



## **Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego**

Odpowiedź na pismo  
nr OT.4231.3.2022.MR.11

## Autorzy

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

## Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl  
<http://www.healthquest.pl>

## Spis treści

Spis treści.....	3
Uwaga I.1.....	4
Uwagi II.1. oraz II.2. ....	6
Uwaga II.3. ....	8
Uwaga III.1. ....	9
Uwaga III.2.....	10
Uwaga III.3.....	11
Uwaga III.4.....	12
Uwaga III.5.....	13
Uwaga IV. ....	14
Bibliografia .....	15
Aneks .....	16

## Uwaga I.1.

„Populacja uwzględniona w analizach jest węższa od populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana. W kryteriach kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego uwzględniono zaburzenie cyklu mocznikowego potwierdzone badaniem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, obejmujące niedobór „arginazy”. Tymczasem w analizach Wnioskodawcy uwzględniono zaburzenie cyklu mocznikowego obejmujące niedobór „arginazy I”. W świetle powyższej uwagi, analizy Wnioskodawcy nie spełniają w całości wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.”

### Odpowiedź:

Pierwotna wersja programu lekowego w kryteriach kwalifikacji uwzględniała zaburzenie cyklu mocznikowego potwierdzone badaniem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, obejmujące niedobór „arginazy I”. Poprawiona przez Ministerstwo Zdrowia wersja programu lekowego (styczeń 2022) w swojej treści w kryteriach kwalifikacji zawierała zaburzenie cyklu mocznikowego potwierdzone badaniem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, obejmujące niedobór „arginazy”. Różnica w zakresie kryteriów kwalifikacji między PICO analiz a treścią programu lekowego wynika z wyżej wspomnianej zmiany w zapisie programu lekowego wprowadzonej przez MZ.

Kryteria włączenia w programie lekowym są szersze w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego, ujętego w charakterystyce produktu leczniczego Ravicti, jednak taka treść programu lekowego została zaproponowana przez Ministerstwo Zdrowia.

Spośród 9 badań włączonych do analizy klinicznej 3 badania (opisane w publikacjach: Smitch 2013, Berry 2018 i Diaz 2019) obejmowały populację pacjentów z zaburzeniem cyklu mocznikowego wynikającym między innymi z deficytu arginazy. W publikacjach do wspomnianych badań w charakterystyce populacji opisywano deficyt „arginazy” (ang. *arginase deficiency*) - nie precyzowano jednak nazwy enzymu tj. nie użyto wyrażenia „arginaza I” (ang. *arginase 1 deficiency*) czy „arginaza II” (ang. *arginase 2 deficiency*). W związku z powyższym różnica w zapisie między niedoborem „arginazy” a niedoborem „arginazy I” w żaden sposób nie wpływa na wyniki przeglądu systematycznego, tym samym na wyniki uzyskane w analizach. W celu potwierdzenia tej tezy zaktualizowano wyszukiwanie materiałów klinicznych zamieniając w strategii wyszukiwania badań, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego, jedno zapytanie związane z omawianym enzymem tj. „*arginase 1 deficiency*” na „*arginase deficiency*”. Omawianą aktualizację przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane przeprowadzono dnia 10.03.2022. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań, poza tymi zakwalifikowanymi uprzednio do analizy klinicznej. Podsumowując, zmiana w strategii wyszukiwania badań dotycząca zapytania związanego z deficytem arginazy nie przyczyniła się do zmian w zakresie uzyskanych wyników przeglądu, a tym samym wyników analizy. W celu zachowania spójności w zapisie kryteriów włączenia do programu lekowego z PICO analiz dokonano zmian w zakresie PICO tj. zamiast niedoboru „arginazy I” uwzględniono niedobór „arginazy”. Zaktualizowane analizy dołączono do niniejszego pisma.

Ponadto, zgodnie z opiniami klinicystów [REDACTED] w Polsce brak jest pacjentów ze zdiagnozowanym deficytem arginazy, w związku z czym opisywana wyżej zmiana nie będzie miała wpływu na praktyczne zastosowanie wnioskowanej interwencji (m.in. na wielkość populacji docelowej).

