	NTBC Study N= 207	Dodatkowa grupa pacjentów N= 24	PSUR 1997- 1998 N= 266	PSUR 1999 N= 282	PSUR 2000-2001 N= 318
Mediana czasu trwania leczenia (dzień)	675	156	497	365	486
Minimalny czas trwania terapii (dzień)	-	1	2	3	6
Maksymalny czas trwania terapii (dzień)	-	707	497	365	486
Średni czas trwania terapii (dzień)	-	194	397	331	440
Ogólna ekspozycja na terapię (pacjentorok)	441	13	289	255	383

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych, które autorzy publikacji określili jako prawdopodobnie związane z terapią nityzynonem. Działania niepożądane określone jako prawdopodobnie związane z terapią nityzynonem występowały jedynie w pojedynczych przypadkach.

Tabela 36. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane określone, jako prawdopodobnie związane z stosowaniem nityzynonu w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1), u których równocześnie stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny

Działania niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	NTBC Study N= 207 n (%)	Dodatkowa grupa pacjentów N= 24 n (%)	PSUR 1997-1998 N= 266 n (%)	PSUR 1999 N= 282 n (%)	PSUR 2000-2001 N= 318 n (%)
Ciało i zaburzenia ogólne					
Anemia	-	-	-	1 (0,4%)	-
Zaburzenia związane z płytkami krwi, krwotokami oraz procesem krzepnięcia					
Trombocytopenia	3 +3* (3%)	-	2 (0,8%)	1 (0,4%)	-
Zaburzenia związane ze skórą i tkanką podskórną					
Złuszczające zapalenie skóry	2 (1,0%)	-	-	1 (0,4%)	-
Świąd	3 (1,4%)	-	-	-	-
Wysypka rumieniowata	-	-	-	1 (0,4%)	-
Zaburzenia związane z białymi krwinkami oraz układem odpornościowym					
Granulocytopenia	2 (1,0%)	-	2 (0,8%)	-	-
Leukocytoza	-	-	-	-	1 (0,3%)
Leukopenia	4 (2,0%)	-	-	1 (0,4%)	-
Zaburzenia widzenia					
Zapalenia powiek	2 (1,0%)	-	-	-	-
Zapalenia spojówek	4 (2,0%)	-	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,3%)
Zmętnienie rogówki	4 (2,0%)	-	4 (1,5%)	3 (1,1%)	-
Ból oka	3 (1,2%)	-	2 (0,8%)	2 (0,7%)	-
Zapalenie rogówki	5 (2,0%)	-	3 (1,1%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)
Światłowstręt	4 (2,0%)	-	1 (0,4%)	1 (0,4%)	-

*Ciężkie działania niepożądane.

Zdarzenia niepożądane określone jako niezwiązane z zastosowaną terapią

Odnotowano 34 zgony niezwiązane z terapią nityzynonem. Przyczyną 19 zgonów była niewydolność wątroby, w przypadku 5 przyczyną było krwawienie z przewodu żołądkowo-jelitowego, encefalopatia bądź nowotwór wątroby. Gorączka lub infekcja była przyczyną 3 zgonów, natomiast niewydolność wielonarządowa dotyczyła 2 zgonów. Przyczyną zgonu 2 pacjentów okazała się niewydolność oddechowa lub ostra porfiria, 1 pacjent zmarł z powodu chłoniaka. Przyczyny 2 zgonów nie są znane.

Przeszczepowi wątroby poddało się łącznie 61 pacjentów; w przypadku 17 chorych przyczyną, która doprowadziła do konieczności przeprowadzenia przeszczepu była niewydolność wątroby, natomiast 13 pacjentów poddało się transplantacji z powodu nowotworu wątroby (zdiagnozowanego). Dobrowolna decyzja była przyczyną wykonania 17 przeszczepów wątroby, 11 pacjentów poddano transplantacji z powodu prognozowanego (niezdiagnozowanego) wystąpienia nowotworu wątroby. W przypadku 3 pacjentów przyczyna przeprowadzenia przeszczepu wątroby nie była znana.

Źródło: EMA Orfadin [dostęp w dniu 9.03.2018]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000555/human_med_000959.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)

Na stronie internetowej Food and Drug Administration (FDA) odnaleziono podsumowanie przeglądu dotyczącego nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej. Przedstawione w nim dane dotyczące bezpieczeństwa podkreślają, że w przeprowadzonym badaniu biorównoważności (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej vs nityzynon w postaci kapsułek) oraz w badaniu oceniającym smak i smakowitość nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej nie obserwowano żadnych istotnych z punktu widzenia bezpieczeństwa stosowania zdarzeń niepożądanych. W szczególności, nie odnotowano żadnych zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych czy przypadków przerwania stosowania leku, jak również żadnych nowych zdarzeń z zakresu bezpieczeństwa podczas stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej.

W przypadku kapsułek dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawione w ulotce informacyjnej FDA dla produktu leczniczego Orfadin pochodzą z badania otwartego (ang. open-label), bez grupy kontrolnej, w którym

wzięło udział 207 pacjentów w wieku od 0 do 21,7 lat (mediana wieku wynosiła 9 miesięcy) ze zdiagnozowaną tyrozyndnią typu I na podstawie obecności bursztynyloacetonu w moczu lub osoczu krwi. Pacjenci przyjmowali Orfadin w początkowej dawce 0,6–1 mg/kg/dzień, która mogła być zwiększona u niektórych osób do dawki 2 mg/kg/dzień. Czas trwania leczenia wynosił od 0,1 do 80 miesięcy (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 22,2 miesiąca). Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania Orfadinu były: trombocytopenia, leukopenia, porfiria, dolegliwości oczne związane z podwyższonym poziomem tyrozyny. Dolegliwości oczne u większości pacjentów miały charakter przemijający i ustępowały po około jednym tygodniu, natomiast w przypadku 6 pacjentów objawy te występowały od 16 do 672 dni. Trombocytopenia wystąpiła u 6 pacjentów, z czego u 4 osób liczba płytek krwi wróciła do normy bez zmiany stosowanej dawki leku, a w przypadku 2 osób liczba płytek wróciła do normy po 2–5 tygodniach od zaprzestania podawania leku.

U żadnego z pacjentów nie występowały infekcje ani krwotoki mogące być konsekwencją leukopenii bądź trombocytopenii. Inne poważne działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów leczonych Orfadinem to: nowotwory wątroby, niewydolność wątroby oraz ataki porfirii. Pacjenci, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu wątroby, ataku porfirii lub niewydolności wątroby wymagają przeprowadzenia przeszczepu wątroby. W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące działania niepożądane, które miały miejsce w trakcie otwartego badania klinicznego bez grupy kontrolnej.

Tabela 37. Najczęściej występujące działania niepożądane w badaniu otwartym bez grupy kontrolnej, N=207

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nowotwór wątroby	8%
	Zaburzenia wątroby	7%
Zaburzenia narządu wzroku	Zapalenie spojówek	2%
	Zmętnienie rogówki	2%
	Zapalenie rogówki	2%
	Światłowstręt	2%
	Zapalenie powiek	2%
	Ból oka	1%
	Zaćma	1%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	3%
	Leukopenia	3%
	Granulocytopenia	3%
	Porfiria	1%
	Krwawienie z nosa	1%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	1%
	Złuszczające zapalenie skóry	1%
	Sucha skóra	1%
	Wysypka grudkowa	1%
	Łysienie	1%

Wśród działań niepożądanych, które w analizowanym badaniu występowały z częstością <1% wymieniono: śmierć, drgawki, guz mózgu, encefalopatię, ból głowy, hiperkinezę, sinicę, bóle brzucha, biegunkę, wysypkę umiejscowioną na błonach śluzowych i wewnętrznych powierzchniach ciała, zapalenie żołądka, zapalenie żołądka i jelit, krwotok z przewodu pokarmowego, stolec smolisty, przebarwienia zębów, zaburzenia funkcji wątroby, podwyższone stężenie enzymów wątrobowych, powiększenie wątroby, odwodnienie, hipoglikemię, wzmożone pragnienie, infekcje, posocznice, zapalenie ucha środkowego, zakażenia, zapalenie oskrzeli, niewydolność oddechową, patologiczne złamania, brak miesiączki, nerwowość i senność.

Stosowanie produktu leczniczego Orfadin może prowadzić do wzrostu stężenia tyrozyny we krwi u pacjentów z tyrozyndnią typu I, którzy podczas takiego leczenia powinni przestrzegać zaleceń diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Stężenie tyrozyny w osoczu krwi powinno być utrzymywane na poziomie nie przekraczającym 500 $\mu\text{mol/l}$. Nieprzestrzeganie zaleceń diety i równoczesne stosowanie Orfadinu może powodować zwiększenie stężenia tyrozyny we krwi (>500 $\mu\text{mol/l}$) i przyczyniać się do występowania: ocznych działań niepożądanych, upośledzenia umysłowego i opóźnienia w rozwoju, bolesnych zmian hiperkeratotycznych na podeszwach stóp i dłoniach. Dodatkowo w czerwcu 2016 roku na stronach FDA opublikowano ostrzeżenie

dotyczące możliwości wystąpienia wysokiego stężenia tyrozyny w osoczu krwi podczas stosowania produktu leczniczego Orfadin (nityzynon, kapsułki).

Źródło: FDA [dostęp w dniu 09.03.2018]

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021232s019lbl.pdf

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/206356Orig1s000SumR.pdf

<https://wayback.archive-it.org/7993/20170406124844/https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm342976.htm>

Dane postmarketingowe

Wnioskodawca przedstawił dane postmarketingowe pochodzące z opracowania wykonanego przez firmę Swedish Orphan International AB. Dokument 2004 010 479 zawiera dane dotyczące występowania działań niepożądanych związanych z zastosowaniem nityzynonu w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I pozyskane przez Swedish Orphan International AB do 31 grudnia 2003 roku. Informacje te zostały zebrane podczas badania klinicznego o akronimie NTBC Study (fazy głównej), a następnie długiego okresu obserwacji, w trakcie którego obserwowano pacjentów przyjmujących nityzynon. Dane te poszerzono o przypadki zdarzeń niepożądanych zgłaszanych spontanicznie przez indywidualnych pacjentów niebiorących udziału w badaniu klinicznym o akronimie NTBC Study (faza główna). Raporty dotyczące profilu bezpieczeństwa nityzynonu dostarczano do Swedish Orphan International AB w równych, półrocznych odstępach czasu. Ciężkie zdarzenia niepożądane takie, jak: rezygnacje z dalszego udziału w badaniu w przewidzianym okresie obserwacji, zgony, przeszczepy, nowotwory czy rezygnacje z badania ogółem w głównej mierze pochodziły z trwającego długiego okresu obserwacji pacjentów (w referencjach nie podano dokładnie o jaki okres czasu chodzi).

Od lutego 1991 roku 566 pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I było poddanych terapii nityzynonem. Do 31 grudnia 2003 roku z 566 osób pozostało 439 pacjentów. W przypadku 44 osób odnotowano zgon, 70 pacjentów poddało się przeszczepowi wątroby, 5 osób zrezygnowało z terapii, natomiast 6 pacjentów utraciono w okresie obserwacji.

Tabela 38. Liczba pacjentów, czas trwania terapii, wiek rozpoczęcia terapii oraz średnia dawka nityzynonu

Liczba pacjentów, N	Średnia (SD)	Zakres
Czas trwania terapii w dniach		
548	1554,74 (1203, 55)	1,00 – 4695,00
Wiek rozpoczęcia terapii		
554	1,72 (3,18)	0,002 – 21,67
Dawka nityzynonu w mg/kg masy ciała (dane po 1994 roku)		
1244	0,94 (0,33)	0,26 – 3,03

Zgony

Jeden pacjent zmarł z powodu zaburzeń funkcjonowania wątroby, takich jak: nowotwór wątrobowo-komórkowy i/lub niewydolność wątroby. Również w pozostałych przypadkach zaburzenia związane z funkcjonowaniem wątroby były głównym czynnikiem zgonu, nawet jeśli przyczyna zgonu została inaczej określona. Średni czas terapii nityzynonem wśród pacjentów, u których stwierdzono zgon (dane określone dla 33 pacjentów) wyniósł 9,6 miesiąca (zakres: 1 dzień – 76,6 miesiąca).

