



Rekomendacja nr 39/2018

z dnia 26 kwietnia 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Orfadin (nityzynon), zawiesina doustna, 4mg/ml, 1 butelka 90 ml w ramach programu lekowego „leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) (ICD-10 E70.2)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Orfadin (nityzynon), zawiesina doustna, 4 mg/ml, 1 butelka 90 ml w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) (ICD-10 E70.2).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz odnalezione rekomendacje, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne.

Analiza kliniczna została przeprowadzona na podstawie badań oceniających biorównoważność produktu leczniczego Orfadin w postaci zawiesiny, z aktualnie finansowanym ze środków publicznych, lekiem Orfadin w postaci kapsułek twardych.

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 leku oraz maksymalnego stężenia leku w osoczu (C_{max}) wskazują na biorównoważność wnioskowanego leku z lekiem Orfadin w kapsułkach twardych.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że nityzynon w obu postaciach jest dobrze tolerowany zarówno przez zdrowych ochotników jak i pacjentów chorych na tyrozynemię typu I. Wszystkie raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane charakteryzowało łagodne nasilenie, nie wystąpiły też zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów. Analiza nie wykazała różnic, ze względu na ten sam koszt obu leków oraz uwzględnioną propozycję podziału ryzyka.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją dodatkowej postaci nie spowoduje wzrostu kosztów.

Przedmiot wniosku



Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Orfadin (nityzynon), zawiesina doustna, 4mg/ml, 1 butelka 90 ml EAN: 5909991221751, o proponowanej cenie zbytu netto [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej to lek stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie tyrozydemii typu I (HT-1) (ICD-10 E70.2)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Tyrozydemia typu I (HT-1) jest wrodzonym zaburzeniem metabolizmu tyrozyny (dziedziczona autosomalnie recesywnie). Przyczyną choroby jest deficyt enzymu hydrolazy fumaryloacetoocyanu (PAH), który katalizuje ostatni etap metabolizmu tyrozyny. Jego brak prowadzi do powstania alternatywnych metabolitów: maleiloacetoocyanu (MAA), fumaryloacetoocyanu (FAA) i ich pochodnych bursztyniloacetonu i bursztyniloacetoocyanu. Typ I tyrozydemii może prowadzić do niewydolności wątroby i nerek, zaburzeń ze strony układu nerwowego (np. neuropatia), szkieletowego (krzywica hipofosfatemiczna), a także zwiększonego ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego. U dzieci dochodzi do opóźnienia zdolności chodu. Ponadto mogą wystąpić zaburzenia oddychania, tachykardia, napady drgawkowe i śpiączka, czasami doprowadzające do zgonu.

Przebieg tyrozydemii typu I jest osobniczo zmienny. Obraz choroby może się różnić w populacji osób chorych. Najczęściej objawy tyrozydemii typu I pojawiają się już w pierwszych miesiącach życia dziecka, rzadziej u dzieci starszych i dorosłych.

Istnieją trzy typy tyrozydemii, każdy z charakterystycznymi objawami, spowodowanymi niedoborem innego enzymu: ostra, podostra i przewlekła.

- Ostra objawia się w pierwszych miesiącach życia (2.-4. miesiąc życia) i obejmuje 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;
- Podostra pojawiają 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;
- Przewlekła objawia 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.

Dane pochodzące z Ministerstwa Zdrowia wskazują, że w Polsce 14 pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I stosuje preparaty nityzynonu, które zostały sprowadzone w ramach importu docelowego oraz 3 pacjentów jest po przeprowadzonym przeszczepie wątroby. Natomiast dane dostarczone od wnioskodawcy wskazują na 15 osób z tyrozydemią typu I stosujących 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 tyrozydemii typu I. Wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w coraz większej populacji w Polsce może spowodować, że rozpoznawalność się zwiększy. Częstość występowania schorzenia w ogólnej populacji szacuje się na około 1:100 000. Tyrozydemią typu I można zakwalifikować do chorób ultrazadkich.