## Uwagi II.1. oraz II.2.

*„Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach analizy problemu decyzyjnego nie przedstawiono opisu wszystkich technologii opcjonalnych, pominięto opis benzoesu sodu.”*

*„Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z benzoese sodu. Substancja ta jest wymieniana obok fenylomaślanu sodu w przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego Wnioskodawcy wytycznych klinicznych, jako surowiec farmaceutyczny jest zarejestrowany do użytku<sup>1</sup> w Polsce oraz zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w opracowaniu dot. oceny Arginine Veyron w leczeniu m.in. zaburzeń cyklu mocznikowego - deficytu OTC<sup>2</sup>, benzoese sodu jest technologią stosowaną w Polsce.”*

### Odpowiedź:

W APD w rozdziale 4.1 uzasadniono wybór komparatora biorąc pod uwagę benzoese sodu jako produkt leczniczy. Obecnie nie ma produktu leczniczego zawierającego benzoese sodu zarejestrowanego przez Europejską Agencję Leków (EMA) lub URPL, a tym samym dostępnego na polskim rynku.

W toku przeszukiwań strony EMA zidentyfikowano produkt Prohippur zawierający substancję czynną - benzoese sodu, który miał być stosowany w leczeniu następujących chorób dziedzicznych: hiperglicynemia nieketotyczna oraz zaburzenia cyklu mocznikowego. Dokument o wycofaniu wniosku o dopuszczenie do obrotu wydano 27 kwietnia 2018 roku. Wniosek o dopuszczenie do obrotu wycofano po przeprowadzeniu przez CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) oceny dokumentacji przedłożonej przez firmę i sformułowaniu listy pytań. CHMP miał zastrzeżenia związane z brakiem wystarczających dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania benzoesu sodu w różnych schorzeniach oraz brakiem badań klinicznych, w których stosowano produkt Prohippur. Zdaniem CHMP korzyści ze stosowania produktu Prohippur nie przewyższały ryzyka.

W związku z brakiem badań klinicznych dla benzoesu sodu nie ma możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego fenylomaślanu glicerolu ze wskazanym komparatorem w zakresie leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego. Dnia 11.03.2022 przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa benzoesu sodu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z rejestrów badań klinicznych. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano zaprojektowane iteracyjnie strategie (dołączono do wniosku - patrz Aneks, str. 16). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego badania randomizowanego dla benzoesu sodu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono: 1 badanie

obserwacyjne przeprowadzone w sposób retrospektywny dotyczące stosowania benzoesu sodu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego (Husson 2016) oraz badanie przeprowadzone według 3 protokołów, w którym w ramach 1. protokołu (1980-1984) 11 pacjentów z zaburzeniem cyklu mocznikowego przyjmowało benzoesan sodu, a w ramach 2. protokołu 22 pacjentów z UCD przyjmowało benzoesan sodu w połączeniu z fenyllooctanem sodu lub z fenylomaślanem sodu (Maestri 1995, Maestri 1996). Na stronie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) zidentyfikowano badanie obejmujące 7 zdrowych pacjentów przyjmujących benzoesan sodu (NCT02111200). Opisane wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego potwierdzają brak badań randomizowanych dla benzoesu sodu w leczeniu UCD, tym samym wskazują na brak możliwości przeprowadzenia porównania benzoesu sodu z wnioskowaną interwencją.

Benzoesan sodu stanowi surowiec farmaceutyczny zarejestrowany do użytku w Polsce, jednak nie podlega on refundacji. Precyzyjnie - refundacji podlegają leki apteczne, w tym zawierające w składzie benzoesan sodu (wykorzystywany jako substancja konserwująca), jednak refundacji nie może podlegać pojedynczy składnik:

*„Nie podlega refundacji sprzedaż jednoskładnikowych oraz wieloskładnikowych surowców farmaceutycznych wydanych pacjentowi w oryginalnym opakowaniu wytwórcy lub jego części w opakowaniu własnym apteki. Taką interpretację przepisów przedstawił Narodowy Fundusz Zdrowia w odpowiedzi na pismo Naczelnej Izby Aptekarskiej.”*

*(Źródło: <https://mgr.farm/aktualnosci/wydanie-w-aptece-surowca-farmaceutycznego-nie-bedzie-refundowane/> )*

Ponadto, benzoesan sodu może wiązać się z uszkodzeniami wątroby. W ramach analizy bezpieczeństwa zidentyfikowanego badania obserwacyjnego (Husson 2016), obejmującego 61 pacjentów hospitalizowanych w 6 ośrodkach we Francji wymagających dożylnego przyjmowania benzoesu sodu z powodu zaburzeń cyklu mocznikowego odnotowano 22 zdarzenia niepożądane związane z wątrobą, tj. 10 przypadków niewydolności wątroby oraz 12 przypadków cytolyzy wątroby (bez niewydolności wątroby).