Tabela 39. Przyczyny wystąpienia zgonu – liczba i odsetek pacjentów

Przyczyna zgonu	Liczba i odsetek pacjentów, N= 44
Niewydolność wątroby	24 (54,6%)
Złośliwy nowotwór wątroby	5 (11,4%)
Inna	7 (16,0%)
Infekcja/posocznica	2 (4,5%)
Niewydolność oddechowa	1 (2,3%)
Encefalopatia	1 (2,3%)
Krwawienie z przewodu żołądkowo-jelitowego	1 (2,3%)
Porfiria	1 (2,3%)
Krwotok śródczaszkowy oraz marskość wątroby	1 (2,3%)
Chłoniak złośliwy	1 (2,3%)

Przeszczep wątroby

Średni czas terapii nityzynonem wśród pacjentów, u których wykonano przeszczep wątroby (dane określone dla 68 pacjentów) wyniósł 24,4 miesiące (mediana 14,4 miesiące, zakres: 2 dni – 90,7 miesiące). Średni wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem w tej grupie pacjentów (dane określone dla 69 pacjentów poddanych transplantacji wątroby) wyniósł 38,5 miesiące (zakres: 0,65 miesiąca – 15,9 rok życia).

Tabela 40. Przyczyny przeszczepu wątroby – liczba i odsetek pacjentów

Przyczyna przeszczepu wątroby	Liczba i odsetek pacjentów, N= 70
Złośliwy nowotwór wątroby	17 (24,3%)
Nowotwór wątroby	12 (17,1%)
Inna	24 (34,3%)
Niewydolność wątroby	16 (22,9%)
Marskość wątroby	1 (1,4%)

Nowotwór wątrobowo-komórkowy

Spośród 566 pacjentów u 24 stwierdzono nowotwór wątrobowo-komórkowy. U 1 pacjenta nowotwór ten zdiagnozowano przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem i przeszedł przeszczep wątroby 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii lekiem. W większości przypadków, u których zdiagnozowano nowotwór wątrobowo-komórkowy terapię nityzynonem rozpoczęto po ukończeniu 12. miesiąca życia. Średni wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem w grupie pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór wątrobowo-komórkowy wyniósł 73,4 miesiące (zakres: 1 miesiąc – 18,0 rok życia). Średni czas trwania terapii w tej grupie pacjentów wyniósł 27,7 miesiące (zakres: 0,5 miesiąca – 114,9 miesiące).

Dane przedstawione poniżej dotyczą populacji pacjentów, u których rozwinął się nowotwór wątrobowo-komórkowy, i u których terapię rozpoczęto w późniejszym wieku w porównaniu do całej populacji pacjentów uczestniczącej w badaniu postmarketingowym. W przypadku 69% pacjentów, u których nie zdiagnozowano nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz 11% osób, u których stwierdzono nowotwór terapię nityzynonem rozpoczęto poniżej 12. miesiąca życia. Pacjenci, u których rozpoczęto terapię nityzynonem po ukończeniu 12. miesiąca życia mają istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego ($p < 0,00001$; w teście Fisher'a). Ryzyko względne (RR) rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego wyniosło 13,52 (95% CI: 4,07; 44,89) jeśli terapia rozpoczęła się po ukończeniu 12. miesiąca życia. Nie stwierdzono różnicy w czasie trwania terapii oraz dawce nityzynonu pomiędzy pacjentami, u których doszło, bądź nie doszło do rozwoju nowotworu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż niewydolność wątroby, nowotwory czy przeszczep wątroby

Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano w przypadku 142 pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u więcej niż 1 pacjenta to: drgawki spowodowane gorączką (n=2), hipoglikemią (n=1), o podłożu idiopatycznym (n=2), niesklasyfikowane (n=1); anemia; zgony z nieznanego przyczyny; marskość wątroby; niewydolność wątroby; nowotwór wątroby; złośliwy nowotwór wątroby; chłoniak złośliwy; krwawienie z przewodu żołądkowo-jelitowego; posocznica; infekcje; trombocytopenia; porfiria; profilaktyczny przeszczep wątroby.

Inne zdarzenia niepożądane niezaliczone do grupy ciężkich zdarzeń niepożądanych

Stwierdzono 83 przypadki zaburzeń widzenia. Najczęściej zgłaszano: zapalenie powiek, zmętnienie rogówki, złogi w rogówce, owrzodzenie rogówki, keratopatia lub zapalenie rogówki, zapalenie spojówek, ból oka lub światłowstręt. Zaburzenia widzenia były przemijające, ale nawracały u niektórych pacjentów. Stwierdzono, iż te działania niepożądane są związane z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Pacjenci, u których stwierdzono poziom tyrozyny w osoczu $>800 \mu\text{mol/l}$ w jednym lub dwóch pomiarach mieli zwiększone ryzyko rozwoju symptomów ocznych. W przypadku 17 pacjentów stwierdzono zaburzenia hematologiczne: granulocytopenie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytozę. Zarówno oczne, jak i hematologiczne działania niepożądane prawdopodobnie były związane z terapią nityzynonem. Żaden pacjent nie zakończył terapii nityzynonem z powodu wystąpienia hematologicznych lub związanych z zaburzeniami widzenia zdarzeń niepożądanych.

Raport Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

Na stronach Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb odnaleziono przegląd zdarzeń niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon). Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych zgłoszono do Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb 13 razy, a były to zdarzenia takie jak: zapalenie rogówki (5 przypadków), opóźnienie rozwoju (2 przypadki), uszkodzenie wątroby (1 przypadek), próchnica zębów (1 przypadek), podwyższony poziom aminokwasów (8 przypadków), obniżony poziom aminokwasów (1 przypadek), zaburzenia wzrostu (1 przypadek), rak wątrobowokomórkowy (2 przypadki),

osłabione zdolności psychomotoryczne (1 przypadek), mioklonie (1 przypadek), upośledzenie umysłowe (5 przypadków), egzema (1 przypadek), przeszczep wątroby (4 przypadki).

Źródło: <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?drug=ORFADIN%20%28NITISINON%29&formGroup=Capsule%2C%20Drank&atc=A16AX04> [dostęp w dniu 13.03.2018]

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych (URPL)

Na stronie URPL nie odnaleziono informacji na temat działań niepożądanych związanych z podaniem produktu Orfadin (nityzynon) w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I.

4.3. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono żadnego randomizowanego lub nierandomizowanego badania klinicznego pozwalającego na porównanie nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny z nityzynonem stosowanym w formie kapsułek twardych wraz z dietą eliminacyjną. Nie odnaleziono również jakichkolwiek badań oceniających efektywność kliniczną nityzynonu w formie zawiesiny doustnej. Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego Sobi.NTBC-001 dotyczącego oceny biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej oraz nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych przeprowadzonego w populacji zdrowych ochotników oraz jednego badania o niższej wiarygodności (otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej o akronimie Sobi.NTBC-002), w którym pacjenci pediatryczni z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I oceniali smak, akceptowalność i smakowitość (ang. palatability) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej.

Skuteczność kliniczna

Badanie Sobi.NTBC-001 – wyniki badania wykazały biorównoważność nityzynonu podawanego w formie zawiesiny doustnej i kapsułek twardych podawanych na czczo. Przyjmowanie nityzynonu w formie zawiesiny doustnej wraz z posiłkiem nie wpływa na biodostępność leku, ale zwalnia tempo jego wchłaniania.

Biorównoważność nityzynonu podawanego w postaci roztworu i kapsułek wykazano w nierandomizowanym badaniu klinicznym Hall i wsp. 2001.

Badanie Sobi.NTBC-002 – wyniki badania wykazały, że płynna postać nityzynonu była dobrze lub bardzo dobrze akceptowana przez dzieci w wieku od 1 miesiąca do 5 lat (na podstawie opinii rodziców) oraz oceniana jako neutralna, dobra lub bardzo dobra w starszej grupie wiekowej (5-18 lat). Większość chorych oceniła, że chce nadal przyjmować preparat w postaci zawiesiny doustnej (za dzieci w wieku do 5 lat decyzję podejmowali rodzice). Nieliczni pacjenci którzy preferowali formę kapsułek należeli do starszej grupy wiekowej (12-15 lat).

Badanie NTBC Study – w badaniu NTBC Study (badanie rejestracyjne; przeprowadzone bez grupy kontrolnej) zarówno w fazie głównej jak i uzupełniającej wykazano, iż terapia nityzynonem w formie kapsułek twardych oraz jednoczesne przestrzeganie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I niezależnie od czasu rozpoczęcia leczenia oraz wielkości stosowanej dawki wiąże się z ponad 90% prawdopodobieństwem przeżycia.

Bezpieczeństwo

Badanie Sobi.NTBC-001 wykazało, że przyjęcie jednokrotnej dawki nityzynonu w dawce dobowej wynoszącej 30 mg, zarówno w postaci zawiesiny doustnej jak i kapsułek twardych jest dobrze tolerowane przez zdrowych ochotników. Wszystkie raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane charakteryzowało łagodne nasilenie, nie wystąpiły też zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania. Nie wykazano również istotnych klinicznie zmian w wynikach badań laboratoryjnych i wynikach EKG. Liczba pacjentów raportująca zdarzenia niepożądane w grupie przyjmującej lek w postaci płynnej i stałej nie różniła się istotnie statystycznie.

Wyniki badania Sobi.NTBC-002 wskazują, że nityzynon w postaci zawiesiny doustnej jest bezpieczną, dobrze akceptowaną i dobrze tolerowaną przez pacjentów pediatrycznych formą podania leku. Truskawkowy smak zawiesiny został stworzony specjalnie z uwagi na preferencje smakowe najmłodszych dzieci.

Zarówno w badaniu NTBC Study, jak i okresowych raportach bezpieczeństwa (PSUR) odnotowano niewielką liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych, jednak nie były one związane z analizowanym schematem leczenia dziedzicznej tyrozynemii typu I.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, przeprowadzona na podstawie okresowych raportów PSUR z lat 1997-1998, 1999 i 2000-2001, informacji odnalezionych na stronach FDA i Netherland Pharmacovile Centre Lareb oraz wyników badania postmarketingowego wykazała, iż raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z zastosowaną terapią były: anemia, trombocytopenia, złuszczone zapalenie skóry,

granulocytopenia, leukocytoza, leukopenia, oczne działania niepożądane (zapalenie brzegów powiek, spojówek, rogówki, ból oka, zmętnienie rogówki oraz światłowstręt). Ciężkie zdarzenia niepożądane, które raportowano w publikacjach włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa to: niewydolność wątroby, marskość wątroby, porfiria, nowotwór złośliwy mózgu, nowotwór wątroby, złośliwy nowotwór wątroby z przerzutami, chłoniak złośliwy, leukopenia, trombocytopenia, zaburzenia funkcjonowania siatkówki oka, zmętnienie rogówki, zapalenie ucha, posocznica, przeszczepy wątroby wykonane profilaktycznie oraz z nieokreślonych przyczyn. Wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wymienione zarówno w okresowych raportach PSUR jak i w badaniu postmarketingowym zostały zaliczone do grupy niezwiązanej z zastosowaniem terapii opartej na nityzynonie oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny wykazano, iż najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów były zaburzenia funkcji wątroby, natomiast przeszczepów wątroby najczęściej dokonywano profilaktycznie ze względu na wysokie ryzyko rozwoju niewydolności, bądź nowotworu wątroby.

Ponadto patrz ograniczenia AW przedstawione w rozdziale 4.1.3.1. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” oraz 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) stosowania finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin®, zawiesina doustna 4 mg/ml (nityzynon), opakowanie 90 ml, w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” w warunkach polskich.”

„Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie nityzynonu w postaci zawiesiny w ramach ww. programu lekowego, zastępując tym samym częściowo istniejącą praktykę kliniczną polegającą na stosowaniu nityzynonu wyłącznie w kapsułkach w ramach programu lekowego B.76.”