Dwuletni wskaźnik przeżycia u nieleczonych pacjentów z tyrozinemią typu I zdiagnozowaną przed ukończeniem 2. miesiąca życia wynosi 29%. U pacjentów zdiagnozowanych pomiędzy 2. a 6. miesiącem życia wynosi on 74%, natomiast po 5 latach spada do 30%. U dzieci, u których wykryto chorobę w wieku 6 miesięcy lub później dwuletni wskaźnik przeżycia wynosi 96%, natomiast po 5 latach wynosi 60%. Na rokowanie w przebiegu tyrozinemii typu I wpływ ma przede wszystkim wystąpienie komplikacji takich jak rak wątroby czy krzywica hipofosfatemiczna. U 30% przypadków u dzieci i u wszystkich dorosłych z tyrozinemią 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.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce we wskazaniu tyrozinemia typu I, jedynym dostępnym produktem leczniczym stosowanym w celu zmniejszenia objawów jest nityzynon, jednakże w postaci kapsułek twardej, w odróżnieniu od wnioskowanej postaci jaką jest zawiesina doustna. Lek ten jest stosowany w ramach programu lekowego.

Jako komparator dla wnioskowanej technologii lekowej uznany został nityzynon w postaci kapsułek twardej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wnioskowany produkt leczniczy Orfadin zawiera substancję leczniczą nityzynon w postaci zawiesiny doustnej (4mg/ml, 1 butelka 90 ml).

Nityzynon jest konkurencyjnym inhibitorem dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogonianu, enzymu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetoctanu w szlaku katabolicznym tyrozyny. Hamując normalny katabolizm tyrozyny u pacjentów z HT-1, nityzynon przeciwdziała kumulacji toksycznych półproduktów - maleiloacetoctanu i fumaryloacetoctanu.

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego Orfadin, wnioskowane wskazanie jest zbieżne ze wskazaniem zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło badania:

- Badanie Sobi.NTBC-001 – otwarte, randomizowane badanie kliniczne z grupami skrzyżowanymi (I fazy) oceniające biorównoważność nityzynonu w postaci zawiesiny oraz kapsułek, dodatkowo oceniano wpływ przyjmowania pokarmu na biodostępność leku w postaci zawiesiny; okres leczenia obejmował: okres podania każdej formy w 3 dawkach + po 2 tygodnie okresu wycierania między każdą zmianą; oprócz leku nie była stosowana dodatkowa terapia; okres obserwacji: 8 tygodni; liczba pacjentów: 12 (zdrowi pacjenci);

- Badanie Sobi.NTBC-002 – otwarte, nierandomizowane badanie (I fazy) oceniające smak, akceptowalność i smakowitość (ang. *palatability*) nityzynonu przyjmowanego w postaci zawiesiny doustnej; nityzynon podawany w postaci zawiesiny doustnej przed posiłkiem w dawce odpowiadającej dotychczasowemu leczeniu nityzynonem w formie kapsułek; okres leczenia: 3 dni; okres obserwacji: 28 dni; liczba pacjentów: 18;
- Hall i wsp. 2001 – nierandomizowane badanie oceniające biorównoważność nityzynonu w postaci roztworu z nityzynonem w postaci kapsułek twardych.

Ocena jakości badania Sobi.NTBC-001 włączonego do analizy przeprowadzona została według zaleceń Cochrane, zgodnie z którą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako:

- Niskie dla domen: metody randomizacji, utajenia randomizacji, niepełnych danych;
- Niejasne dla domen: zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych, wybiórcze raportowanie wyników;
- Wysokie dla domeny: zaślepienie uczestników i personelu medycznego (badanie otwarte).

Badanie jednoramienne Sobi.NTBC-002 zostało ocenione w skali NICE na 7 punktów z 8 możliwych.

Skuteczność kliniczna

Badanie Sobi.NTBC-001

Ocenę parametrów farmakokinetycznych dokonywano w trzech populacjach:

- Populacja FAS (ang. Full Analysis Set) definiowana 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 przeprowadzono analizę wariancji (ANOVA);
- Populacja PPSBE (ang. Per Protocol Set Bioequivalence) definiowana 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) definiowana jako 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 jedną osobę).

Punkty końcowe w ramach, których wyniki analizy wykazała biorównoważność nityzynonu w postaci zawiesiny względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych:

- AUC_{72h} po podaniu pojedynczej dawki na czczo (populacja FAS i PPSBE). Parametr mierzono przed podaniem leku, a następnie w kolejnych minutach i godzinach (do 72h po podaniu);
- C_{max} po podaniu na czczo (populacja FAS i PPSBE). Parametr mierzono przed podaniem leku, a następnie w kolejnych minutach i godzinach (do 72h po podaniu).

Punkty końcowe w ramach, których wyniki analizy nie pozwoliły na przeprowadzenie porównania między nityzynonem w postaci zawiesiny względem nityzynonu (podana na czczo lub wraz z posiłkiem) w postaci kapsułek twardych podawanych na czczo:

- Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w przedziale czasu od zera do nieskończoności (AUC_(0-∞));
- Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi (t_{max}). Należy dodać, że mediana czasu do osiągnięcia C_{max}: wyniosła 0,38 h w przypadku podania zawiesiny

doustnej, 3,5 h w kapsułek twardych oraz 8 h w postaci zawiesiny doustnej podawany z posiłkiem;

- Końcowy okres półtrwania;
- Pozorny całkowity klirens (CL/F);
- Objętość dystrybucji w fazie końcowej (Vz/F)

Badanie Sobi.NTBC-002

Ocenę 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.

W ramach analizy dokonano oceny nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej pod względem:

- Smaku (pacjenci oceniali smak podawanego leku w 5-stopniowej skali, gdzie 1-bardzo niesmaczny a 5-bardzo smaczny) grupie pacjentów w wieku 5-18 lat w:
 - pierwszym i drugim dniu większość chorych oceniła podawany preparat jako smaczny lub bardzo smaczny (83,3%), nikt nie ocenił leku jako niesmaczny lub bardzo niesmaczny;
 - trzecim dniu oceniono preparat jako smaczny lub bardzo smaczny (66,6%), nikt z nie ocenił leku jako bardzo niesmaczny;
- Akceptowalność (rodzice oceniali reakcję dziecka na podawany preparat w 5-stopniowej skali gdzie 1-bardzo źle, a 5-bardzo dobrze) w grupie pacjentów w wieku do 5 lat w:
 - w pierwszym i drugim dniu wszystkie analizowane dzieci zareagowały dobrze lub bardzo dobrze na podawany preparat;
 - w trzecim dniu wszystkie analizowane dzieci zareagowały dobrze lub bardzo dobrze na podawany preparat.
- Smakowitość (ang. palatability) (pacjenci odpowiadali na pytanie: „Jak odczuwałeś podane lekarstwo w Twoich ustach?” i oceniali w skali od 1 do 5 gdzie 1 to bardzo zła a 5 bardzo dobra) nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat została oceniona przez większość chorych na dobrą lub bardzo dobrą (69,4%);

Ogólna akceptowalność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej wyniosła 75% dzieci przyjmujących dotychczas lek w postaci zawartości kapsułek zmieszanej z posiłkiem lub płynem.

Dodatkowe badania włączone do analizy

Badanie Hall i wsp. 2001

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic 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 ($t_{1/2}$).

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, a także niezależnie od porównywanych grup.

Nityzynon w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do stosowania samej diety istotnie statystycznie, zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu ogółem, zgonu przed przeszczepem wątroby, przeszczepu wątroby.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny a samą dietą w odniesieniu do ryzyka wytypowania zgonów po przeszczepie wątroby.

Badanie NTBC Study

Badanie wykazało, iż terapia nityzynonem w formie kapsułek twardych oraz jednoczesne 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

W badaniu porównywano podawanie nityzynonu 1 raz dziennie w czasie śniadania lub w czasie kolacji z grupą, w której nityzynon był podawany 2 razy dziennie. Okres leczenia/obserwacji wynosił 3 dni. Stężenia nityzynonu różniły się znacznie w czasie dnia, szczególnie gdy lek przyjmowano tylko podczas śniadania, jakkolwiek nie stwierdzono znaczących różnic w stężeniach nityzynonu pomiędzy różnymi schematami dawkowania. Chwilowe stężenia nityzynonu były ujemnie skorelowane ze stężeniem bursztynyloacetonu (wynik był statystycznie istotny). Bursztynyloaceton w ilościach wykrywalnych ilościowo stwierdzono tylko u osób stosujących nityzynon raz na dobę i związane było to z chwilowymi stężeniami nityzynonu $<44,3 \mu\text{mol/L}$, natomiast u pacjentów stosujących nityzynon dwa razy na dobę nie wykazano ilościowo wykrywalnego bursztynyloacetonu.

Bezpieczeństwo

Badanie Sobi.NTBC-001

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie 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.

W badaniu 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.

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.

Badanie Sobi.NTBC-002

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).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Orfadin

Ze względu na mechanizm działania leku, podczas stosowania nityzyny, występuje wzrost stężenia tyrozyny u wszystkich pacjentów.

Działania występujące:

- Często: trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka;
- Niezbyt często: leukocytoza, zapalenie powiek, złuszczające zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, świąd.

Dodatkowo raporty PSUR z lat 1997-1998, 1999 i 2000-2001, informacje odnalezionych na stronach FDA i Netherland Pharmacovile Centre Lareb oraz wyników badania postmarketingowego wykazały, iż raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z zastosowaną terapią (działaniami niepożądanymi) były: anemia, trombocytopenia, złuszczające 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 zostały zaliczone do grupy niezwiązanej z zastosowaniem terapii opartej na nityzynie oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem jest fakt, że analizę kliniczną oparto jedynie na badaniach oceniających biorównoważność postaci leku Orfadin w zawiesinie z postacią leku w kapsułkach twardych.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące ograniczenia:

- włączono jedynie dwa badania, w których nityzynon podawano we wnioskowanej postaci leku, które nie zostały zaprojektowane w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowanego preparatu leczniczego;
- badanie Sobi.NTBC-1 było badaniem otwartym;
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów porównującą stosowanie wnioskowanej technologii z obecnie refundowaną technologią lekową różniącą się postacią leku od wnioskowanej. Za horyzont czasowy w analizie przyjęto 6,7 roku. Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5 % dla efektów zdrowotnych.

Uwzględniono następujące koszty z perspektywy płatnika publicznego:

- 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;
- Koszt leczenia działań niepożądanych zastosowania nityzynonu.

Całkowity koszt terapii nityzynonem zarówno w postaci zawiesiny doustnej, jak i w postaci kapsułek są takie same i wynoszą:

- Bez RSS:
 - [redacted] z perspektywy NFZ;
 - [redacted] z perspektywy wspólnej.
- Z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] z perspektywy NFZ;
 - [redacted] z perspektywy wspólnej.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, w tym analizy wartości skrajnych wykazano wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. 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.

Wskazanie, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu,

to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Progowa cena zbytu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej równa jest cenie zbytu netto produktu Orfadin w postaci zawiesiny doustnej.

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2,5-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Wnioskodawca oszacował, że liczba pacjentów włączana do programu, która będzie stosować wnioskowaną technologię lekową, będzie wynosić: 4 pacjentów w 1 roku; 5 pacjentów w 2 roku; 5 pacjentów w 3 roku (w wariantach minimalnym w: I roku – 4, II roku – 4, III roku – 4 pacjentów; w wariantach maksymalnym: w I roku – 5, II roku – 6, III roku – 7 pacjentów).

Z danych Ministerstwa Zdrowia wynika, że obecnie w Polsce żyje 14 pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. W ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego założono, że wzrost liczby pacjentów będzie wynosił 1 pacjenta na 3 lata, natomiast w scenariuszu maksymalnym założono coroczny wzrost wielkości populacji na poziomie 1 jednego pacjenta.

Kategorie kosztowe zidentyfikowane przez wnioskodawcę obejmowały:

- 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).

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę 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 na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Uwagi do zapisów programu lekowego

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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do postępowania terapeutycznego u pacjentów z tyrozyndemią:

- Narodowej Organizacji ds. Chorób Rzadkich (USA);
- Grupa ekspertów Europa i Kanada 2017;
- Grupa ekspertów Japonia 2015.

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.

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne odnoszące się do produktu leczniczego Orfadin w zawieszynie:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2016;
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2015.

Dodatkowo odnaleziono rekomendacje dotyczące leku Orfadin w kapsułkach:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2018 – Pozytywna rekomendacja z ograniczeniami. Warunki dotyczyły specjalizacji oraz doświadczenia lekarza przepisującego lek oraz obniżki ceny leku;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2015 – rekomendacja negatywna ze względu na brak efektywności kosztowej.

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.

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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.02.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.106.2018.5.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Orfadin (nityzynon), zawiesina doustna, 4mg/ml, 1 butelka 90 ml w ramach programu lekowego „leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) (ICD-10 E70.2)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 40/2018 z dnia 23 kwietnia 2018 roku w sprawie oceny leku Orfadin (nityzynon) w ramach programu lekowego: „Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) (ICD-10 E70.2)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2018 z dnia 23 kwietnia 2018 roku w sprawie oceny leku Orfadin (nityzynon) w ramach programu lekowego: „Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) (ICD-10 E70.2)”
2. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.5.2018z dnia 12 kwietnia 2018 roku wniosek o objęcie refundacją leku Orfadin (nityzynon) w ramach programu lekowego: „Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) (ICD-10 E70.2)”