## Uwaga II.3.

*„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych nie przedstawiono informacji dostępnych na stronie FDA.”*

### **Odpowiedź:**

W analizie klinicznej w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych błędnie nie przedstawiono kompleksowych informacji dostępnych na stronie FDA.

W rozdziale 4.6 analizy klinicznej wprowadzono uzupełnienie informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania fenylomaślanu glicerolu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące ze strony internetowej FDA. Uzupełnioną analizę kliniczną dołączono do niniejszego pisma.



## Uwaga III.1.

„Nie przedstawiono analizy ekonomicznej, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy (§5 ust. 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W świetle uwag EMA dot. skuteczności fenylomaślanu glicerolu w porównaniu do fenylomaślanu sodu wskazujących na klinicznie istotne różnice oraz wskazane w analizie klinicznej Wnioskodawcy istotnie statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej interwencji przedstawione w pracy Longo 2017, twierdzenie o równoważności fenylomaślanu glicerolu w porównaniu z fenylomaślanem sodu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, w populacji z zaburzeniami cyklu mocznikowego wydaje się nieuzasadnione. Dodatkowo należy zaznaczyć, iż w ramach rekomendacji refundacyjnej CADTH 20175 dla leku Ravicti podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę użyteczności kosztów przeprowadzoną w horyzoncie dożywnym pacjenta (do 100 roku życia) z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznego. Natomiast AWMSG w rekomendacji z 2019 roku wskazał, że zastosowanie analizy minimalizacji kosztów jako niewłaściwe, biorąc pod uwagę brak dobrze zaprojektowanych badań równoważności oraz różnice w bezpieczeństwie leków i ich postaci.”

### Odpowiedź:

W publikacjach zbiorczych Longo 2017, Berry 2014, Diaz 2013 obejmujących włączone do głównej części analizy klinicznej badania krótko- i długoterminowe: wykazano istotną statystycznie i klinicznie różnicę na korzyść terapii fenylomaślanem glicerolu w porównaniu do fenylomaślanu sodu w zakresie 24-godzinnej kontroli poziomu amoniaku we krwi pacjentów ostatniego dnia leczenia daną interwencją. Podczas leczenia GPB odnotowano także znacząco mniej nieprawidłowych wartości amoniaku (powyżej 35  $\mu\text{mol/L}$ ) w porównaniu z leczeniem NaPBA. U wszystkich pacjentów zarejestrowano również niższy średni poziom glutaminy podczas leczenia GPB, w porównaniu do NaPBA.

Przełożenie różnic w parametrach laboratoryjnych na wymierny zysk w postaci zwiększenia jakości życia wymaga wiarygodnych badań/danych. Analiza użyteczności złożona do kanadyjskiej agencji HTA była obarczona wieloma ograniczeniami związanymi z niepewnością co do metody oszacowania korelacji poziomu amoniaku we krwi i ryzyka przełomu hiperamonicznego (CADTH 2016). Zaburzenia cyklu mocznikowego należą do grupy chorób rzadkich, co ogranicza dostępność danych umożliwiających przekalkulowanie tej różnicy. Oszacowany zysk zdrowotny na podstawie różnic w zakresie 24-godzinnej kontroli poziomu amoniaku we krwi wiązałby się z niepewnością. W związku z tym podjęto decyzję o wykonaniu analizy techniką minimalizacji kosztów uznając, że fenylomaślan glicerolu jest co najmniej porównywalny do fenylomaślanu sodu. **Przyjęte założenie można uznać za konserwatywne w związku z obserwowanymi różnicami w zakresie kontroli poziomu amoniaku we krwi na korzyść fenylomaślanu glicerolu.**

Każda analiza ekonomiczna wiąże się z ograniczeniami, należy podkreślić, że uwagi zgłaszane w rekomendacji walijskiej agencji HTA nie skutkowały negatywną decyzją refundacyjną dla leku Ravicti®. Fenylomaślan glicerolu uzyskał pozytywną rekomendację zarówno walijskiej agencji HTA jak i pozostałych agencji HTA, które oceniały zasadność refundacji leku Ravicti® (AWMSG 2019, SMC 2018, CADTH 2016).