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji Orfadin (nityzynon) w postaci zawiesiny doustnej razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w ramach programu lekowego: „Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2” jest stosowanie produktu leczniczego Orfadin (nityzynon) w postaci kapsułek razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w ramach programu lekowego: „Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (płatnika za świadczenia medyczne; perspektywy rozszerzonej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo Wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

Horyzont czasowy

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

Model

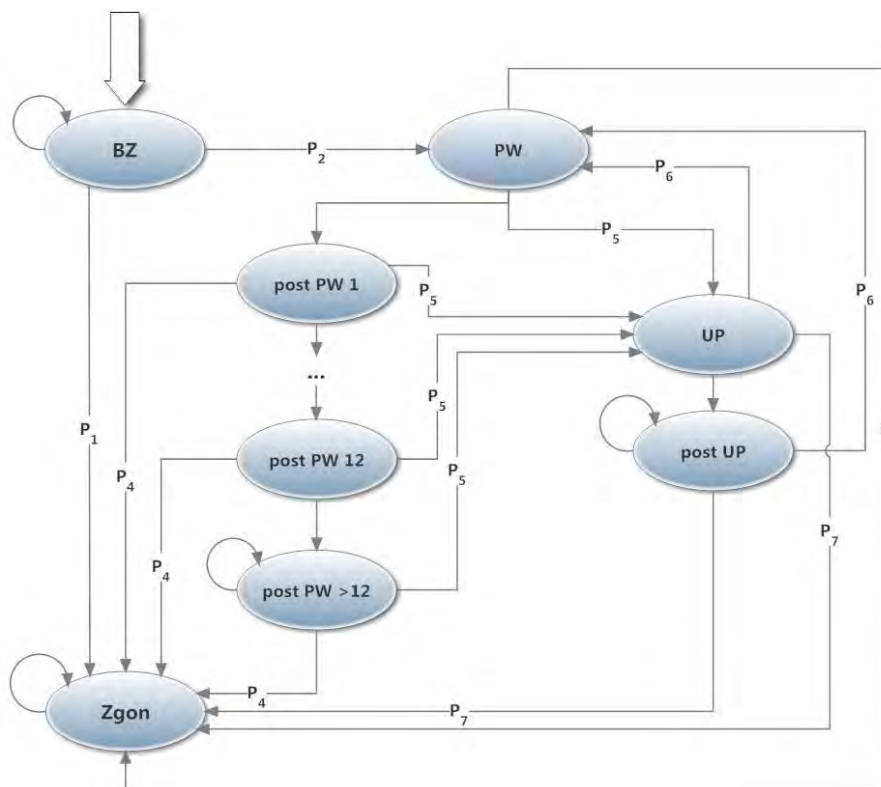
Wnioskodawca dostarczył model Markowa przygotowany w programie MS Excel, dotyczący leczenia chorych cierpiących na dziedziczną tyrozynemii typu I. w ramach uzgodnionego programu lekowego. W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący jeden miesiąc. Skorzystano z modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej dla produktu Orfadin w postaci kapsułek (Zlecenie 105/2015 BIP AOTMiT).

W modelu uwzględniono parametry kliniczne wpływające na czas terapii oraz koszty stosowanych terapii w ramach uzgodnionego programu lekowego. Ocenę sumarycznych kosztów stosowania porównywanych technologii w przyjętym horyzoncie czasowym przeprowadzono w odniesieniu do jednego modelowego pacjenta. Ze względu na równorzędną skuteczność porównywanych preparatów w ramach oszacowań przyjęto te same dane kliniczne i koszty dla obu leków.

Pacjent w każdej z analizowanych grup wprowadzany jest do modelu Markowa poprzez stan „BZ” (pacjenci z HT-1 bez uwzględnionych zdarzeń). W kolejnych cyklach osoba może zmienić stan na stan kliniczny związany z przeszczepem wątroby („PW”), pozostać w obecnym lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”. Ze stanu

związanego z przeszczepem wątroby pacjent może przejść do serii dwunastu stanów tunelowych związanych z przeżyciem kolejnego cyklu od przeszczepu wątroby („post PW 1, ..., 12”), przejść do stanu związanego z utratą przeszczepu („UP”) bądź stanu absorpcyjnego („Zgon”). Z ostatniego z serii stanów tunelowych („post PW 12”) pacjent może przejść do stanu skupiającego pacjentów w kolejnych cyklach po przeszczepie („post PW >12”), pozostać w stanie obecnym, przejść do stanu związanego z utratą przeszczepu („UP”), bądź do stanu absorpcyjnego („Zgon”). Ze stanu związanego z utratą przeszczepu („UP”) pacjent może przejść do kolejnego stanu określającego pacjentów z utratą przeszczepu w wywiadzie („post UP”), do stanu określającego przeszczep, bądź do stanu absorpcyjnego („Zgon”).

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Schemat modelu Wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Charakterystyka pacjentów

Podstawowe dane określające pacjentów (strukturę płciową, średni wiek rozpoznania choroby) wyznaczono na podstawie badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem pacjentów z HT-1 leczonych nityzynonem w Polsce.

Na podstawie ww. badania kwestionariuszowego oraz danych dostarczonych od Wnioskodawcy autorzy analizy oszacowali i uwzględnili w modelu wzrost wagi ciała pacjenta zależny od wieku. Ustalono także, że waga ciała pacjenta z analizowanej populacji będzie wzrastała do momentu osiągnięcia średniej wagi ciała osoby z populacji generalnej Polski

Ocena wyników zdrowotnych

Podstawowe wartości dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania porównywanych interwencji nityzynonu zaimplementowane do modelu to:

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

Przeżycie wolne od zdarzeń

Przeżycie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu lub zgonu, jeżeli przeszczep wystąpił wcześniej, określono na podstawie prac odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (Larochelle 2012, Raimann 2012 oraz Masurel-Paulet 2008). Ocenę rozpatrywanego punktu końcowego badań klinicznych przeprowadzono na podstawie dopasowania modeli parametrycznych do indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań.

W oparciu o badanie Larochelle 2012 określono przeżycie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów stosujących nityzynon. Najlepiej dostosowanym modelem przeżycia do wyników badania, według kryterium BIC (ang. Bayesian information criterion), okazał się model uwzględniający funkcję przeżycia opartą na rozkładzie log-normalnym.

Przy ocenie przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby, na podstawie Larochelle 2012, uwzględniono pacjentów rozpoczynających stosowanie nityzynonu przed manifestacją kliniczną HT-1 (24 pacjentów rozpoczynających leczenie przed ukończeniem 1 miesiąca życia) oraz pacjentów rozpoczynających stosowanie nityzynonu w późnym okresie od rozpoznania (z reguły po manifestacji klinicznej HT-1; 26 pacjentów rozpoczynających leczenie po ukończeniu 1 miesiąca życia).

W celu określenia prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń (konieczności przeprowadzenia przeszczepu i zgonu przed przeszczepem wątroby) wartość prawdopodobieństwa wystąpienia ww. złożonego punktu końcowego modyfikowano z uwzględnieniem stałego w horyzoncie czasowym odsetka wystąpienia każdego z analizowanych zdarzeń.

Częstość hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji wynikająca z zastosowania nityzynonu

Wnioskodawca uwzględnił dodatkowe, nieplanowe hospitalizacje pacjentów z dziedziczną tyrozyndemią typu I (częstotliwość występowania kryzysu neurologicznego i hospitalizacji związanych z pogorszeniem stanu) na podstawie badania Larochelle 2012. Parametr ten zaimplementowano w postaci miesięcznych współczynników zapadalności.

Ryzyko występowania działań niepożądanych zastosowania terapii nityzynonem

Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych określono na podstawie badania kwestionariuszowego, w którym ekspert wskazał zakres występowania działań niepożądanych przedstawionych w ChPL Orfadin wśród pacjentów leczonych na dziedziczną tyrozyndemię typu I w Polsce w 2013 roku. Parametr ten zaimplementowano do modelu w postaci rocznych współczynników zapadalności.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Pełny opis danych wejściowych dot. skuteczności klinicznej znajduje się w rozdziale 3.6.1. „Przeżycie pacjenta z analizowanej populacji wynikające z zastosowania nityzynonu” AE Wnioskodawcy.

Tabela 41. Wybrane dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy

Parametr		Wartość		Źródło
Populacja				
Regresja liniowa wagi ciała od wieku	Wyraz wolny	2,80		Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego pozwalającego uzyskać informacje na temat wszystkich pacjentów z HT-1 obecnie żyjących w Polsce: informacje z 2017 roku dotyczące 14 pacjentów; struktura płci na podstawie informacji o 13 pacjentach
	Wiek	3,34		
Średni wiek pacjenta przy rozpoznaniu HT-1 [r.ż.]		0,95		
Średni okres od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia nityzynonem [lata]		0,0123		
Struktura płci - kobiety:		61,5%		
Średnia waga ciała dorosłego pacjenta w Polsce		72,51 kg		
Średnia dawka nityzynonu [mg/kg m.c./d]		0,9914		
Przeżycie wolne od zdarzeń				
Udział poszczególnych zdarzeń klinicznych w grupie NTBC		Zgon	0,0%	Larochelle 2012
		Przeszczep	71,4%	
		Przeszczep powikłany zgonem	28,6%	
Częstość występowania kryzysów neurologicznych hospitalizacji pacjentów				
Miesięczny Poisson rate wystąpienia kryzysu neurologicznego (95% CI)		0,0000 (0,0000; 0,0006)		Larochelle 2012, Uwzględniono relacje pomiędzy rozkładem chi-kwadrat a rozkładem Poisson'a
Miesięczny Poisson rate wystąpienia innych hospitalizacji (95% CI)				

Parametr	Wartość		Źródło
Ryzyko występowania działań niepożądanych			
Ryzyko wystąpienia wskazanych działań niepożądanych wśród pacjentów z analizowanej populacji	Trombocytopenia	7,7%	Opinia ekspercka, wyniki badania kwestionariuszowego
	Granulocytopenia	7,7%	
	Zapalenie spojówek	23,1%	
	Zapalenie rogówki	15,4%	
	Światłowstręt	15,4%	
	Ból oka	7,7%	

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- Koszt terapii nityzynonem (Orfadin)
- Koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji – świadczenia planowe i nieplanowe
- Koszt diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny
- Koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i koszt opieki nad pacjentem po przeprowadzonym przeszczepie wątroby
- Koszt leczenia działań niepożądanych zastosowania nityzynonu

Szczegółowe zestawienie kosztów zaimplementowanych do modelu zamieszczono na str. 45-58 AE Wnioskodawcy.

Tabela 42. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – koszty

Parametr	Wartość		Źródło
Koszty leków			
1 mg nityzynonu w postaci zawiesiny			Dane Wnioskodawcy
1 mg nityzynonu w postaci kapsulek			
Koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji – świadczenia planowe i nieplanowe			
Częstotliwość miesięczna odbywania planowanych pobytów w szpitalu przez pacjentów z analizowanej populacji	poniżej 1 roku życia	1,0000	Opinia ekspercka, wyniki badania kwestionariuszowego
	powyżej 1 roku życia	0,2857	
Odsetek zastępowanych pobytów K28 przez świadczenia programu lekowego (porady ambulatoryjne)	20%		
Koszt kwalifikacji do programu lekowego [PLN]	338,00		Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28.08.2017 r.; Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 74/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22.08.2017 r. (koszt świadczenia 5.08.07.0000007)
Liczba dni planowanego pobytu rozliczanego w ramach świadczenia 5.51.01.0010028 (K28. Wrodzone wady metaboliczne)	3,0000		Opinia ekspercka, wyniki badania kwestionariuszowego
Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym [PLN]	4 542,72		Zarządzenia 74/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 sierpnia 2017 r.
Koszt hospitalizacji nieplanowanej z perspektywy płatnika publicznego [PLN]	Kryzys neurologiczny	5 473,00	Opinia ekspercka, wyniki badania kwestionariuszowego. Założono, że inne hospitalizacje nieplanowe związane z HT-1 będą rozliczane grupą taką samą jak wskazane przez eksperta hospitalizacje planowe.
	Inne zdarzenia związane z HT-1	4 651,00	
Koszt diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny p. NFZ / p. Świadczeniobiorcy [PLN]			
Miesięczny koszt stosowania środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego	1 552,87 / 7,13		Opinia ekspercka, wyniki badania kwestionariuszowego
Koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i koszt opieki nad pacjentem po przeprowadzonym przeszczepie wątroby p. NFZ / p. Świadczeniobiorcy [PLN]			
Koszt przeprowadzenie przeszczepu wątroby u pacjenta < 18 r.ż.	244 935,48		Koszt świadczenia „Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby” (5.52.01.0001155); Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 61/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r.; Poltransplant. Biuletyn Informacyjny 2014. Nr 1(22), maj 2014
Koszt przeprowadzenie przeszczepu wątroby u pacjenta dorosłego	209 618,70		

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt utraty przeszczepu niepowikłanego zgonem (w miesiącu w którym wystąpiła utrata); bez leczenia immunosupresyjnego	20 787,81 / 0,00	Opinia ekspercka, wyniki badania kwestionariuszowego; dane JGP NFZ
Miesięczny koszt opieki wśród pacjentów po utracie przeszczepu (w kolejnych miesiącach od utraty); bez leczenia immunosupresyjnego	16,50 / 0,00	
Miesięczny koszt opieki nad pacjentem po przeszczepie w pierwszym roku od przeszczepu; bez leczenia immunosupresyjnego	16,50 / 0,00	
Miesięczny koszt opieki nad pacjentem po przeszczepie w kolejnych latach od przeszczepu; bez leczenia immunosupresyjnego	11,00 / 0,00	
Miesięczny koszt leczenia immunosupresyjnego w przeliczeniu na kg masy ciała pacjenta	33,44 / 3,36	
Koszty leczenia działań niepożądanych p. NFZ / p. Wspólna [PLN]		
Trombocytopenia	0,00 / 0,00	Opinia ekspercka, wyniki badania kwestionariuszowego
Granulocytopenia	0,00 / 0,00	
Zapalenie spojówek	0,00 / 23,72	
Zapalenie rogówki	0,00 / 23,72	
Światłowstręt	0,00 / 23,72	
Ból oka	0,00 / 0,00	

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa, m.in. dokonano wyszukiwania baz danych: Cochrane Library, Embase, Medline. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono źródeł danych na temat jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu I.

Mając na uwadze brak informacji na temat ocen jakości życia wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu I w opracowaniu jakości życia wśród pacjentów z HT-1: nityzynon + dieta w modelu zastosowano nieopublikowane dane dotyczące jakości życia pacjentów poddanych terapii nityzynonem wykorzystane w modelu szwedzkim.

Wnioskodawca uwzględnił odrębne wyniki jakości życia pacjentów przed przeszczepem wątroby oraz po przeszczepie wątroby (w pierwszym roku od przeszczepu i w kolejnych latach od przeszczepu). Jakość życia po utracie przeszczepu przyjęto na poziomie pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu I leczonych wyłącznie dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

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

Tabela 43. Wartości użyteczności wykorzystane do określenia ilorazu kosztu i efektu

Stan zdrowia	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej (95% CI)	Źródło
Jakości życia wśród pacjentów z HT-1: nityzynon + dieta	0,96 (0,862-0,999)	IMS – Model szwedzki (nieopublikowane dane).
W pierwszym roku od przeszczepu	0,615 (0,574-0,656)	Longworth 2003
W kolejnych latach od przeszczepu	0,750 (0,710-0,788)	Mohammad 2012
Waga jakości życia wśród pacjentów po utracie przeszczepu	0,360 (0,307-0,415)	Ze względu na brak innych danych uwzględniono taką samą użyteczność jak wśród pacjentów na samej diecie

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy. Analiza minimalizacji kosztów bez uwzględnienia RSS

Parametr	Orfadin, zawiesina p. NFZ / p. Wspólna [PLN]	Orfadin, kapsułki p. NFZ / p. Wspólna [PLN]
Koszt leku Orfadin		
Koszt środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego	107 845,30 / 108 340,57	107 845,30 / 108 340,57
Koszt monitorowania HT-1 oraz hospitalizacji związanych z chorobą	93 289,64	93 289,64
Koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i konsekwencji z nim związanych	20 536,02 / 20 685,34	20 536,02 / 20 685,34
Koszt leczenia działań niepożądanych	0,00 / 81,87	0,00 / 81,87
Koszt całkowity		
Różnica w koszcie całkowitym	0,00	

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy, w scenariuszu bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, stosowanie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej prowadzi do takich samych kosztów, zarówno z perspektywy NFZ, jak i Wspólnej, co stosowanie nityzynonu w postaci kapsułek (różnica w koszcie całkowitym wynosi 0,00 PLN).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy koszty całkowite terapii nityzynonem w postaci zawiesiny doustnej, jak i w postaci kapsułek, wyniosły [redacted] PLN z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN z perspektywy wspólnej. Koszt leku Orfadin (nityzynon), z obu perspektyw, zarówno dla postaci zawiesiny doustnej jak i kapsułek wyniósł [redacted] PLN w scenariuszu bez uwzględnienia RSS.

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy. Analiza ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia RSS

Parametr	Orfadin, zawiesina p. NFZ / p. Wspólna	Orfadin, kapsułki p. NFZ / p. Wspólna
Koszt leku Orfadin [PLN]		
Koszt całkowity [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]	0,00	
LY	5,98	5,98
QALY	5,51	5,51
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00	
CER [LY/PLN]		
CUR [QALY/PLN]		

Oszacowane wartości LY oraz QALY były jednakowe dla porównywanych postaci leku, tym samym oszacowany współczynnik CER oraz CUR był jednakowy zarówno dla perspektywy NFZ oraz wspólnej w scenariuszu bez uwzględnienia RSS.

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy. Analiza minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS

Parametr	Orfadin, zawiesina p. NFZ / p. Wspólna [PLN]	Orfadin, kapsułki p. NFZ / p. Wspólna [PLN]
Koszt leku Orfadin		
Koszt środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego	107 845,30 / 108 340,57	107 845,30 / 108 340,57
Koszt monitorowania HT-1 oraz hospitalizacji związanych z chorobą	93 289,64	93 289,64
Koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i konsekwencji z nim związanych	20 536,02 / 20 685,34	20 536,02 / 20 685,34
Koszt leczenia działań niepożądanych	0,00 / 81,87	0,00 / 81,87
Koszt całkowity		
Różnica w koszcie całkowitym	0,00	

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy, w scenariuszu z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, stosowanie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej prowadzi do takich samych kosztów,

zarówno z perspektywy NFZ, jak i Wspólnej, co stosowanie nityzynonu w postaci kapsułek (różnica w koszcie całkowitym wynosi 0,00 PLN).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy koszty całkowite terapii nityzynonem w postaci zawiesiny doustnej, jak i w postaci kapsułek, wyniosły [redacted] PLN z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN z perspektywy wspólnej. Koszt leku Orfadin (nityzynon), z obu perspektyw, zarówno dla postaci zawiesiny doustnej, jak i kapsułek, wyniósł [redacted] PLN w scenariuszu z uwzględnieniem RSS.

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy. Analiza ilorazu kosztu i efektu z uwzględnieniem RSS

Parametr	Orfadin, zawiesina p. NFZ / p. Wspólna	Orfadin, kapsułki p. NFZ / p. Wspólna
Koszt leku Orfadin [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	0,00	
LY	5,98	5,98
QALY	5,51	5,51
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00	
CER [LY/PLN]	[redacted]	[redacted]
CUR [QALY/PLN]	[redacted]	[redacted]

Oszacowane wartości LY oraz QALY były jednakowe dla porównywanych postaci leku, tym samym oszacowany współczynnik CER oraz CUR był jednakowy zarówno dla perspektywy NFZ oraz wspólnej w scenariuszu z uwzględnieniem RSS.

Komentarz analityka

Niższy koszt leku Orfadin w wariancie z uwzględnieniem mechanizmu RSS, i w konsekwencji niższy koszt całkowity, wynika z zastosowania w scenariuszu uwzględniającym instrument podziału ryzyka kosztu nityzynonu oszacowanego na podstawie BIA Wnioskodawcy, w której koszt 1 mg nityzynonu obliczono na podstawie średniego rocznego kosztu za 1 mg nityzynonu z trzech lat horyzontu BIA. Koszt roczny za 1 mg nityzynonu w BIA Wnioskodawcy obliczono na podstawie ilorazu całkowitej kwoty refundacji nityzynonu (dla której zastosowano proponowany RSS) i całkowitej liczby refundowanych miligramów nityzynonu.

Zatem koszty terapii nityzynonem, zgodne z wnioskiem refundacyjnym, zostały przedstawione w scenariuszu bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie wykonał analizy progowej ze względu na jednakowy koszt terapii nityzynonem w postaci zawiesiny oraz nityzynonem w postaci kapsułek. Progowa cena zbytu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej równa jest cenie zbytu netto produktu Orfadin w postaci zawiesiny doustnej.

W związku z brakiem przedstawienia przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej nad nityzynonem w postaci kapsułek w leczeniu tyrozydemii typu I (HT-1) w zakresie efektywności klinicznej, w populacji docelowej, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości Wnioskodawca testował wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów (95% CI lub zakres minimum - maksimum). Przeprowadzono oszacowania dla 98 scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości. Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz odpowiadające im wyniki, które różnią się od analizy podstawowej Wnioskodawcy, zostały przedstawione w tabelach poniżej. Realizacja pozostałych scenariuszy nie spowodowała zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

Tabela 48. Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości. Informacje dotyczące kosztu stosowania wnioskowanej technologii oraz komparatora

Nr	Parametr		Średnia	95% LCI	95% UCI	Źródło
42	Kształt rynku sprzedaży nityzynon w kaps. - wariant uwzględniony	Orfadin 5 mg, 60 kaps.	8,8%	8,5%	9,2%	Na podstawie danych sprzedażowych za okres I-IX.2017 z Komunikatów NFZ
43		Orfadin 10 mg, 60 kaps.	91,2%	91,5%	90,8%	

Tabela 49. Wybrane wyniki jednokierunkowej analiza wrażliwości. Wyniki w wariancie bez uwzględnienia RSS

Parametr	QALY			Koszt całkowity [PLN]						CUR, iloraz kosztów-użyteczności [PLN/QALY]	
				p. NFZ			p. Wspólna			Zawiesina	Kapsułki
	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	p. NFZ / p. Wspólna	p. NFZ / p. Wspólna
nr 42: dolna granica	5,51	5,51	0,00								
nr 42: górna granica	5,51	5,51	0,00								
nr 43: dolna granica	5,51	5,51	0,00								
nr 43: górna granica	5,51	5,51	0,00								

Wszystkie parametry modelowania testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości Wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli nr 16, wyniki natomiast w tabeli 18 analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, w tym analizy wartości skrajnych wykazano wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Przeprowadzono oszacowania 141 scenariuszy wielokierunkowej lub testującej alternatywne źródła danych analizy wrażliwości. Nie zaobserwowano zmian wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania stosowania produktu leczniczego Orfadin stosowanego w postaci zawiesiny doustnej ze stosowaniem nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek.

Wszystkie scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli nr 15, wyniki natomiast w tabeli 19 analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Orfadin (nityzynon) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo Wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (tj. płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Nie odnaleziono dowodów pochodzących z randomizowanych badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w porównaniu z nityzynonem w postaci kapsułek twardych w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). W AKL Wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania Sobi.NTBC-001, w którym przeprowadzona analiza wykazała biorównoważność nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy równy 6,77 lat. Horyzont analizy określono na poziomie średniego okresu obserwacji badań klinicznych których wyniki uwzględniono w ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono źródeł danych na temat jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W opracowaniu jakości życia wśród pacjentów z HT-1: nityzynon + dieta w modelu zastosowano nieopublikowane dane dotyczące jakości życia pacjentów poddanych terapii nityzynonem wykorzystane w modelu szwedzkim. W analizie ilorazu kosztu i efektu, efekt był taki sam dla rozpatrywanych terapii. Dlatego uzasadnienie wyboru zestawu użyteczności nie miało wpływu na wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim ograniczenia związane z wiarygodnością źródeł informacji na temat jakości życia pacjenta poddanego terapii nityzynonem.”
- „W ramach przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono doniesień naukowych na temat jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I po przeszczepie oraz po utracie przeszczepu wątroby spowodowanego dziedziczną tyrozynemią typu I. W opracowaniu uwzględniono źródła informacji najlepiej odzwierciedlające moment przeprowadzenia przeszczepu wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I oraz zależność jakości życia od czasu jaki upłynął od przeszczepu (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.4. i arkuszu "Przegląd QoL" w dołączonym do niniejszej analizy modelu decyzyjnym).”
- „Na uwagę zasługuje, iż do grona ograniczeń niniejszego opracowania nie zaliczono niskiej liczby respondentów badania kwestionariuszowego (informacje uzyskano od jednego eksperta w zakresie charakterystyki i sposobu leczenia pacjentów z HT-1 w Polsce oraz jednego eksperta w zakresie oceny kosztu leczenia pacjentów po przeszczepie). W opracowaniu uwzględniono opinie ekspertów klinicznych mających bezpośredni kontakt ze wszystkimi pacjentami z analizowanej populacji w Polsce.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin (nityzynon), zawiesina doustna 4 mg/ml w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” w warunkach polskich. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz dodatkowo analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

Ocena wyboru techniki analitycznej

Zgodnie z aktualnymi Wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić:

- „W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie” oraz
- „jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”.

Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania Sobi.NTBC-001, przedstawionymi w analizie klinicznej, w którym wykazano biorównoważność między ocenianą interwencją, a komparatorem - Orfadin (nityzynon) w postaci kapsułek. Zastosowaną technikę analityczną należy uznać za zasadną.