## Uwaga III.2.

*„Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku nie zawiera oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii, (§5 ust. 2 pkt 1 lit. a Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: w ramach szacowania dawki fenylomaślanu u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali fenylomaślan sodu, nie zaokrąglono dawki w górę do najbliższego 0,5 ml w przypadku pacjentów w wieku 2 lat i starszych.”*

### **Odpowiedź:**

Dawkę fenylomaślanu glicerolu dla pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu określono na podstawie przelicznika zamieszczonego w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) Ravicti®. Zgodnie z informacją z ChPL dawkę fenylomaślanu glicerolu równoważną dawce fenylomaślanu sodu szacuje się przy wykorzystaniu współczynnika 0,86. Zaokrąglenia, o których wspomina ChPL wynikają z płynnej formy leku i dokładności strzykawki.

Odstąpiono od zaokrąglania dawki leku tak by zachować równowagę dawek porównywanych technologii. Jest to szczególnie istotne w kontekście analizy minimalizacji kosztów. Zaokrąglenia dawek spowodowałyby, że de facto dawka efektywna fenylomaślanu glicerolu byłaby większa niż fenylomaślanu sodu. Miałyby to jednokierunkowy wpływ na wyniki minimalizacji kosztów, gdyż większa dawka wiąże się z większym kosztem natomiast nie może zostać przełożona na większą skuteczność leku. Również walijska agencja wskazywała, że zaokrąglenie dawki oszacowanej na podstawie współczynnika 0,86 (dla pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu) będzie prowadzić do utraty równowagi dawek w minimalizacji kosztów. Podobną opinię zamieszczono w dokumentacji szkockiej agencji HTA, w której scenariusz bez zaokrąglania został uznany scenariuszem preferowanym (SMC 2018). Tym samym wyniki scenariusza zakładającego zaokrąglenie dawki w przypadku pacjentów wcześniej leczonych dołączyły do analizy ekonomicznej jako scenariusz analizy wrażliwości.

## Uwaga III.3.

*„Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku nie zawiera oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§5 ust. 2 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).”*

### **Odpowiedź:**

Analizę ekonomiczną uzupełniono o oszacowanie wyników zdrowotnych dla każdej z ocenianych technologii. Dane do oszacowania efektów zdrowotnych zamieszczono w rozdziale 2.5 dokumentu analizy ekonomicznej. W rozdziale zawierającym wyniki zamieszczono wartość oszacowanego współczynnika kosztów i efektów zdrowotnych dla każdej z technologii.

## Uwaga III.4.

*„Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4. (§5 ust. 4 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: w ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono ceny progowej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.”*

### **Odpowiedź:**

Na koszt technologii opcjonalnej składa się koszt leku i koszt świadczeń medycznych. Koszty leku stanowią 97% kosztu całkowitego terapii.

Koszt technologii opcjonalnej (leku Ammonaps) jest ponoszony w całości przez pacjenta z tego względu aby zrównać koszty porównywanych leków z perspektywy NFZ koszt leku Ravicti® musi zostać przeniesiony na inny podmiot (wnioskodawcę). Stąd też odstąpiono od analizy progowej z perspektywy NFZ uznając, że nie pozwala na ocenę kosztów leków w odniesieniu do przyjętego komparatora.

## Uwaga III.5.

„W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie testowano wariantu analizy, w którym:

- wykorzystane zostaną dane dotyczące rzeczywistego dawkowania leków z badań klinicznych;
- wykorzystana zostanie alternatywna cena leku Ammonaps. Agencja sugeruje uwzględnienie ceny leku Ammonaps dostępnej na portalu Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/tanszeZamienniki/szukaj>;

Dodatkowo, biorąc pod uwagę, że Wnioskodawca jest równocześnie podmiotem odpowiedzialnym dla leku Ammonaps, sugeruje się wykorzystanie w analizie rzeczywistych danych kosztowych leku fenylomaślanu sodu.”

### Odpowiedź:

Lek Ammonaps nie podlega obecnie refundacji. Marża hurtowa i detaliczna dla leków poza refundacją nie jest regulowana. Podmiot odpowiedzialny nie posiada danych dotyczących ceny detalicznej leku Ammonaps.