Wybór komparatorów

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparator wybrano Orfadin (nityzynon) w postaci kapsułek, razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, refundowany obecnie w ramach programu lekowego: „Leczenie tyrozyneimii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2”. Uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6.

Struktura modelu

Biorąc pod uwagę wybór techniki analitycznej tj. analizę minimalizacji kosztów, Wnioskodawca przedstawił rozbudowany model uwzględniający szereg parametrów klinicznych służących do oszacowania efektu zdrowotnego i kosztów porównywanych technologii medycznych.

Przedłożony model został uprzednio przedstawiony Agencji w ramach oceny produktu leczniczego Orfadin w postaci kapsułek (Zlecenie 105//2015 BIP AOTMiT), gdzie oceniono jego strukturę jako poprawną.

Biorąc pod uwagę równorzędną skuteczność porównywanych preparatów w ramach oszacowań przyjęto te same dane kliniczne i koszty dla obu leków. Tym samym, wszystkie założenia autorów analizy dot.: m.in. uwzględnionych parametrów klinicznych, kosztów, długości horyzontu czasowego oraz przyjętego zestawu wartości użyteczności mają neutralny wpływ na wyniki analizy, co potwierdziła analiza wrażliwości Wnioskodawcy.

Jedynym czynnikiem, który ma wpływ na wyniki analizy ekonomicznej to koszt wnioskowanej interwencji oraz koszt komparatora, co również potwierdzają wyniki analizy wrażliwości. Wyłącznie wyniki scenariusza, w którym koszty komparatora oszacowano na podstawie danych NFZ (danych sprzedażowych za okres I-IX.2017 z Komunikatów NFZ), różnią się od wyników analizy podstawowej Wnioskodawcy.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfadin

Zgodnie z ChPL Orfadin w przypadku *trudności z połknięciem kapsułki, kapsułkę można otworzyć i wymieszać proszek bezpośrednio przed podaniem z niewielką ilością wody lub mieszanki dietetycznej.*

Wg komunikatu DGL* jedynymi rzeczywiście dostępnymi wielkościami dawek produktu leczniczego Orfadin w postaci kapsułek w Polsce to 5 mg i 10 mg, co może wpływać na odmierzaną dawkę leku (dawkowanie odmienne od zalecanego w ChPL, tj.: 1 mg/kg m.c.). Podawanie produktu leczniczego w postaci zawiesiny doustnej pozwala na precyzyjne odmierzanie dawki nityzynonu.

Dodatkowo w ChPL Orfadin zaznaczono, iż w związku z zawartością w zawieszynie glicerolu może ona powodować ból głowy, zaburzenia żołądkowe i biegunkę (przy dawce wynosząca 20 ml zawiesiny doustnej [10 g glicerolu]). Podczas gdy benzoesan sodu zawarty w zawieszynie może prowadzić do zwiększenia stężenia bilirubiny po jej wyparciu z albuminy, może nasilić żółtaczkę u przedterminowych oraz donoszonych noworodków z żółtaczką i prowadzić do żółtaczki jąder podkorowych mózgu (złogi niesprężonej bilirubiny w tkance mózgowej).

Opisane powyżej parametry różniące preparat Orfadin w postaci zawiesiny od preparatu w postaci kapsułek (możliwość precyzyjnego dawkowania i możliwość wystąpienia działań niepożądanych ze względu na zawartość substancji pomocniczych) nie zostały uwzględnione w modelu Wnioskodawcy. Należy zaznaczyć, iż ich wpływ na wyniki analizy byłby nieznaczący.

*Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-listopad 2017 r.
http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/370/7110/1/2017.11_pl_chem_komunikat.xlsx [data dostępu 12.03.2018 r.]

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Brak różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie nityzynonu w postaci zawiesiny oraz w postaci kapsułek Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania Sobi.NTBC-001. Część raportu badania została udostępniona Agencji. Wyniki badania umieszczono także na stronie ClinicalTrials.gov (numer identyfikacyjny NCT01682538) oraz w postaci doniesienia konferencyjnego (Rudebeck 2015). Sponsorem badania była firma Swedish Orphan Biovitrum, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Orfadin.

Analiza Wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano szeroki wachlarz parametrów wpływających na wynik końcowy analizy - 98 scenariuszy jednokierunkowej i 141 scenariuszy wielokierunkowej lub testującej alternatywne źródła danych, analizy wrażliwości.

W rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” wskazano, iż jedynym czynnikiem, który ma wpływ na wyniki analizy ekonomicznej to koszt wnioskowanej interwencji oraz koszt komparatora. Wyłącznie wyniki scenariusza analizy wrażliwości, w którym koszty komparatora oszacowano na podstawie danych NFZ (na podstawie danych sprzedażowych za okres I-IX.2017 z Komunikatów NFZ), różnią się od wyników analizy podstawowej Wnioskodawcy.

Koszty

Nityzynon to jedyna substancja czynna zarejestrowana w leczeniu HT-1. Produkt leczniczy Orfadin posiadał status leku sierocego do lutego 2015 r., do zakończenia okresu wyłączności rynkowej. W sierpniu 2017 roku EMA zarejestrowała pierwszy produkt generyczny dla preparatu Orfadin w postaci kapsułek tj.: Nitisonone MDK (zarejestrowany w dawkach 2 mg, 5 mg, 10 mg)**. W przypadku wpisania na listę leków refundowanych produktu leczniczego Nitisonone MDK, to zgodnie z art.13. ust. 2 Ustawy Refundacyjnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) jego urzędowa cena zbytu byłaby odpowiednio niższa od preparatu Orfadin.

**http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004281/human_med_002152.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [data dostępu 12.03.2018 r.]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji należy uznać za wystarczający.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez: systematycznie testowanie modelu, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji oraz testowanie powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

W ramach walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych bazach danych. Autorzy analizy nie odnaleźli analiz ekonomicznych porównujących stosowanie nityzynonu w postaci zawiesiny z nityzynonem w postaci kapsułek oraz nie zidentyfikowali opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin (nityzynon), zawiesina doustna 4 mg/ml w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozyneimii typu 1 (HT-1)” w warunkach polskich. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz dodatkowo analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparator wybrano Orfadin (nityzynon) w postaci kapsułek, razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, refundowany obecnie w ramach programu lekowego: „Leczenie tyrozyneimii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2”.

Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania Sobi.NTBC-001, przedstawionymi w analizie klinicznej, w którym wykazano biorównoważność między ocenianą interwencją, a komparatorem - Orfadin (nityzynon) w postaci kapsułek. Zastosowaną technikę analityczną należy uznać za zasadną.

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy stosowanie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej prowadzi do takich samych kosztów, zarówno z perspektywy NFZ, jak i Wspólnej, co stosowanie nityzynonu w postaci kapsułek (różnica w koszcie całkowitym wynosi 0,00 PLN) zarówno w wariancie z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia, proponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Biorąc pod uwagę wybór techniki analitycznej tj. analiza minimalizacji kosztów, Wnioskodawca przedstawił rozbudowany model uwzględniający szereg parametrów klinicznych służących do oszacowania efektu zdrowotnego i kosztów porównywalnych technologii medycznych.

Przedłożony model został uprzednio przedstawiony Agencji w ramach oceny produktu leczniczego Orfadin w postaci kapsułek (Zlecenie 105//2015 BIP AOTMiT), gdzie oceniono jego strukturę jako poprawną.

Biorąc pod uwagę równorzędną skuteczność porównywanych preparatów w ramach oszacowań przyjęto te same dane kliniczne i koszty dla obu leków. Tym samym, wszystkie założenia autorów analizy dot.: m.in. uwzględnionych parametrów klinicznych, kosztów, długości horyzontu czasowego oraz przyjętego zestawu wartości użyteczności mają neutralny wpływ na wyniki analizy, co potwierdziła analiza wrażliwości Wnioskodawcy.

Jedynym czynnikiem, który ma wpływ na wyniki analizy ekonomicznej to koszt wnioskowanej interwencji oraz koszt komparatora, co również potwierdzają wyniki analizy wrażliwości. Wyłącznie wyniki scenariusza, w którym koszty komparatora oszacowano na podstawie danych NFZ (danych sprzedażowych za okres I-IX.2017 z Komunikatów NFZ), różnią się od wyników analizy podstawowej Wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Orfadin zawiesina doustna w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” począwszy od 1 lipca 2018 roku do końca 2020 roku.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2,5-letni horyzont czasowy (w okresie od 1 lipca 2018 roku do końca 2020 roku).

Scenariusze

Scenariuszu istniejący: wszyscy pacjenci z analizowanej populacji objęci są leczeniem nityzynonem w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2” i przyjmują preparat w kapsułkach. W przypadku osób mających problem z połknięciem kapsułki, istnieje możliwość jej otwarcia i wymieszania zawartości z płynem. Natomiast produkt leczniczy Orfadin zawiesina doustna nie jest finansowany ze środków publicznych i nie jest stosowany.

Scenariusz nowy: w scenariuszu nowym dostępne będą dwie formy nityzynonu – kapsułki i zawiesina doustna w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2”.

Założono brak różnic w sposobie finansowania nityzynonu pomiędzy scenariuszami – w obu scenariuszach założono finansowanie nityzynonu w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, w grupie limitowej 1140.0, Nityzynon. Z uwagi na taki sam sposób finansowania, pomiędzy scenariuszami założono brak różnic w sposobie rozliczania świadczeń towarzyszących leczeniu nityzynonem, tj. podanie leku, monitorowanie leczenia/diagnostyka, kwalifikacja do programu oraz dodatkowe hospitalizacje rozliczane w ramach JGP.

Tabela 51. Różnice w pomiędzy scenariuszami analizy

Parametr	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
Sposób finansowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (oceniwana interwencja) w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I	Brak	Program lekowy „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”
Sposób finansowania nityzynonu w postaci kapsułek w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I	Program lekowy „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”	Program lekowy „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”
Produkty finansowane w grupie limitowej 1140.0, dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”	Orfadin® 2 mg, 60 kaps. Orfadin® 5 mg, 60 kaps. Orfadin® 10 mg, 60 kaps. Orfadin® 20 mg, 60 kaps.	Orfadin® 2 mg, 60 kaps. Orfadin® 5 mg, 60 kaps. Orfadin® 10 mg, 60 kaps. Orfadin® 20 mg, 60 kaps. Orfadin® 4 mg/ml, 90 ml
Odsetek pacjentów z analizowanej populacji leczonych nityzynonem w postaci zawiesiny doustnej (oceniwana interwencja)	0%	Pacjenci mający problem z przyjmowaniem kapsułek (około 31,25% zgodnie z szacunkami Zamawiającego)
Odsetek pacjentów z analizowanej populacji leczonych nityzynonem w postaci kapsułek	100%	100% - pacjenci mający problem z przyjmowaniem kapsułek (=100%-31,25%)

Warianty analizy

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze:

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

Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności (ustalony na poziomie 95% przedziału ufności lub zakresu min.-maks.) parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej oraz parametrów wpływających na zużycie nityzynonu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Rozważano populację o charakterze otwartym. Uwzględniono coroczne zwiększanie jej wielkości poprzez włączenie nowych osobników. Na podstawie wyników przeprowadzonego badania kwestionariuszowego oraz przy uwzględnieniu danych uzyskanych z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia ustalono, iż obecnie w Polsce żyje 14 pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego Wnioskodawcy rocznie rozpoznawanych w Polsce jest maksymalnie 2 pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I. Niemniej jednak rzeczywiste dane sugerują zapadalność na poziomie 1 pacjenta na 3 lata. Taki wzrost wielkości populacji docelowej został uwzględniony w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego – założono dodatkowego, nowozdiagnozowanego pacjenta w 2019 roku (3 lata od zdiagnozowania poprzedniego, tj. od 2016 r.).

Mając na uwadze niską zapadalność w ramach scenariusza minimalnego nie uwzględniono wzrostu wielkości analizowanej populacji chorych (15 pacjentów przez cały horyzont czasowy); w ramach scenariusza maksymalnego założono coroczny wzrost wielkości populacji na poziomie 1 pacjenta (16 w 2018, 17 w 2019, 18 pacjentów w 2020 roku).

Wnioskodawca na podstawie założeń własnych oszacował, że obecnie 4 pacjentów z 15 kwalifikowałoby się do terapii nityzynonem w postaci zawiesiny doustnej. Dodatkowo założono, że każdy nowozdiagnozowany pacjent rozpoczyna terapię nityzynonem w postaci zawiesiny doustnej.

Tabela 52. Podsumowanie wielkości populacji docelowej. W nawiasach podano wartości uwzględnione w ramach skrajnych scenariuszy wielkości analizowanej populacji (minimalnego i maksymalnego)

Charakter populacji	Roczna wielkość populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku		
	2018	2019	2020
A. Pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu 1 (HT-1; wykluczono pacjentów po przeszczepie wątroby) .	15 (15 - 16)	16 (15 - 17)	16 (15 - 18)
B. Wszyscy pacjenci z punktu A. (brak zawężenia wskazań refundacyjnych w odniesieniu do zarejestrowanych wskazań)	15 (15 - 16)	16 (15 - 17)	16 (15 - 18)
C. Wszyscy pacjenci z punktu B. poddawani leczeniu NTBC w zawieszynie ("scenariusz istniejący")	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
D1. Wszyscy pacjenci z punktu B. poddawani leczeniu NTBC w zawieszynie w ramach programu lekowego ("nowy scenariusz")	4 (4 - 5)	5 (4 - 6)	5 (4 - 7)

Ustalono, że w horyzoncie analizy wpływu na budżet predysponowanych do stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej będzie:

- 4 pacjentów (zakres: 4 – 5) w 2018 roku,
- 5 pacjentów (zakres: 4 – 6) w 2019 roku,
- 5 pacjentów (zakres: 4 – 7) w 2020 roku.

Koszty

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

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

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

Szczegółowe wartości uwzględnionych kosztów oraz zestawienie wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Parametry i założenia analizy wpływu na budżet

Parametr	Wartość		
	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Liczba pacjentów stosujących nityzynon w postaci zawiesiny w 2017 roku	0	0	0
Liczba pacjentów stosujących nityzynon w postaci zawiesiny w 2018, 2019 i 2020 roku	4, 5, 5	4, 4, 4	5, 6, 7
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie nityzynonem w postaci zawiesiny w 2018, 2019 i 2020 roku	0, 1, 0	0, 0, 0	1, 1, 1
Aktualna masa ciała pacjentów stosujących nityzynon	Na podstawie indywidualnych danych 13 pacjentów.		
Średnia dawka nityzynonu [mg/kg m.c./d]	0,9914	0,8131	1,0638
Model regresji wagi ciała od dawki – wyraz wolny	2,7994	0,0000	9,1379
Model regresji wagi ciała od dawki – współczynnik wagi	3,3368	3,5992	3,0744
Średni wiek pacjenta przy rozpoznaniu HT-1 [r.ż.]	0,95	0,00	1,00
Średni okres od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia NTBC [lata]	0,0123	0,0013	0,0274
Sugerowana cena zbytu netto Orfadin 4 mg/ml zawiesina doustna, program lekowy [PLN]			
Częstotliwość miesięczna odbywania planowanych pobyków w szpitalu przez pacjentów z analizowanej populacji w wieku poniżej 1 roku życia (K28. Wrodzone wady metaboliczne)	1	1	1
Częstotliwość miesięczna odbywania planowanych pobyków w szpitalu przez pacjentów z analizowanej populacji w wieku powyżej 1 roku życia (K28. Wrodzone wady metaboliczne)	0,2857	0,2500	0,3333
Odsetek zastępowanych pobyków K28 przez świadczenia programu lekowego (porady ambulatoryjne)	20%	20%	20%
Koszt kwalifikacji do programu lekowego (wszyscy pacjenci w momencie włączenia do programu) [PLN]	338,00	338,00	338,00
Liczba dni planowanego pobytu rozliczanego w ramach świadczenia 5.51.01.0010028 (K28. Wrodzone wady metaboliczne)	3 dni	1 dni	5 dni
Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę w proponowanym programie lekowym [PLN]	4 542,72	4 542,72	4 542,72
Miesięczny koszt stosowania środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego – płatnik publiczny [PLN]	1 552,87 PLN	1 552,87	1 552,87
Miesięczny koszt stosowania środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego – świadczeniobiorca [PLN]	7,13	7,13	7,13
5.51.01.0010028, K28F. Wrodzone wady metaboliczne: 1 świadczenie JGP, planowy pobyt ≥ 2 dni [PLN]	4 279,00	4 279,00	4 279,00
5.51.01.0010028, K28F. Wrodzone wady metaboliczne: 1 świadczenie JGP, planowy pobyt do 2 dni [PLN]	2 325,00	2 325,00	2 325,00
5.51.01.0010028, K28F. Wrodzone wady metaboliczne: 1 świadczenie JGP, hospitalizacja nie planowana [PLN]	4 651,00	4 651,00	4 651,00

Parametr	Wartość		
	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
5.51.01.0010028, K28F. Wrodzone wady metaboliczne: Osobodzeń powyżej 12 dni pobytu [PLN]	216,00	216,00	216,00
5.08.07.0000004, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu: 1 produkt [PLN]	108,16	108,16	108,16
5.08.07.0000007, kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultrazadkich: 1 produkt [PLN]	338,00	338,00	338,00
5.08.08.0000084 Diagnostyka w programie leczenia tyrozynemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2 [PLN]	4 542,72	4 542,72	4 542,72

Wszystkie parametry analizy wpływu na budżet zostały szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	2018	2019	2020
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	15 (15 - 16)	16 (15 - 17)	16 (15 - 18)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	4 (4 - 5)	5 (4 - 6)	5 (4 - 7)

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy [PLN]. Wariant bez RSS

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego i świadczeniobiorców	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0
Koszt produktu leczniczego Orfadin	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0
W tym kwota refundacji NFZ za produkt Orfadin w postaci zawiesiny:	2018			
	2019			
	2020			
Koszt stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (import docelowy)	2017			
	2018			0
	2019			0
	2020			0
Koszt monitorowania leczenia	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0

Koszt stosowania produkt Orfadin w postaci zawiesiny w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na: [redacted] PLN w 2018 roku, [redacted] PLN w 2019 roku [redacted] PLN w 2020 roku – wariant bez RSS.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy [PLN]. Wariant z RSS

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego i świadczeniobiorców	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0
Koszt produktu leczniczego Orfadin	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0
w tym kwota refundacji NFZ za produkt Orfadin w postaci zawiesiny:	2018			
	2019			
	2020			
Koszt stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (import docelowy)	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0
Koszt monitorowania leczenia	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0

Koszt stosowania produkt Orfadin w postaci zawiesiny w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na: PLN w 2018 roku, PLN w 2019 roku i 2020 roku – wariant z RSS.

Wprowadzenie finansowania produktu Orfadin zawiesina doustna obok nityzynonu w postaci kapsułek twardych w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” w ramach istniejącej grupy limitowej 1140.0, Nityzynon, nie wpłynie nie budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Koszty inkrementalne w kolejnych latach horyzontu analizy wyniosą 0,00 PLN.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 57. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność pacjentów została oparta na podstawie wyników przeprowadzonego badania kwestionariuszowego oraz przy uwzględnieniu danych uzyskanych z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia. Liczebność obejmuje wszystkich pacjentów obecnie leczonych w Polsce.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: E70.2 leczonych w ramach programu lekowego: „Leczenie tyrozydemii typu 1” wyniosła: 16 w 2016 roku i 16 w 2017 roku. Założenia Wnioskodawcy odnośnie aktualnej i przyszłej liczebności populacji docelowej są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

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

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: zestawienie scenariuszy skrajnych – scenariusz minimalny [PLN]. Wariant bez i z RSS

Kategoria wyniki analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego i świadczeniobiorców	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0
Koszt produktu leczniczego Orfadin	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0
w tym kwota refundacji NFZ za produkt Orfadin w postaci zawiesiny:	2018			
	2019			
	2020			
Koszt stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (import docelowy)	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszt monitorowania leczenia	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0

Koszt stosowania produktu Orfadin w postaci zawiesiny w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu minimalnym na [redacted] PLN w 2018 roku, [redacted] PLN w 2019 roku [redacted] PLN w 2020 roku – zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS.

Wprowadzenie finansowania produktu Orfadin zawiesina doustna obok nityzynonu w postaci kapsułek twardej w ramach programu lekowego „Leczenie tyreozynemii typu 1 (HT-1)” w ramach istniejącej grupy limitowej 1140.0, Nityzynon, nie wpłynie nie budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Koszty inkrementalne w kolejnych latach horyzontu analizy wyniosą 0,00 PLN.

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: zestawienie scenariuszy skrajnych – scenariusz maksymalny [PLN]. Wariant bez RSS

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego i świadczeniobiorców	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0
Koszt produktu leczniczego Orfadin	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0
w tym kwota refundacji NFZ za produkt Orfadin w postaci zawiesiny:	2018			
	2019			
	2020			
Koszt stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (import docelowy)	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0
Koszt monitorowania leczenia	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0

Koszt stosowania produktu Orfadin w postaci zawiesiny w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu maksymalnym na [redacted] PLN w 2018 roku, [redacted] PLN w 2019 roku i [redacted] PLN w 2020 roku – wariant bez RSS.

**Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: zestawienie scenariuszy skrajnych – scenariusz maksymalny [PLN].
Wariant z RSS**

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego i świadczeniobiorców	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0
Koszt produktu leczniczego Orfadin	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0
w tym kwota refundacji NFZ za produkt Orfadin w postaci zawiesiny:	2018			
	2019			
	2020			
Koszt stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (import docelowy)	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0
Koszt monitorowania leczenia	2017			-
	2018			0
	2019			0
	2020			0

Koszt stosowania produktu Orfadin w postaci zawiesiny w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu maksymalnym na [redacted] PLN w 2018 roku, [redacted] PLN w 2019 roku i [redacted] PLN w 2020 roku – wariant z RSS.

Wprowadzenie finansowania produktu Orfadin zawiesina doustna obok nityzynonu w postaci kapsułek twardych w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” w ramach istniejącej grupy limitowej 1140,0, Nityzynon, nie wpłynie nie budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Koszty inkrementalne w kolejnych latach horyzontu analizy wyniosą 0,00 PLN.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy wskazują, że wydatki płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu Orfadin zawiesina doustna stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I w ramach program lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” i w istniejącej grupie limitowej 1140,0, Nityzynon w scenariuszu podstawowym wyniosą:

- wariant bez RSS: [redacted] w 2018 roku; [redacted] w 2019 roku; [redacted] w 2020 roku.
- wariant z RSS: [redacted] w 2018 roku, [redacted] w 2019 roku i 2020 roku.

Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy wskazują, że realizacja scenariusza nowego związana z finansowaniem ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach pozostanie bez wpływu na budżet płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców, bez względu na realizowany

scenariusz wielkości populacji (koszty inkrementalne wynikające z realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego wyniosą 0,00 PLN w latach horyzontu analizy).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

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

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego według AOTMiT

Zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu lekowego „wystąpienie nadwrażliwości na nityzynon lub substancje pomocniczą” skutkuje zaprzestaniem możliwości dalszego leczenia w ramach programu. W związku z wnioskowanym dodaniem możliwości leczenia pacjentów nową postacią leku, należałoby w przypadku wystąpienia nadwrażliwości na substancje pomocnicze umożliwić pacjentowi próbę terapii inną postacią leku.

Tabela 61. Uwagi do zapisów projektu programu lekowego według ekspertów klinicznych

Część programu	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych
Kryteria kwalifikacji	Zespół ds. Chorób Ultrazadkowych odbywa spotkania co 6 miesięcy. W przypadku najmłodszych chorych, może to opóźnić wdrożenie leczenia o kilka miesięcy.
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	Nie mam uwag.
Kryteria zakończenia udziału w programie	Nie mam uwag.
Wykaz badań przy kwalifikacji	Brak (poza USG) innych badań obrazowych: tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny
Monitorowanie leczenia	Brak (poza USG) innych badań obrazowych: tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny
Monitorowanie programu	Nie mam uwag.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Orfadin (nityzynon) w postaci zawiesiny we wskazaniu leczenie tyrozyneimii typu 1 (HT-1) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.02.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Orfadin i nitisinone. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (dot. stosowania zawiesiny doustnej), jedną rekomendację pozytywną z ograniczeniami (dot. stosowania kapsułek) i jedną rekomendację negatywną (dot. stosowania kapsułek).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na biorównoważność zawiesiny doustnej w stosunku do leku w postaci kapsułek, możliwość dopełnienia dostępnych już postaci leku oraz bardziej precyzyjnego dawkowania.