Zgodnie z sugestią analityków Agencji scenariusze analizy ekonomicznej zostały przekalkulowane w oparciu o cenę leku Ammonaps dostępną na stronie Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia.

Badania kliniczne mogą nie odzwierciedlać praktyki klinicznej odnośnie dawkowania leku z uwagi na większy nadzór terapii i monitorowania zdrowia, co może wpływać na np. częstsze dostosowywanie dawki.

Badania włączone do analizy klinicznej różniły się między sobą charakterystyką włączanych pacjentów w zakresie wieku. Żadne z badań nie obejmowało całej populacji docelowej. Badania dotyczyły dzieci w określonym przedziale wiekowym lub dorosłych. Z tego względu uznano, że dane z badań klinicznych nie będą dobrze odzwierciedlać zapotrzebowania na lek w populacji docelowej.

Należy zwrócić uwagę, że pacjenci włączani do badań klinicznych w większości byli wcześniej leczeni fenylomaślanem sodu, podczas gdy w Polsce większość pacjentów nie jest leczonych fenylomaślanem sodu. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ravicti® różnicuje sposób dawkowania w zależności od wcześniejszego stosowania fenylomaślanu sodu.

W żadnym z ocenianych raportów HTA nie określano dawki na podstawie danych o zużyciu leków z badań klinicznych (AWMSG 2019, SMC 2018, CADTH 2016). W raporcie walijskiej agencji HTA podkreślono znaczenie braku wcześniejszego leczenia fenylomaślanem dla określenia dawki leku Ravicti® (AWMSG 2019).

W ramach analizy wrażliwości wykonano szereg scenariuszy zróżnicowanych w zakresie zapotrzebowania na lek, m.in. analiza tylko dla dorosłych, dzieci, pacjentów wcześniej nieleczonych fenylomaślanem sodu.

## Uwaga IV.

*„Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet posłużono się Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe opublikowanym dnia 16.10.2020 r. oraz Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 59/2021/DGL zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe opublikowanym dnia 01.04.2021 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne było Zarządzenie Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe opublikowane dnia 09.09.2021 r.*

*Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet posłużono się Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 25/2020/DSOZ zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna opublikowanym dnia 28.02.2020 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne było Zarządzenie Prezesa NFZ nr 129/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna opublikowane dnia 09.07.2021 r.*

*W analizie wpływu na budżet posłużono się Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 78/2020/DSOZ zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień opublikowanym dnia 02.06.2020 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne było Zarządzenie Prezesa NFZ nr 119/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień opublikowane dnia 28.06.2021 r.”*

### **Odpowiedź:**

Wprowadzone w zarządzeniach zmiany nie dotyczyły danych wejściowych wykorzystanych w analizie wpływu na budżet. Tym samym w dokumencie analizy wpływu na budżet zaktualizowano przypisy bibliograficzne dotyczące zarządzeń. Analiza jest aktualna na dzień złożenia wniosku.



## Bibliografia

AWMSG. Appraisal report. <https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/appraisal-report-glycerol-phenylbutyrate-ravicti-2127/> dostęp: 2022.03.10.

Berry SA, Lichter-Konecki U, Diaz Ga et al. Glycerol Phenylbutyrate Treatment in Children with Urea Cycle Disorders: Pooled Analysis of Short and Long-term Ammonia Control and Outcomes. *Mol Genet Metab* 2014 May;112(1):17-24.

CADTH

[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0497\\_Ravicti\\_PE\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0497_Ravicti_PE_Report.pdf) dostęp: 2020.09.15.

Diaz GA, Krivitzky S, Mokhtarani M et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. *Hepatology* 2013;57(6):2171-9.

Husson MC, Schiff M, Fouilhoux A et al. Efficacy and safety of i.v. sodium benzoate in urea cycle disorders: a multicentre retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016;11:127; DOI 10.1186/s13023-016-0513-0.

Longo N, Holt RJ. Glycerol phenylbutyrate for the maintenance treatment of patients with deficiencies in enzymes of the urea cycle. *Expert opinion on orphan drugs* 2017;5(12):999-1010.

Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *The New England Journal of Medicine* 1996;335(12):855-9.

Maestri NE, Clissold DB, Brusilow SW. Long-term survival of patients with argininosuccinate synthetase deficiency. *The Journal of Pediatrics* 1995.

SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3649/glycerol-phenylbutyrate-ravict-final-july-2018-for-website.pdf> dostęp: 2020.09.15.

## Aneks

### Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

**Tab. 1. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa benzoesu sodu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w bazie Medline (PubMed) na dzień 11.03.2022.**

1.	sodium benzoate [Supplementary concept]	427
2.	sodium benzoate [Text Word]	1519
3.	benzoic acid sodium salt [Text Word]	11
4.	BZA [Text Word]	319
5.	benzoate of soda [Text Word]	4
6.	E211 [Text Word]	30
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1880
8.	urea cycle disorders [MeSH Terms]	1957
9.	urea cycle disorder [MeSH Terms]	1957
10.	urea cycle disorder [Text Word]	332
11.	urea cycle disorders [Text Word]	841
12.	UCDs [Text Word]	199
13.	UCD [Text Word]	1204
14.	carbamoyl phosphate synthase I deficiency [Text Word]	127
15.	CPS deficiency [Text Word]	19
16.	ornithine carbamoyltransferase deficiency [Text Word]	966
17.	OTC deficiency [Text Word]	347
18.	argininosuccinate synthetase deficiency [Text Word]	49
19.	ASS deficiency [Text Word]	20
20.	argininosuccinate lyase deficiency [Text Word]	65
21.	ASL deficiency [Text Word]	39
22.	arginase deficiency [Text Word]	118
23.	ARG deficiency [Text Word]	17
24.	ornithine translocase deficiency [Text Word]	2
25.	hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome [Text Word]	6
26.	HHH [Text Word]	379
27.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	3959
28.	#7 AND #27	146



**Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa benzoesu sodu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w bazie Embase na dzień 11.03.2022.**

1.	('sodium'/exp OR sodium) AND ('benzoate'/exp OR benzoate)	4254
2.	benzoic AND acid AND sodium AND salt	373
3.	BZA	497
4.	benzoate AND of AND soda	12
5.	E211	1294
6.	urea AND cycle AND disorders	2185
7.	urea AND cycle AND disorder	2761
8.	ucds	345
9.	ucd	16443
10.	carbamoyl AND phosphate AND synthase AND i AND deficiency	197
11.	cps AND deficiency	417
12.	ornithine AND carbamoyltransferase AND deficiency	1006
13.	otc AND deficiency	950
14.	argininosuccinate AND synthetase AND deficiency	298
15.	ass AND deficiency	296
16.	argininosuccinate AND lyase AND deficiency	302
17.	asl AND deficiency	612
18.	arginase AND deficiency	1031
19.	arg AND deficiency	1313
20.	ornithine AND translocase AND deficiency	10
21.	hyperornithinaemia hyperammonaemia AND homocitrullinuria AND syndrome	15
22.	hhh	526
23.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	24170
24.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6200
25.	#23 AND #24	282
26.	#23 AND #24 AND [embase]/lim	264

**Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa benzoesu sodu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w bazie Cochrane na dzień 11.03.2022.**

1.	MeSH decroptor: [Sodium Benzoate] explode all trees	27
2.	(sodium benzoate): ti,ab,kw	399
3.	{benzoic acid sodium salt): ti,ab,kw	2
4.	(BZA): ti,ab,kw	95
5.	(benzoate of soda): ti,ab,kw	2
6.	(E211): ti,ab,kw	4
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	436
8.	MeSH decroptor: [Urea Cycle Disorders, Inborn] explode all trees	29
9.	(urea cycle disorder): ti,ab,kw	59
10.	(UCD): ti,ab,kw	65
11.	(carbamoyl phosphate synthase I deficiency): ti,ab,kw	2
12.	(CPS deficiency): ti,ab,kw	10
13.	(ornithine carbamoyltransferase deficiency): ti,ab,kw	8
14.	(OTC deficiency): ti,ab,kw	8
15.	(argininosuccinate synthetase deficiency): ti,ab,kw	10
16.	(ASS deficiency): ti,ab,kw	15
17.	(argininosuccinate lyase deficiency): ti,ab,kw	1
18.	(ASL deficiency): ti,ab,kw	3
19.	(arginase deficiency): ti,ab,kw	16
20.	(ARG deficiency): ti,ab,kw	21
21.	(ornithine translocase deficiency): ti,ab,kw	0
22.	(hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome): ti,ab,kw	0
23.	(HHH): ti,ab,kw	21
24.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	206
25.	#7 AND #24	4