W rekomendacji CADTH 2018 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją (obniżkę ceny leku o co najmniej 74%). W rekomendacji negatywnej zwraca się uwagę na wysoki oszacowany współczynnik efektywności kosztowej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 62. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Orfadin (nityzynon)

Organizacja, rok	Postać	Treść i uzasadnienie
CADTH 2018	Kapsułki	Komitet CDEC (Canadian Drug Expert Committee) CADTH rekomenduje, aby Orfadin (nityzynon) był refundowany w leczeniu dorosłych i dzieci z dziedziczną tyrozyneimią typu 1 w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, jeśli spełnione są następujące kryterium i warunki: Kryterium: <ul style="list-style-type: none"> • Do stosowania u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyneimii typu 1; Warunki: <ul style="list-style-type: none"> • Lek powinien być przepisywany przez lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozyneimią typu 1; • Obniżka ceny leku o co najmniej 74%.
HAS 2016	Kapsułki i zawiesina	Komisja biorąc pod uwagę wszystkie dane i informacje oraz po debacie i głosowaniu uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Orfadin w postaci kaps. à 20 mg oraz zawiesiny doustnej w zarejestrowanym wskazaniu do stosowania jest istotna. Agencja rekomenduje dołączenie produktu leczniczego Orfadin w postaci kaps. à 20 mg oraz zawiesiny doustnej do listy leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach, obok nityzynonu w postaci kapsułek twardych 2 mg, 5 mg i 10 mg.* Kapsułki à 20 mg oraz zawiesina doustna są dopełnieniem dostępnych już postaci leku, nie przynoszą rzeczywistej korzyści w porównaniu do dostępnych już form leku. <hr/> *HAS 2007 W 2007 roku HAS wydał pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Orfadin stosowanego w postaci kapsułek w dawce 2 mg, 5 mg oraz 10 mg. Komisja uważa, iż stosowanie preparatu Orfadin w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny stanowi ważną poprawę w kontekście rzeczywistej korzyści (ang. important improvement in actual benefit [IAB II]) w porównaniu do stosowania wyłącznie diety w terapii pacjentów z dziedziczną tyrozyneimią typu 1. Agencja rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego Orfadin na liście leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach oraz innych instytucjach zdrowia publicznego w zarejestrowanych wskazaniach i dawkowaniu zgodnym z ChPL.

Organizacja, rok	Postać	Treść i uzasadnienie
PBAC 2015	Kapsułki	<p>Rekomendacja negatywna. Wniosek odrzucony. PBAC odrzucił wniosek o wpisanie nityzynonu na listę leków finansowanych ze środków publicznych w leczeniu HT-1 na podstawie niepewnego i niedopuszczalnie wysokiego oszacowania efektywności kosztowej. PBAC uznał, że przedstawione współczynniki ICER były niedopuszczalnie wysokie, niezależnie od statusu przesiewowego dla bursztynyoacetonu. PBAC wskazuje, iż nie przedstawiono nowych dowodów naukowych w stosunku do uprzedniego wniosku*.</p> <hr/> <p>*PBAC 2014 Agencja odroczyła wydanie rekomendacji w zakresie finansowania produktu leczniczego Orfadin. Podczas gdy PBAC uznał, że zgłoszenie w sposób zadowalający spełniało kryteria umieszczenia leku w wykazie terapii ratunkowych („rule of rescue”), odłożyło wydanie rekomendacji. PBAC uznał, że brak jest jasności co do wpływu obecnych i przyszłych praktyk badania przesiewowego HT-1 na przeżywalność pacjenta oraz na związek między zdarzeniami niepożądanymi a leczeniem nityzynonem.</p>
TLV 2015	Zawiesina	<p>Agencja TLV postanawia, iż lek Orfadin (zawiesina doustna, 4 mg/ml, butelka 90 ml) będzie włączony do listy świadczeń farmaceutycznych (szw. läkemedelsförmånerna – ang. pharmaceutical benefits). Orfadin w postaci kapsułek, w dawce 2, 5, 10 i 20 mg, został już włączony do listy świadczeń farmaceutycznych*. Grupa pacjentów stosująca Orfadin jest w bardzo młodym wieku. Wielu pacjentów, nie może połykać kapsułek. Kapsułki można otwierać, a zawartość mieszać z wodą lub pożywieniem, co zwiększa ryzyko stosowania niewłaściwych dawek. Wyniki badania biorównoważności przedstawione w raporcie EPAR pokazują, że zawiesina doustna Orfadin jest biorównoważna w stosunku do kapsułek Orfadin. Odpowiednim komparatorem dla doustnej zawiesiny Orfadin 4 mg/ml są kapsułki Orfadin 2 mg. Cena doustnej zawiesiny Orfadin nie jest wyższa niż cena kapsułki Orfadin 2 mg w przeliczeniu na miligram substancji czynnej. W związku z powyższym i biorąc pod uwagę zasadę godności ludzkiej oraz zasadę potrzeby i solidarności, TLV stwierdza, że zawiesina doustna Orfadin powinna zostać włączona do listy świadczeń farmaceutycznych.</p> <hr/> <p>*TLV 2005 Rada (Läkemedelsförmånsnämnden – ang The Medical Benefits Board) postanawia, iż należy włączyć preparat Orfadin do listy świadczeń farmaceutycznych. Orfadin jest lekiem sierocym. Brak jest alternatywnych metod leczenia w danej jednostce chorobowej. Orfadin wysoce zwiększa przeżycie całkowite oraz zmniejsza objawy w HT-1, wydaje się, że korzyści odnoszone są także, w przypadkach stosowania diety restrykcyjnej oraz przeszczepu wątroby. Istnieją także silne powody humanitarne dla których lek powinien być refundowany. Wpływ leku Orfadin na przeżycie pacjentów z HT-1, jest znaczny w takim stopniu, iż koszty związane z jego stosowaniem są uzasadnione. Alternatywne metody leczenia są również kosztowne, a ponadto cechują się uzyskiwaniem ograniczonych wyników zdrowotnych.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 63. Warunki finansowania wnioskowanego produktu leczniczego ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak	nie
Belgia	100%	brak	nie
Bulgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	koszt szpitala - refundowany	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	100%	brak	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	brak danych	brak danych	brak danych
Holandia	100%	brak	nie
Irlandia	100%	brak	nie
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak	nie
Norwegia	nie dotyczy	indywidualna refundacja	nie dotyczy
Portugalia	brak danych	brak danych	brak danych
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	indywidualna refundacja	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	brak	nie
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	brak	nie
Włochy	100%	brak	nie
Austria	100%	brak	nie

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.
<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en> [13.03.2018 r.]
 Źródło: Wniosek refundacyjny

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Orfadin jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 5.02.2018, znak 4600.106.2018.5.PB (data wpływu do AOTMiT 06.02.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Orfadin (nityzynon), zawiesina doustna, 4mg/ml, 1 butelka 90 ml EAN: 5909991221751

Problem zdrowotny

Tyrozynemia typu I jest wrodzonym zaburzeniem metabolizmu tyrozyny (dziedziczenie autosomalnie recesywnie). Przyczyną choroby jest deficyt hydrolazy fumaryloacetooctanu (PAH). Enzym ten katalizuje ostatni etap metabolizmu tyrozyny. Jego brak prowadzi do powstania alternatywnych metabolitów: maleiloacetooctanu (MAA), fumaryloacetooctanu (FAA) i ich pochodnych bursztyniloacetonu i bursztyniloacetooctanu – powodujących uszkodzenie wątroby, nerek i obwodowego układu nerwowego.

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 sprowadzane w ramach importu docelowego oraz 3 pacjentów po przeprowadzonym przeszczepie wątroby. Z kolei według danych dostarczonych od Zamawiającego w Polsce (dane aktualne na 2016 rok) 15 osób z tyrozynemią typu I stosuje nityzynon. 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. W Polsce rozpoznawanych jest rocznie do 1 nowego przypadku dziedzicznej tyrozynemii typu I, chociaż wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w coraz większej populacji w Polsce może wkrótce przynieść inne dane.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wybrał nityzynon podawany w postaci kapsułek twardej. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1.03.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nityzynon w postaci kapsułek twardej jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1.

(HT-1) ICD-10 E70.2”. Wybór komparatora uznano za zasadny. Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz jest technologią medyczną, która jest obecnie w Polsce refundowana. Komparator przyjęty dla AKL i AE jest spójny.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych (dane przedstawione w tabl. nr 7 w rozdziale 3.4.2. ”Opinie ekspertów klinicznych”) do refundowanych technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu należą: nityzynon, stosowany łącznie z dietą ubogą w tyrozinę i fenyloalaninę.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z tyrozynemią. Wszystkie wytyczne zalecają stosowanie nityzynonu w połączeniu z dietą jako pierwszą opcję leczenia. Wszystkie wytyczne podkreślają, że terapia powinna zostać rozpoczęta najszybciej jak tylko możliwe po rozpoznaniu HT-1. Ponadto wszystkie wytyczne zaznaczają również, że przeszczep wątroby jako leczenie HT-1 jest ograniczone do przypadków, w których wykryto nowotwór lub, u których rozwinęła się schyłkowa forma niewydolności tego organu

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono żadnego randomizowanego lub nierandomizowanego badania klinicznego pozwalającego na porównanie nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny z nityzynonem stosowanym w formie kapsułek twardej wraz z dietą eliminacyjną. Nie odnaleziono również jakichkolwiek badań oceniających efektywność kliniczną nityzynonu w formie zawiesiny doustnej. Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego Sobi.NTBC-001 dotyczącego oceny biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej oraz nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardej przeprowadzonego w populacji zdrowych ochotników oraz jednego badania o niższej wiarygodności (otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej o akronimie Sobi.NTBC-002), w którym pacjenci pediatryczni z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I oceniali smak, akceptowalność i smakowitość (ang. palatability) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej.

Badanie Sobi.NTBC-001

Wyniki badania wykazały biorównoważność nityzynonu podawanego w formie zawiesiny doustnej i kapsułek twardych podawanych na czczo. Przyjmowanie nityzynonu w formie zawiesiny doustnej wraz z posiłkiem nie wpływa na biodostępność leku, ale zwalnia tempo jego wchłaniania.

Biorównoważność nityzynonu podawanego w postaci roztworu i kapsułek wykazano w nierandomizowanym badaniu klinicznym Hall i wsp. 2001.

Badanie Sobi.NTBC-002

Badanie Sobi.NTBC-002 wykazało, że płynna postać nityzynonu była dobrze lub bardzo dobrze akceptowana przez dzieci w wieku od 1 miesiąca do 5 lat (na podstawie opinii rodziców) oraz oceniana jako neutralna, dobra lub bardzo dobra w starszej grupie wiekowej (5-18 lat). Większość chorych oceniła, że chce nadal przyjmować preparat w postaci zawiesiny doustnej (za dzieci w wieku do 5 lat decyzję podejmowali rodzice). Nieliczni pacjenci którzy preferowali formę kapsułek należeli do starszej grupy wiekowej (12-15 lat).

Badanie NTBC Study

W badaniu NTBC Study (badanie rejestracyjne; przeprowadzone bez grupy kontrolnej) zarówno w fazie głównej jak i uzupełniającej wykazano, iż terapia nityzynonem w formie kapsułek twardych oraz jednocześnie przestrzeganie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I niezależnie od czasu rozpoczęcia leczenia oraz wielkości stosowanej dawki wiąże się z ponad 90% prawdopodobieństwem przeżycia.

Ponadto patrz ograniczenia AW przedstawione w rozdziale 4.1.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy oraz 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Analiza bezpieczeństwa

Badanie Sobi.NTBC-001 wykazało, że przyjęcie jednokrotnej dawki nityzynonu w dawce dobowej wynoszącej 30 mg, zarówno w postaci zawiesiny doustnej jak i kapsułek twardych jest dobrze tolerowane przez zdrowych ochotników. Wszystkie raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane charakteryzowało łagodne nasilenie, nie wystąpiły też zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania. Nie wykazano również istotnych klinicznie zmian w wynikach badań laboratoryjnych i wynikach EKG. Liczba pacjentów raportująca zdarzenia niepożądane w grupie przyjmującej lek w postaci płynnej i stałej nie różniła się istotnie statystycznie.

Wyniki badania Sobi.NTBC-002 wskazują, że nityzynon w postaci zawiesiny doustnej jest bezpieczną, dobrze akceptowaną i dobrze tolerowaną przez pacjentów pediatrycznych formą podania leku. Truskawkowy smak zawiesiny został stworzony specjalnie z uwagi na preferencje smakowe najmłodszych dzieci.

Zarówno w badaniu NTBC Study, jak i okresowych raportach bezpieczeństwa (PSUR) odnotowano niewielką liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych, jednak nie były one związane z analizowanym schematem leczenia dziedzicznej tyrozynemii typu I.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, przeprowadzona na podstawie okresowych raportów PSUR z lat 1997-1998, 1999 i 2000-2001, informacji odnalezionych na stronach FDA i Netherland Pharmacovile Centre Lareb oraz wyników badania postmarketingowego wykazała, iż raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z zastosowaną terapią (działaniami niepożądanymi) były: anemia, trombocytopenia, złuszczone zapalenie skóry, granulocytopenia, leukocytoza, leukopenia, oczne działania niepożądane (zapalenie brzośki powiek, spojówek, rogówki, ból oka, zmętnienie rogówki oraz światłowstręt). Ciężkie zdarzenia niepożądane, które raportowano w publikacjach włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa to: niewydolność wątroby, marskość wątroby, porfiria, nowotwór złośliwy mózgu, nowotwór wątroby, złośliwy nowotwór wątroby z przerzutami, chłoniak złośliwy, leukopenia, trombocytopenia, zaburzenia funkcjonowania siatkówki oka, zmętnienie rogówki, zapalenie ucha, posocznica, przeszczepy wątroby wykonane profilaktycznie oraz z nieokreślonych przyczyn. Wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wymienione zarówno w okresowych raportach PSUR jak i w badaniu postmarketingowym zostały zaliczone do grupy niezwiązanej z zastosowaniem terapii opartej na nityzynonie oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny wykazano, iż najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów były zaburzenia funkcji wątroby, natomiast przeszczepów wątroby najczęściej dokonywano profilaktycznie ze względu na wysokie ryzyko rozwoju niewydolności, bądź nowotworu wątroby.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin (nityzynon), zawiesina doustna 4 mg/ml w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” w warunkach polskich. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz dodatkowo analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparator wybrano Orfadin (nityzynon) w postaci kapsułek, razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, refundowany obecnie w ramach programu lekowego: „Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2”.

Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania Sobi.NTBC-001, przedstawionymi w analizie klinicznej, w którym wykazano biorównoważność między ocenianą interwencją, a komparatorem - Orfadin (nityzynon) w postaci kapsułek. Zastosowaną technikę analityczną należy uznać za zasadną.

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy stosowanie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej prowadzi do takich samych kosztów, zarówno z perspektywy NFZ, jak i Wspólnej, co stosowanie nityzynonu w postaci kapsułek (różnica w koszcie całkowitym wynosi 0,00 PLN) zarówno w wariancie z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia, proponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Wnioskodawca nie wykonał analizy progowej ze względu na jednakowy koszt terapii nityzynonem w postaci zawiesiny oraz nityzynonem w postaci kapsułek. Progowa cena zbytu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej równa jest cenie zbytu netto produktu Orfadin w postaci zawiesiny doustnej.

W związku z brakiem przedstawienia przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej nad nityzynonem w postaci kapsułek w leczeniu tyrozynemii typu I (HT-1) w zakresie efektywności klinicznej, w populacji docelowej, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Biorąc pod uwagę wybór techniki analitycznej tj. analiza minimalizacji kosztów, Wnioskodawca przedstawił rozbudowany model uwzględniający szereg parametrów klinicznych służących do oszacowania efektu zdrowotnego i kosztów porównywalnych technologii medycznych.

Przedłożony model został uprzednio przedstawiony Agencji w ramach oceny produktu leczniczego Orfadin w postaci kapsułek (Zlecenie 105//2015 BIP AOTMiT), gdzie oceniono jego strukturę jako poprawną.

Biorąc pod uwagę równorzędną skuteczność porównywanych preparatów w ramach oszacowań przyjęto te same dane kliniczne i koszty dla obu leków. Tym samym, wszystkie założenia autorów analizy dot.: m.in. uwzględnionych parametrów klinicznych, kosztów, długości horyzontu czasowego oraz przyjętego zestawu wartości użyteczności mają neutralny wpływ na wyniki analizy, co potwierdziła analiza wrażliwości Wnioskodawcy.

Jedynym czynnikiem, który ma wpływ na wyniki analizy ekonomicznej to koszt wnioskowanej interwencji oraz koszt komparatora, co również potwierdzają wyniki analizy wrażliwości. Wyłącznie wyniki scenariusza, w którym koszty komparatora oszacowano na podstawie danych NFZ (danych sprzedażowych za okres I-IX.2017 z Komunikatów NFZ), różnią się od wyników analizy podstawowej Wnioskodawcy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy wskazują, że wydatki płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu Orfadin zawiesina doustna stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” i w istniejącej grupie limitowej 1140.0, Nityzynon w scenariuszu podstawowym wyniosą:

- wariant bez RSS: [] w 2018 roku; [] w 2019 roku; [] w 2020 roku.
- wariant z RSS: [] w 2018 roku, [] w 2019 roku i 2020 roku.

Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy wskazują, że realizacja scenariusza nowego związana z finansowaniem ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach pozostanie bez wpływu na budżet płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców, bez względu na realizowany scenariusz wielkości populacji (koszty inkrementalne wynikające z realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego wyniosą 0,00 PLN w latach horyzontu analizy).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz AWA rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (dot. stosowania zawiesiny doustnej), jedną rekomendację pozytywną z ograniczeniami (dot. stosowania kapsułek) i jedną rekomendację negatywną (dot. stosowania kapsułek).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na biorównoważność zawiesiny doustnej w stosunku do leku w postaci kapsułek, możliwość dopełnienia dostępnych już postaci leku oraz bardziej precyzyjnego dawkowania. W rekomendacji CADTH 2018 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją (obniżkę ceny leku o co najmniej 74%). W rekomendacji negatywnej zwraca się uwagę na wysoki oszacowany współczynnik efektywności kosztowej.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Brak uwag.

14. Źródła

Analiza problemu decyzyjnego i kliniczna

- Ashorn 2006** 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.
- AusPAR 2011** An Australian Public Assessment Record, January 2011
- Chrzanowski 2006** Chrzanowski M., Czech M., Sykut-Cegielska J., Analiza kosztów tyrozydemii typu pierwszego w Polsce w roku 2006.
- De Laet 2013** De Laet C., Terrones Munoz V., Jaeken J., i wsp. Neuropsychological outcome of NTBC-treated patients with tyrosinaemia type 1. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 962-964.
- Hall 2001** Hall MG, Wilks MF, Provan WM i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) and mesotrione, inhibitors of 4-hydroxyphenyl pyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52(2): 169-177.
- Kubicka 2008** Kubicka K., Kawalec W., *Pediatrica*. Wyd.3 Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008: strona 182-183.
- Rudebeck 2015** Rudebeck M, Svensson L, Sahlberg M i wsp. Drug development for paediatric patients with inborn errors of metabolism (IEM)-A development program for an oral suspension of nitisinone for hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015; 38(1) SUPPL. 1: S350-S351.
- Scott 2006** The genetic tyrosinemias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C(2):121-6.
- Sobi.NTBC-001:** A study to evaluate the bioequivalence of Orfadin suspension 4 mg/ml compared to Orfadin capsules 10 mg, and the effect of food on the bioavailability of the suspension. An open-label, randomized, cross-over, single-dose study in healthy volunteers. Final Report of the Study. (Materiały udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682538?term=Nitisinone+OR+Orfadin+OR+NTBC&rank=6> (październik 2017).
- Rudebeck M, Svensson L, Sahlberg M i wsp. Drug development for paediatric patients with inborn errors of metabolism (IEM)-A development program for an oral suspension of nitisinone for hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015; 38(1) SUPPL. 1: S350-S351.
- Sobi.NTBC-002** Taste and palatability of Orfadin suspension. An open, non-controlled 3-day study in pediatric patients with hereditary tyrosinemia type 1 treated with Orfadin (Materiały udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01734889?term=Nitisinone+OR+Orfadin+OR+NTBC&rank=8> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002286-36/GB> (październik 2017)
- McKiernan P, Lindner M, Valayannopoulos V i wsp. Taste and palatability acceptance of a nitisinone suspension in children with hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015; 38(1) SUPPL. 1: S132.
- Kienstra 2018** Kienstra NS, van Reemst, van Ginkel, i wsp. Daily variation of NTBC and its relation to succinylacetone in tyrosinemia type 1 patients comparing a single dose to two doses a day. *J Inherit Metab Dis* 2018; 41: 181-186.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Narodowa Organizacja ds. Chorób Rzadkich** [No authors listed] Physician's Guide to Tyrosinemia Type 1. *NORD Guides for Physicians #1*. <https://rarediseases.org/for-patients-and-families/information-resources/physician-guides/> (marzec 2018).
- Nakamura 2015** Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H i wsp. Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int*. 2015; 57(1): 37-40.
- Chinsky 2017** Chinsky J, Rani S at al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*. 2017 Dec;19(12).
- CADTH 2018** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Nitisinone (ORFADIN —Sobi Canada Inc.) February 2018. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0531_Orfadin_complete_Feb-23-18.pdf [data dostępu 01.03.2018 r.]
- HAS 2007** Haute Autorité de Santé. Commission De La Transparence. Direction de l'évaluation des actes et produits de santé. Laboratoires SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL AB Nitisinone. 20 juin 2007. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4515_orfadin_.pdf [data dostępu 01.03.2018 r.]
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé. Commission De La Transparence. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Nitisinone. 14 décembre 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15598_ORFADIN_QD_INS_Avis1_CT15598.pdf [data dostępu 01.03.2018 r.]
- PBAC 2014** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Nitisinone; 2 mg capsule, 60, 5 mg capsule, 60, 10 mg capsule, 60; Orfadin®. Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/nitisinone-psd-11-2014.pdf> [data dostępu 01.03.2018 r.]
- PBAC 2015** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Nitisinone; 2 mg capsule, 60; 5 mg capsule, 60; 10 mg capsule, 60; Orfadin®. Public Summary Document – July 2015 PBAC Meeting. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/nitisinone-psd-july-2015.pdf> [data dostępu 01.03.2018 r.]
- TLV 2005** Tandvårds- Och Läkemedelsförmånsverket. LFN beslutar att läkemedlet Orfadin ska ingå i förmånerna. Publicerad 01 april 2005. https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac31fff/1510316383207/BES_050329_orfadin.pdf [data dostępu 01.03.2018 r.]
- TLV 2015** Tandvårds- Och Läkemedelsförmånsverket. Orfadin (nitisinon) oral suspension 4 mg/ml, som används för behandling av den sällsynta och ärftliga ämnesomsättningssjukdomen hereditär tyrosinemi typ 1 (HT-1), ingår i högkostnadsskyddet från och med den 28 augusti 2015.

<https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac30444/1510316361848/Bes150827-orfadin.pdf> [data dostępu 01.03.2018 r.]

Pozostałe publikacje

- Golicki 2015** Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015 Feb 27;125(1-2):18-26.
- Larochelle 2012** Larochelle J, Alvarez F, Bussi eres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J, Faucher F, Fenyves D, Goodyer P, Grenier A, Holme E, Laframboise R, Lambert M, Lindstedt S, Maranda B, Melan on S, Merouani A, Mitchell J, Parizeault G, Pelletier L, Phan V, Rinaldo P, Scott CR, Scriver C, Mitchell GA. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Qu bec. *Mol Genet Metab.* 2012 Sep;107(1-2):49-54Epub 2012 Jul 13.
- Longworth 2003** Longworth L, Bryan S. An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients. *Health Econ.* 2003 Dec;12(12):1061-7.
- Masurel-Paulet 2008** Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D, Sarles J, de Baulny HO, Touati G. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis.* 2008 Feb;31(1):81-7. Epub 2008 Jan 25.
- Mohammad 2012** Mohammad S, Hormaza L, Neighbors K, Boone P, Tierney M, Azzam RK, Butt Z, Alonso EM. Health status in young adults two decades after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012 Jun;12(6):1486-95. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04080.x. Epub 2012 May 8.
- Raimann 2012** Raimann E, Cornejo V, Arias C, Cabello JF, Castro G, Fern andez E, de la Parra A. Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-ciclohexanedione (NTBC). *Rev Med Chil.* 2012 Feb;140(2):169-75.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna), podawany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1), [REDACTED], Kraków, 2017.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej: Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1), [REDACTED], Kraków, październik 2017.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich, [REDACTED], Kraków, październik 2017.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony: Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich, [REDACTED], Kraków, październik 2017.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) zgodnie z uwagami AOTMiT, Kraków, marzec 2018.
- Załącznik 6. Strategie wyszukiwania Agencji.
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego.