



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Ravicti (fenylomaślan glicerolu)
w ramach programu lekowego
Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu moczniowego
(ICD-10: E72.2)
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.3.2022

Data ukończenia: 31 marca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Immedica Pharma AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Immedica Pharma 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Immedica Pharma AB

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ARG	arginaza (arginase)
ARG1	arginaza I (arginase I)
ASL	liaza argininobursztynianowa (argininosuccinate lyase)
ASS	syntetaza argininobursztynianowa (argininosuccinate synthetase)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimisation analysis)
CPS	syntetaza karbamoilofosforanowa I (carbamoyl phosphate synthetase)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis)
CUR	współczynnik użyteczności kosztów (ang. cost-utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EIMD	European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	European public assessment report
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Der Gemeinsame Bundesausschuss
GPB	fenylomaślan glicerolu (ang. glycerol phenylbutyrate)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HHH	zespół hiperamonemia-hiperornitynemia- homocytrulinemia (ang. hyperammonaemia-hyperornithinemia-homocytrulinemia syndrome)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NAGS	syntaza N acetyloglutaminianowa (N acetylglutamate synthase)
NaPBA	fenylomaślan sodu (ang. sodium phenylbutyrate)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORNT1	translokaza ornitynowa (ornithine translocase)
OTC	karbamioiltransferaza ornitynowa (ornithine carbamoyltransferase)
PKB	produkt krajowy brutto
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
UCD	zaburzenie cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorder)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
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. 2022 poz. 463)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
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.
ZIN	Zorginstituut Nederland

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	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	45
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47

4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	59
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	65
5.4.	Komentarz Agencji	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	68
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	68
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	70
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	72
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	73
6.4.	Komentarz Agencji	74
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	75
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	76
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	77
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	81
11.	Kluczowe informacje i wnioski	82
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	90
14.	Źródła.....	91
15.	Załączniki.....	94

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.01.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3297.2021.11.AJA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ravicti (fenylomaślan glicerolu), płyn doustny, 1,1 g/ml, 1 butelka 25 ml + 1 nasadka, kod GTIN: 07350110580354;
- we wskazaniu w ramach programu lekowego: „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”.
-

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:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Sztokholm
Szwecja

Wnioskodawca

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Sztokholm
Norr tullsgatan, 15
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.01.2022 r., znak PLR.4500.3297.2021.11.AJA (data wpływu do AOTMiT 26.01.2022 r.), 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ravicti (fenylomaślan glicerolu), płyn doustny, 1,1 g/ml, 1 butelka 25 ml + 1 nasadka, kod GTIN: 07350110580354;

w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu moczniowego (ICD-10: E72.2)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.03.2022 r., znak OT.4231.3.2022.MR.11. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.03.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti) w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego. ██████████ Warszawa 2021.
- Analiza kliniczna. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti) w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego. ██████████ Warszawa 2021.
- Analiza minimalizacji kosztów. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti) w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego. ██████████ Warszawa 2021.
- Analiza wpływu na budżet. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti) w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego. ██████████ Warszawa 2021.
- Analiza racjonalizacyjna. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti) w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego. ██████████ Warszawa 2021.
- Odpowiedź na pismo nr OT.4231.3.2022.MR.11. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti) w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego ██████████, Warszawa 2022.

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 GTIN	Ravicti (fenylomaślan glicerolu), płyn doustny, 1,1 g/ml, 1 butelka 25 ml + 1 nasadka, kod GTIN: 07350110580354
Kod ATC	A16AX09
Substancja czynna	Fenylomaślan glicerolu
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem leczniczym Ravicti powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Produkt leczniczy Ravicti należy stosować wraz z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementami diety (np. niezbędnymi aminokwasami, arginina, cytrulina, suplementami kalorycznymi niezawierającymi białka), zależnie od dziennego spożycia białka w diecie, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju.</p> <p>Dawkę dobową należy dostosować indywidualnie w zależności od stopnia, w jakim pacjent toleruje białko oraz od wymaganego dobowego spożycia białka w diecie.</p> <p>Pacjenci mogą wymagać leczenia produktem leczniczym Ravicti przez całe życie, chyba że zostanie podjęta decyzja o przeprowadzeniu ortotopowego przeszczepu wątroby.</p> <p><u>Dorośli i dzieci</u></p> <p>Zalecana dawka u pacjentów, u których nie stosowano kwasu fenylomasłowego i pacjentów przestawianych z fenylomaślanu sodu lub iniekcji fenyllooctanu sodu lub benzooesanu sodu na Ravicti jest inna.</p> <p>Zalecana całkowita dawka dobową produktu Ravicti obliczana jest na podstawie powierzchni ciała i znajduje się w zakresie od 4,5 ml/m²/dobę do 11,2 ml/m²/dobę (5,3 g/m²/dobę do 12,4 g/m²/dobę), z uwzględnieniem tego, co następuje:</p> <p>Całkowitą dawkę dobową należy podzielić na równe części i podawać podczas każdego posiłku lub karmienia (np. trzy do sześciu razy na dobę). Każdą dawkę należy zaokrąglić w górę do najbliższego 0,1 ml w przypadku pacjentów w wieku poniżej 2 lat oraz 0,5 ml w przypadku pacjentów w wieku 2 lat i starszych.</p> <p><u>Zalecana dawka początkowa u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej fenylomaślanu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 8,5 ml/m²/dobę (9,4 g/m²/dobę) u pacjentów o powierzchni ciała poniżej 1,3 m²; • 7 ml/m²/dobę (8 g/m²/dobę) u pacjentów o powierzchni ciała większej lub równej 1,3 m². <p><u>Początkowa dawka produktu Ravicti u pacjentów, u których stosowano wcześniej fenylomaślan sodu:</u></p> <p>Pacjenci, którzy stosowali wcześniej fenylomaślan sodu powinni otrzymywać dawkę leku Ravicti, która zawiera taką samą ilość kwasu fenylomasłowego. Sposób przeliczania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita dawka dobową leku Ravicti (ml) = całkowita dawka dobową fenylomaślanu sodu w tabletkach (g) x 0,86; • Całkowita dawka dobową leku Ravicti (ml) = całkowita dawka dobową fenylomaślanu sodu w proszku (g) x 0,81. <p><u>Początkowa dawka produktu Ravicti u pacjentów, u których stosowano wcześniej iniekcje fenyllooctanu sodu/benzooesanu sodu:</u></p> <p>Po osiągnięciu stabilności, wraz z doprowadzeniem do normy stężenia amoniaku pacjenci, u których stosowano wcześniej fenyllooctan sodu/benzooesan sodu, powinni otrzymywać dawkę produktu leczniczego Ravicti z górnego zakresu dawek leczniczych (11,2 ml/m²/dobę), przy czym należy wykonywać oznaczenia stężenia amoniaku w osoczu w celu ustalania dalszego dawkowania.</p> <p>Zalecany schemat dobowy 8,5 ml/m²/dobę - 11,2 ml/m²/dobę przez okres do 24 godzin dla pacjentów ustabilizowanych, bez dalszego występowania hiperamonemii wygląda następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krok 1: 100% dawki fenyllooctanu sodu/benzooesanu sodu oraz 50% dawki produktu leczniczego Ravicti przez 4–8 godzin; • Krok 2: 50% dawki fenyllooctanu sodu/benzooesanu sodu oraz 100% dawki produktu leczniczego Ravicti przez 4–8 godzin; • Krok 3: odstawienie fenyllooctanu sodu/benzooesanu sodu oraz kontynuowanie stosowania pełnej dawki produktu leczniczego Ravicti zgodnie ze schematem karmienia przez 4-8 godzin.

	<p><u>Dostosowanie dawki i monitorowanie leczenia u dorosłych i dzieci:</u></p> <p>Dawkę dobową należy dostosować indywidualnie, zgodnie z szacowaną zdolnością pacjenta do syntezy mocznika, jeżeli pacjent w ogóle jest do niej zdolny oraz z uwzględnieniem tolerancji białka i dziennego spożycia białka, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju. Około 16% masy białka spożywanego w diecie stanowi azot. Uwzględniając, że około 47% azotu zawartego w diecie jest usuwane z organizmu w postaci produktów odpadowych, a około 70% podawanego kwasu 4-fenylomaślowego zostaje przekształcone do fenyloacetyloglutaminy i jest usuwane wraz z moczem, wyjściowa szacowana dawka fenylomaślanu glicerolu na dobę to 0,6 ml fenylomaślanu glicerolu na każdy gram białka spożytego w diecie w ciągu 24 godzin, przy założeniu, że cały usuwany azot zostanie związany przez fenylomaślan glicerolu i wydzielony jako fenyloacetyloglutamina (phenylacetylglutamine, PAGN).</p> <p>Dostosowanie dawki w oparciu o stężenie amoniaku w osoczu:</p> <p>Dawkę fenylomaślanu glicerolu należy dostosować w taki sposób, aby stężenie amoniaku w osoczu na czczo było niższe niż połowa górnej granicy normy (GGN) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych. U niemowląt i małych dzieci (na ogół w wieku poniżej 6 lat), gdzie zmierzenie stężenia amoniaku na czczo jest niepewne ze względu na częste karmienia, wynik pierwszego pomiaru stężenia amoniaku przeprowadzanego rano powinien być poniżej GGN.</p> <p>Dostosowywanie dawki w oparciu o stężenie fenyloacetyloglutaminy w moczu:</p> <p>Przy dostosowywaniu dawki fenylomaślanu glicerolu i ocenie przestrzegania zaleceń przez pacjenta można wykorzystać pomiar stężenia fenyloacetyloglutaminy w moczu. Każdy gram fenyloacetyloglutaminy wydalaney z moczem w ciągu 24 godzin odpowiada ilości usuwanego azotu pochodzącego z 1,4 grama białka zawartego w diecie. Jeśli ilość wydalanej z moczem fenyloacetyloglutaminy jest niewystarczająca do pokrycia dziennej dawki białka przyjmowanego w diecie i stężenie amoniaku na czczo jest wyższe niż połowa zalecanej GGN, dawkę fenylomaślanu glicerolu należy zwiększyć. Czynnikiem warunkującym zakres zwiększenia dawki powinna być ilość białka przyjmowanego w diecie, która nie została pokryta, oszacowana według oznaczonego stężenia fenyloacetyloglutaminy w moczu w ciągu 24 godzin i szacunkowej dawki fenylomaślanu glicerolu potrzebnej na gram białka zawartego w diecie.</p> <p>Spadek stężenia fenyloacetyloglutaminy w moczu poniżej następujących wartości może wskazywać na niewłaściwe przyjmowanie produktu leczniczego lub brak stosowania się do zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 000 mikrogramów (µg)/ml w przypadku pacjentów w wieku poniżej 2 lat; • 7 000 mikrogramów (µg)/ml w przypadku pacjentów w wieku 2 lat i powyżej oraz o powierzchni ciała mniejszej lub równej 1,3; • 5 000 mikrogramów (µg)/ml w przypadku pacjentów w wieku 2 lat i powyżej oraz o powierzchni ciała większej niż 1,3. <p>Jeśli stężenie fenyloacetyloglutaminy w moczu spadnie poniżej tych wartości, należy dokonać oceny stosowania się pacjenta do zaleceń i (lub) skuteczności wybranej drogi podawania produktu leczniczego (np. poprzez sondę) oraz rozważyć zwiększenie dawki fenylomaślanu glicerolu u pacjentów stosujących się do zaleceń, w celu osiągnięcia optymalnej kontroli stężenia amoniaku (w granicach normy u pacjentów w wieku poniżej 2 lat i mniej niż połowa GGN na czczo u pacjentów starszych).</p> <p>Dostosowanie dawki w zależności od stężenia fenylooctanu i fenyloacetyloglutaminy w osoczu:</p> <p>Objawami toksyczności kwasu fenylooctowego mogą być nudności, ból głowy, ospałość, splątanie lub senność przy braku wysokiego stężenia amoniaku lub współistniejącej choroby. W związku z tym pomiar stężenia kwasu fenylooctowego i fenyloacetyloglutaminy w osoczu może być pomocny przy ustalaniu dawki. Obserwowano, że stosunek stężenia kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy w osoczu (oba mierzone w mikrogramach/ml) jest na ogół mniejszy niż 1 u pacjentów, u których nie dochodzi do kumulacji kwasu fenylooctowego. U pacjentów, u których stosunek stężenia kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy jest większy niż 2,5, dalsze zwiększanie dawki fenylomaślanu glicerolu może nie powodować zwiększenia wytwarzania fenyloacetyloglutaminy, nawet jeśli stężenie kwasu fenylooctowego w osoczu wzrasta, ze względu na wysycenie reakcji sprzęgania. W takich przypadkach zwiększenie częstości dawkowania może prowadzić do niższego stężenia kwasu fenylooctowego w osoczu i zmniejszenia stosunku stężenia kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy. Stężenie amoniaku należy ściśle monitorować przy zmianie dawki fenylomaślanu glicerolu.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest takie samo jak u dorosłych.</p> <p><u>Pominięcie dawki</u></p> <p>Pominiętą dawkę należy przyjąć zaraz po zauważeniu pominięcia. Jeśli jednak zgodnie z rozkładem przyjęcie kolejnej zaplanowanej dawki wypada w czasie następnych 2 godzin u pacjentów dorosłych lub w czasie 30 minut u dzieci, wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki i kontynuować zwykły rozkład dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p><u>Populacje szczególne</u></p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze)</u></p> <p>Badania kliniczne produktu leczniczego Ravicti nie obejmowały wystarczającej liczby uczestników w wieku 65 lat i starszych, aby można było określić, czy odpowiadają oni na leczenie w inny sposób niż młodszy uczestnicy. Ogólnie rzecz biorąc, przy określeniu dawki dla pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność, zwykle zaczynając od dolnej granicy zakresu dawkowania, co odzwierciedla większą częstość pogorszenia się czynności wątroby, nerek lub czynności serca, oraz choroby współistniejące lub leczenie innym produktem leczniczym.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Ze względu na zachodzącą w wątrobie reakcję przemiany kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może występować mniejsza zdolność przemiany i wyższe stężenie kwasu fenylooctowego w osoczu oraz zwiększony</p>
--	---

	<p>stosunek kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy. W związku z tym dawkę u dorosłych i dzieci z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozpocząć od najniższego zalecanego zakresu dawkowania (4,5 ml /m²/dobę) i utrzymać najniższą dawkę niezbędną do zachowania kontroli stężenia amoniaku u pacjenta. Stosunek kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy w osoczu powyżej 2,5 może wskazywać na nasycenie wydajności reakcji przemiany kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy i konieczność zmniejszenia dawki lub zwiększenia częstości podawania kolejnych dawek. Stosunek stężenia kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy w osoczu może być pomocny przy monitorowaniu dawki.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego oraz z zaburzeniami czynności nerek; bezpieczeństwo stosowania fenylomaślanu glicerolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest nieznanne. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Ravicti u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Leczenie u takich pacjentów najlepiej rozpoczynać i prowadzić, stosując najniższą dawkę niezbędną do kontrolowania stężenia amoniaku we krwi.</p>
Droga podania	<p>Doustnie lub do przewodu pokarmowego.</p> <p>Produkt leczniczy Ravicti powinien być przyjmowany wraz z posiłkami i podawany bezpośrednio do ust z użyciem strzykawki doustnej. Produkt leczniczy nie powinien być dodawany ani mieszany z dużą ilością innych płynów, ponieważ fenylomaślan glicerolu jest cięższy niż woda, co może prowadzić do podania niepełnej dawki. Produkt leczniczy Ravicti można dodawać do małej ilości przecieru jabłkowego, ketchupu lub puree z dynii i należy wykorzystać w ciągu 2 godzin, jeżeli jest przechowywany w temperaturze pokojowej (25°C). Ten produkt leczniczy można dodawać do odżywek leczniczych (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree i Citrulline) i wykorzystać w ciągu 2 godzin, jeżeli jest przechowywany w temperaturze 25°C, lub w ciągu 24 godzin, jeżeli jest przechowywany w lodówce.</p> <p>Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy musi zostać wykorzystany w ciągu 14 dni, a butelkę wraz z zawartością należy wyrzucić, nawet jeżeli nie będzie opróżniona.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Fenylomaślan glicerolu jest produktem leczniczym wiążącym azot. Jest to trójgliceryd zawierający 3 cząsteczki kwasu 4-fenylomasłowego związane ze szkieletem glicerolu.</p> <p>Zaburzenia cyklu mocznikowego to dziedziczne niedobory enzymów lub transporterów niezbędnych do syntezy mocznika z amoniaku (NH₃, NH₄⁺). Brak tych enzymów lub transporterów powoduje nagromadzenie się we krwi i mózgu pacjentów amoniaku w toksycznym stężeniu. Fenylomaślan glicerolu jest hydrolizowany przez lipazy trzustkowe, co skutkuje wytworzeniem kwasu 4- fenylomasłowego, który jest przekształcany poprzez beta-utlenianie do kwasu fenyllooctowego, aktywnego fragmentu cząsteczki fenylomaślanu glicerolu. Kwas fenyllooctowy jest sprzęgany z glutaminą (która zawiera 2 atomy azotu) poprzez acetylację w wątrobie i nerkach, tworząc fenylloacetyloglutaminę, która jest wydalana przez nerki. Z molarnego punktu widzenia, fenylloacetyloglutamina, podobnie jak mocznik, zawiera 2 mole azotu i stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu.</p>

Źródło: ChPL Ravicti https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ravicti-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.03.2022 r.]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.11.2015 r., EMA</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwiec 2020 r.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Ravicti jest wskazany do stosowania przewlekłego jako terapia wspomagająca u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I (ang. carbamoyl phosphate synthetase, CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (ang. ornithine carbamoyltransferase, OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ang. argininosuccinate synthetase, ASS), liazy argininobursztynianowej (ang. argininosuccinate lyase, ASL), arginazy I (ARG) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii- homocytrulinemia [HHH]), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.</p> <p>Produkt leczniczy Ravicti należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).</p>
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Ravicti; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ravicti> [dostęp: 08.03.2022 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ravicti nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Poniższa tabela przedstawia dotychczasowe rekomendacje Agencji dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 193/2013 z dnia 16 września 2013 r.¹</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgody na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Aktualne rekomendacje kliniczne, poświęcone postępowaniu we wrodzonych zaburzeniach cyklu mocznikowego/hiperamonemii pierwotnej, zalecają suplementację aminokwasami egzogennymi, w sytuacji obniżonej tolerancji białka, nie pozwalającej na osiągnięcie normalnego rozwoju i stabilizacji metabolicznej. Ponieważ hiperamonemia pierwotna należy do grupy chorób rzadkich, ograniczone dane, pochodzące z obserwacji klinicznych i przesłanki patofizjologiczne, należy uznać za wystarczające dla uznania za zasadne refundacji EAA u wybranych chorych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 124/2013 z dnia 16 września 2013 r.²</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna), saszetki á 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że ograniczone dane dotyczące stosowania diety eliminacyjnej we wnioskowanym wskazaniu, pochodzące z obserwacji klinicznych oraz przesłanek patofizjologicznych, należy uznać za wystarczające z uwagi na fakt, że hiperamonemia pierwotna należy do grupy chorób rzadkich. Aktualne rekomendacje kliniczne, poświęcone postępowaniu we wrodzonych zaburzeniach cyklu mocznikowego/hiperamonemii pierwotnej, zalecają suplementację aminokwasami egzogennymi, w sytuacji obniżonej tolerancji białka, nie pozwalającej na osiągnięcie normalnego rozwoju i stabilizacji metabolicznej. Mając na uwadze powyższe, finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych należy uznać za zasadne.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 250/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r.³</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Basic F (dieta eliminacyjna) we wskazaniach: Hiperamonemia, Chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> (...) zgodnie z opinią eksperta, nie ma uzasadnienia zastosowanie wnioskowanej technologii w hiperamonemii, chyba że towarzyszy jej inne schorzenie wymagające znacznego ograniczenia podaży tłuszczu.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 200/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r.⁴</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (dieta eliminacyjna) we wskazaniach: hiperamonemia, chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Równocześnie Prezes Agencji uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (...) we wskazaniach: Hiperamonemia, Chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej).</p> <p>Zdaniem eksperta, nie ma uzasadnienia stosowanie wnioskowanej technologii w hiperamonemii, chyba że towarzyszy jej inne schorzenie wymagające znacznego ograniczenia podaży tłuszczu. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu Basic-F w żadnym z wnioskowanych wskazań.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2018 z dnia 18 czerwca 2018 r.⁵</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Arginine Veyron (arginine hydrochloride), syrop á 3 g/ 15 ml, we wskazaniach: drgawki pirydozynozależne, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS, zespół MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Wymienione wskazania dotyczą chorób rzadkich/ultraradkich. Stosowanie argininy jest w tym przypadku interwencją o potwierdzonej skuteczności praktycznej. Koszt interwencji dla płatnika publicznego jest niski.</p>

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/170/SRP/U_26_452_130916_stanowisko_193_EAA.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/170/REK/RP_124_2013_EAA.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/132/SRP/U_29_494_140818_stanowisko_250_Basic_F_import.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/132/REK/RP_200_2014_basic-f.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/064/SRP/U_23_203_180618_stanowisko_63_ARGININE_VEYRON_import.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 62/2018 z dnia 22 czerwca 2018 r.⁶</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Arginine Veyron (arginine hydrochloride), syrop á 3 g/15 ml, we wskazaniach: drgawki pirydozynozależne, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS, zespół MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Arginine Veyron (arginine hydrochloride), syrop á 3 g/15 ml [w powyższych wskazaniach].</p> <p>Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje francuskiego Haute Autorité de Santé (HAS) dotyczące finansowania preparatu leczniczego Arginine Veyron we wskazaniu: wrodzona hiperamonemia w deficycie cyklu mocznikowego, które stanowi jedno ze wskazań rejestracyjnych ocenianego leku we Francji.</p> <p>Z uwagi na ograniczone stosowanie leku (import docelowy), a także rzadkość występowania niektórych z ww. chorób prawdopodobne jest, że wydatki płatnika publicznego zostaną utrzymane na podobnym poziomie, aczkolwiek brak jest danych umożliwiających przeprowadzenie stosownych obliczeń.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 r.⁷</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego: Basic-p, proszek, puszka á 400 g we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglukemia-hiperamonemia we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Korzyści płynące ze stosowania preparatów dietetycznych we wrodzonych wadach metabolicznych zdecydowanie przewyższają ryzyko, a ich skuteczność jest potwierdzona dowodami naukowymi, jest zgodna z zaleceniami klinicznymi i popierana przez ekspertów klinicznych. Brak alternatywnych technologii medycznych. Z racji rzadkości występowania omawianych zespołów chorobowych refundacja preparatu nie będzie stanowić nadmiernego obciążenia dla płatnika publicznego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 25/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 r.⁸</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-p we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglukemia-hiperamonemia.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Odnaleziono badania oceniające skuteczność stosowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego były niskiej jakości. Ponadto włączone badania odnosiły się do innych preparatów żywieniowych o zbliżonym składzie do wnioskowanego preparatu Basic-p. Należy jednak podkreślić, że w przypadku rzadkich chorób metabolicznych, w których podstawą leczenia jest odpowiednie postępowanie dietetyczne, badania kliniczne wysokiej jakości nie są prowadzone i trudno jest oczekiwać wyników jednoznacznie wskazujących efekt kliniczny preparatów.</p> <p>Mając na uwadze, że oceniany problem decyzyjny dotyczy niewielej liczby pacjentów, Prezes Agencji uznaje, że refundacja preparatu Basic-p w ramach importu docelowego może zwiększyć wachlarz dostępnych opcji żywieniowych dla pacjentów, bez znaczącego obciążenia budżetu płatnika publicznego.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2021 z dnia 8 marca 2021 r.⁹</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S 10, S.O.S 15, S.O.S 20, S.O.S 25 we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zdaniem eksperta klinicznego, dokładnie takie samo zastosowanie, jak oceniany śsspż S.O.S. ma preparat dostępny na rynku polskim, którego cena jest istotnie niższa. Nie ma zatem podstaw do sprowadzania z zagranicy innego preparatu, o nieudowodnionej przewadze klinicznej względem dostępnego preparatu.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 31/2021 z dnia 24 marca 2021 r.¹⁰</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25, we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Należy podkreślić, że nie odnaleziono badań dla ocenianej interwencji dla większości z analizowanych wskazań (acyduria propionowa, acyduria metylomalonowa, hiperamonemia pierwotna oraz deficyt LCHAD). W badaniu Bleeker 2020 węglowodanowy napój izokaloryczny zawierający wyłącznie dekstrozę był stosowany jako komparator, w związku z czym zarówno wyniki, jak i wnioski z badania dotyczą głównie zastosowania estru ketonowego.</p> <p>Ekspert wskazuje, iż obecnie pacjenci wypracowują własne sposoby postępowania doraźnego indywidualnie dostosowane roztwory glukozy, maltodekstryny czy cukru. Są one ogólnodostępne i znacznie tańsze od ocenianej technologii.</p> <p>Dostępne są alternatywne technologie medyczne o zbliżonym mechanizmie działania o kilkukrotnie niższym koszcie niż oceniana technologia medyczna.</p>

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/064/REK/RP_62_2018_Arginine_Veyron.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/022/SRP/u_15_118_190415_s_28_basic_p_import_zacz.pdf [dostęp: 15.03.2022]

⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/022/REK/RP_25_2019_Basic-p.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

⁹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/229/SRP/U_10_71_08032021_s_31_SOS.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

¹⁰ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/229/REK/31_2021_SOS.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2021 z dnia 4 stycznia 2021 r.¹¹</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamyłazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zgodnie z bardzo ograniczonymi dowodami naukowymi oraz wytycznymi klinicznymi oraz stanowiskiem ekspertów stosowanie w postępowaniu dietetycznym u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami cyklu mocznikowego mieszanek aminokwasów egzogennych jest kluczowe, gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne spożycie egzogennych aminokwasów z naturalnej żywności i może przynosić korzyść w stabilnym okresie choroby. Prognozowana populacja obejmuje kilkanaście osób, co nie powinno stanowić nadmiernego obciążenia dla płatnika publicznego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2021 z dnia 15 stycznia 2021 r.¹²</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5, we wskazaniach: deficyt transkarbamyłazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w terapii zaburzeń cyklu mocznikowego (OTCD, LPI, CPSPD i cytrulinemii typu I) rekomendowane jest stosowanie mieszanek aminokwasowych w celu zapewnienia pacjentom pokrycia pełnego zapotrzebowania na składniki odżywcze oraz zmniejszenia ryzyka katabolizmu spowodowanego niedoborem białka.</p> <p>Eksperti wskazali na istotność stosowania mieszanek żywieniowych przy diecie niskobiałkowej u pacjentów z deficytem transkarbamyłazy ornitynowej, deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 i lizynuryczną nietolerancją białka. Zapobiegają one niedoborom białka i niedożywieniu wśród pacjentów a także zmniejszają ryzyko poważnych powikłań w przebiegu wyżej wymienionych chorób.</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki skuteczności odnalezione w dowodach naukowych oraz opinie ekspertów, można wskazać na korzyści z zastosowania ocenianych technologii we wnioskowanej populacji pacjentów. Tym samym refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2021 z dnia 4 stycznia 2021 r.¹³</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L -Citruiline, proszek, saszetka á 1000 mg we wskazaniach: deficyt transkarbamyłazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi suplementacja preparatami L- cytruliny niesie korzyści w rozpatrywanych wskazaniach obejmujących wrodzone zaburzenia cyklu mocznikowego, zmniejszając częstość objawów i ryzyko ciężkich powikłań. Prognozowana populacja obejmuje kilkanaście osób, co nie powinno stanowić nadmiernego obciążenia dla płatnika publicznego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 3/2021 z dnia 15 stycznia 2021 r.¹⁴</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego L-Citruiline we wskazaniach: deficyt transkarbamyłazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi rekomendowane jest zastosowanie L-cytruliny w zaburzeniach cyklu mocznikowego. W rekomendacjach BIMDG 2012 oraz Haberle 2012/2019 wskazano również, że L-cytrulina może być zastosowana zamiast argininy w deficycie transkarbamyłazy ornitynowej (OCTD) i deficycie syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D).</p> <p>W badaniach włączonych do analizy klinicznej odnotowano korzystny wpływ stosowania L-cytruliny na przebieg chorób będących tematem zlecenia. Zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania objawów, zwiększenie spożycia białka przez pacjentów oraz pozytywny wpływ na masę ciała.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2021 z dnia 22 listopada 2021 r.¹⁵</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement we wskazaniu: hiperamonemia, sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W hiperamonemii stosowanie EAA powinno zapewnić od 20% do 30% całkowitego spożycia białka. Konieczność stosowania zindywidualizowanych schematów dietetycznych zawierających jednak EAA.</p> <p>Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021.82) aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych produktów we wskazaniu hiperamonemia.</p>

¹¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/263/SRP/U_1_6_04012021_s_2_UCD%20Trio_import_REOPTR.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

¹² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/263/REK/2_2021_UCD%20.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

¹³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/264/SRP/U_1_7_04012021_s_3_L_Citruiline_import_REOPTR.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

¹⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/264/REK/3_2021_L-Cytrulline.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

¹⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/149/SRP/U_52_311_22112021_s_130_EAA%20Supplement_import_zacz_REO_PTR.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 130/2021 z dnia 8 grudnia 2021 r.¹⁶</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi (europejskimi i światowymi) w przypadku wystąpienia hiperamonemii rekomenduje się zastosowanie diety niskobiałkowej, leków obniżających poziom azotu w cyklu mocznikowym, tj. benzoesu sodu i/lub fenylomaślanu sodu, suplementacji argininy i/lub cytruliny, suplementacji EAA. Suplementacja EAA jest konieczna, gdy tolerancja na białka pochodzące z żywności jest zbyt niska. Stosowanie EAA powinno zapewnić od 20% do 30% całkowitego spożycia białka. Ponadto również eksperci kliniczni w swoich opiniach wskazali na konieczność stosowania zindywidualizowanych schematów dietetycznych zawierających EAA oraz ułatwienia dostępu pacjentów do suplementów niezbędnych aminokwasów.</p> <p>Uwzględniono także, że zgodnie z otrzymanymi danymi dotyczącymi wartości refundacji wnioskowanej technologii śssp EAA Supplement znajduje zastosowanie w niewielkiej grupie chorych, przez co dalsze finansowanie produktu, w ramach importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego.</p> <p>Ponadto należy zauważyć, że aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych produktów we wskazaniu hiperamonemia.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2022 z dnia 7 marca 2022 r.¹⁷</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Arginine Veyron (argininum), syrop 3g/15 ml, opakowanie po 250 ml, we wskazaniach: zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki pirydoksynozależne), lizynuryczna nietolerancja białka.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Rekomendacje kliniczne i dostępne dowody naukowe jednoznacznie wskazują na aktywność kliniczną argininy w omawianych wskazaniach. Rzadkość schorzenia i akceptowalne koszty sprawiają, że refundacja leku Arginine Veyron nie stanowi znaczącego obciążenia dla płatnika publicznego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 21/2022 z dnia 14 marca 2022 r.¹⁸</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: Arginine Veyron (arginine hydrochloride) we wskazaniach: zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki pirydoksynozależne), lizynuryczna nietolerancja białka.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji z dnia 22 czerwca 2018 roku nr 62/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Arginine Veyron (arginine hydrochloride) we wskazaniach: drgawki pirydoksynozależne, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS, zespół MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I.</p> <p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dwa doniesienia niskiej wiarygodności (opis serii przypadków, opis przypadku) dla wskazań: lizynuryczna nietolerancja białka oraz drgawki pirydoksynozależne. Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych, spełniających kryteria włączenia do oceny zaburzeń cyklu mocznikowego tj. deficytu transkarbamoilazy ornityny (OTC) i cytrulinemii typu I.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (europejskimi i światowymi) omawiana substancja jest wskazywana jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu ww. schorzeń.</p> <p>Uwzględniono ponadto, że zgodnie z otrzymanymi danymi dotyczącymi wielkości refundacji wnioskowanej technologii, lek Arginine Veyron znajduje zastosowanie w niewielkiej grupie chorych, przez co dalsze finansowanie produktu, w ramach importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego (wg otrzymanych danych, w latach 2020-2021 r. produkt został sprowadzony dla dziewięciu pacjentów, a łączna wartość refundacji wynosiła ok. 45 tys. zł).</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

¹⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/149/REK/2021_12_08_Rekomendacja_130_2021_%20EAA%20Suplement_egz_do_BIP.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

¹⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/168/SRP/U_10_58_s_20_Arginine_Veyron_argininum_import_zacz.pdf [dostęp: 15.03.2022 r.]

¹⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/168/REK/2022_03_14_Rekomendacja_21_2022_Arginine_Veyron_egz_BIP.pdf [dostęp: 21.03.2022 r.]

Grupa limitowa	Utworzenie odrębnej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) zaburzenie cyklu mocznikowego potwierdzone badaniem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, obejmującym niedobór: a) syntetazy karbamoilofosforanowej I; lub b) karbamoilotransferazy ornitynowej; lub c) syntetazy argininobursztynianowej; lub d) liazy argininobursztynianowej; lub e) arginazy; lub f) translokazy ornitynowej (tzw. zespół HHH tj. hiperamonemia-hiperornitynemii -homocytrulinuria). 2) brak skutecznego leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.
Kryteria uniemożliwiające udział w programie	1) nadwrażliwość na substancję czynną; 2) leczenie ostrej hiperamonemii.
Kryteria wykluczenia z programu	Spełnienie któregokolwiek z poniższych warunków: 1) przeszczepienie wątroby, 2) nadwrażliwość na fenyllooctan lub fenylomaślan, 3) ciąża lub karmienie piersią, 4) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację terapii.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Ravicti definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”.

Zauważono, że wnioskowane wskazanie nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Ravicti. Zgodnie z ChPL Ravicti wskazanie rejestracyjne ogranicza populację docelową dla leku Ravicti do pacjentów z zaburzeniem cyklu mocznikowego z niedoborem enzymu „arginaza I”. Natomiast uzgodniony program lekowy nie zawiera zawężenia i dopuszcza możliwość leczenia pacjentów z niedoborem enzymu „arginaza”.

Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wyjaśnił, że *pierwotna wersja programu lekowego w kryteriach kwalifikacji uwzględniła 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.

Dodatkowo Wnioskodawca wskazał: że, *zgodnie z opiniami klinicyстів m.in. [redacted] w Polsce brak jest pacjentów ze zdiagnozowanym deficytem arginazy.*

Także ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję, tj. Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska nie zgłosiła uwag co do treści proponowanego programu lekowego.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy, na którego wyniki nie wpłynęły różnice w zastosowanych hasłach w dotyczących niedoboru „arginazy” a niedoboru „arginazy I”, należy wskazać, że uwaga Agencji, odnośnie niezgodności wnioskowanego wskazania refundacyjnego ze wskazaniem rejestracyjnym, ma charakter formalny.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Ravicti ma zostać objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Ravicti, będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Ravicti w ocenianym wskazaniu. Propozycja ta jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorders, UCD) to rzadkie, poważne i zagrażające życiu wrodzone schorzenia metaboliczne, które związane są z deficytem enzymów i transporterów wątrobowych takich jak: liaza argininobursztynianowa (ASL), syntetaza argininobursztynianowa (ASS), syntetaza karbamoilofosforanu (CPD1), karbamoilotransferaza ornitynowa (OTC), arginaza 1 (ARG1), syntetaza N-acetyloglutaminianowa (NAGS), translokaza ornitynowa (ORNT1), cytryn. Są one potrzebne do syntezy mocznika z amoniaku i tym samym pozwalają na prawidłowe usuwanie nadmiaru azotu z organizmu człowieka. W przypadku braku lub niewystarczającej ilości, któregoś z wyżej wymienionych enzymów i transporterów dochodzi do nagromadzenia się amoniaku we krwi i mózgu w szkodliwym stężeniu, co prowadzi do hiperamonemii.

Źródło: EPAR Ravicti

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu $>50 \mu\text{mol/l}$ ($>100 \mu\text{mol/l}$ u noworodków). Gromadzenie amoniaku w ciele pacjenta jest skutkiem zaburzenia działania cyklu mocznikowego. Przyczyny mogą być pierwotne (wrodzone) lub wtórne (np. na skutek innych zaburzeń, pośrednio wpływających na cykl mocznikowy). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły.

Źródło: OT.4211.34.2021

Etiologia i patogeneza

Hiperamonemia odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów uczestniczących w cyklu mocznikowym. Opisano kilka typów niedoborów enzymów prowadzących do występowania następujących chorób:

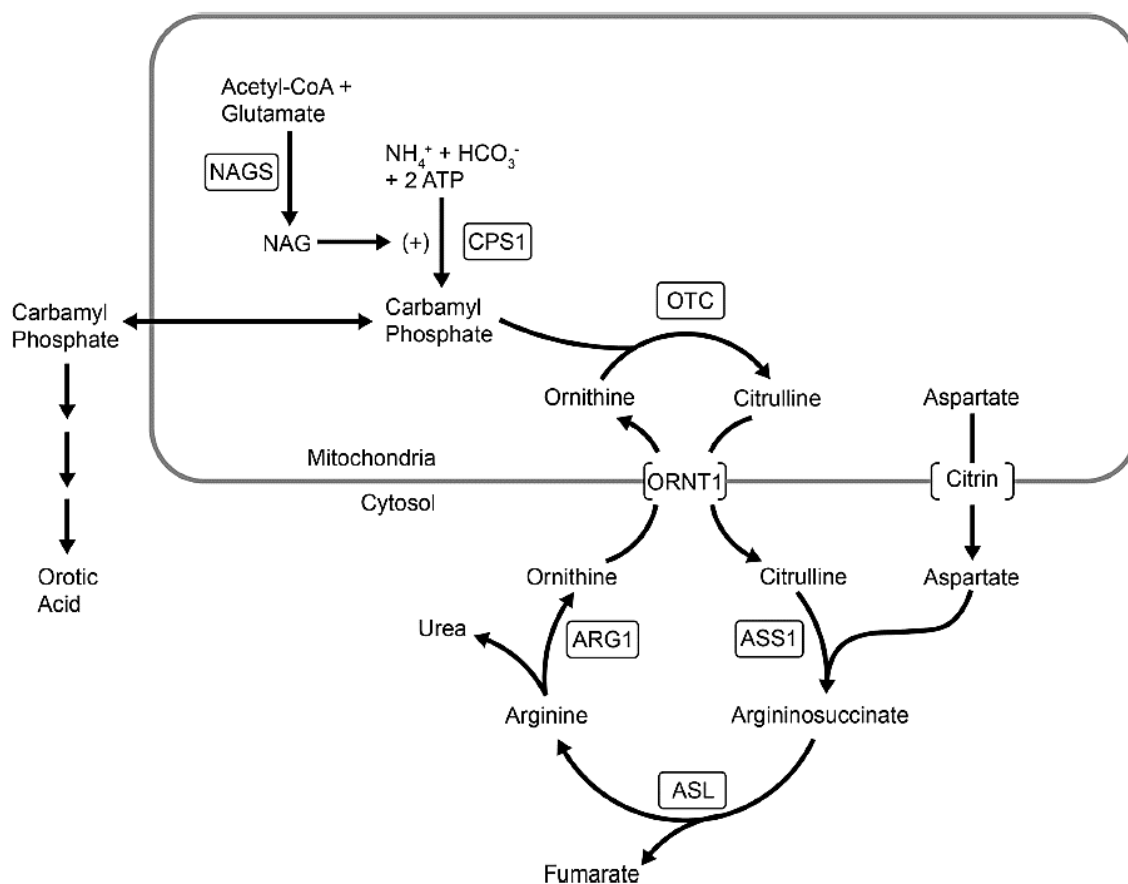
- acyduria argininobursztynianowa – niedobór liazy argininobursztynianowej (ASL), powodowany mutacjami w genie ASL (7q11.21), kodującym liazę argininobursztynianową. Enzym ten katalizuje przemianę kwasu argininobursztynowego w argininę i fumaran podczas czwartego etapu cyklu mocznikowego. Wady na tym etapie cyklu mocznikowego prowadzą do gromadzenia się w osoczu amoniaku, kwasu argininobursztynowego, cytruliny i kwasu orotowego w moczu oraz do niedoboru argininy w osoczu;
- cytrulinemia typu 1 – niedobór syntetazy argininobursztynianowej (ASS); wynik mutacji w genie ASS1 zlokalizowanym na chromosomie 9q34.11, charakteryzuje się wysokim stężeniem amoniaku i cytruliny w surowicy;
- cytrulinemia typu 2 – deficyt cytryny, stanowiący wrodzoną chorobę metaboliczną spowodowaną biallelicznymi wariantami molekularnymi w genie SLC25A13 kodującym białko transportowe – cytryn;
- niedobór syntetazy karbamoilofosforanowej 1 (CPS1) – wynik mutacji w genie CPS1 (2p34), kodującym syntetazę karbamoilofosforanową I (CPS1), enzym znajdujący się w macierzy mitochondrialnej hepatocytów i komórek nabłonkowych błony śluzowej jelit, który katalizuje pierwszy etap ureagenezy;
- niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC) – powodowany mutacją w genie OTC (Xp21.1), kodującym enzym odpowiedzialny za katalizowanie syntezy cytruliny (w wątrobie i jelicie cienkim) z fosforanu karbamoilu i ornityny. Mutacje, które całkowicie znoszą aktywność OTC, prowadzą do ciężkiej postaci noworodkowej, natomiast mutacje prowadzące do zmniejszonej aktywności OTC skutkują fenotypami o późnym początku. Jedyne zaburzenie sprzężone z płcią, około 20% nosicielek wadliwego genu ma objawy;
- argininemia – niedobór arginazy 1 (ARG1); wynik mutacji w genie ARG1, powodujący całkowity lub częściowy niedobór enzymu w wątrobie i czerwonych krwinkach. Brak arginazy powoduje nadmierne gromadzenie się

amoniaku (hiperamoniemia) we krwi oraz argininy (hiperarginemia) we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Nielezione dzieci mogą wykazywać drgawki, spastyczność, niski wzrost i niepełnosprawność intelektualną;

- niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) – powodowany mutacją zlokalizowaną w genie NAGS (17q21.31). Produkt NAGS, N-acetyloglutaminian (NAG) jest allosterycznym aktywatorem CPS1. Niedobór NAGS może być wtórny – wynikający z zaburzeń związanych z metabolizmem kwasów organicznych, wadami metabolizmu kwasów tłuszczowych lub leczenia kwasem walproinowym;
- zespół hiperornitynemii, hiperamoniemia, homocytrulinemia (zespół HHH) – powodowany mutacjami w genie SLC25A15 (13q14), kodującym mitochondrialny transporter ornityny 1 (ORNT1), który jest kluczowy w transporcie ornityny przez błonę mitochondrialną, syntezie białek mitochondrialnych, metabolizmie argininy i lizyny oraz syntezie poliamin. Całkowity lub częściowy niedobór powoduje hiperornitynemię, hiperamoniemię i homocytrulinurię. U pacjentów z całkowitym niedoborem ORNT1 ciężka hiperamoniemia występuje w okresie noworodkowym, natomiast u chorych z częściowym niedoborem pojawia się później (od okresu niemowlęctwa do dorosłości).

Poza niedoborem OTC, który jest chorobą sprzężoną z płcią, wszystkie zaburzenia cyklu mocznikowego są dziedziczone autosomalnie recesywnie.

Schemat cyklu mocznikowego, wraz z miejscem poszczególnych zaburzeń przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat cyklu mocznikowego

Źródło: OT.4211.34.2021

Epidemiologia

Częstość występowania hiperamoniemii szacuje się na 1:35 000 – 1:69 000 żywych urodzeń. Częstość występowania poszczególnych niedoborów szacuje się na:

- acyduria argininobursztynianowa (ASL) – 1:70 000 – 1:218 000 na świecie;
- niedobór syntazy argininobursztynianowej (ASS) – 1:57 000 urodzeń;
- niedobór cytryny (cytrulinemia typu 2) – 1:100 000 żywych urodzeń w Japonii;
- niedobór syntazy 1 karbamoilofosforanowej (CPS1) – 1:526 000 – 1:1 300 000 żywych urodzeń;
- niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC) – 1:50 000 – 1:113 000 żywych urodzeń;

- niedobór arginazy 1 (ARG1) – ok. 1:300 000 – 1:1 000 000;
- niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) – choroba ultra rzadka, do 2020 roku opisano ok. 100 przypadków, częstotliwość szacuje się na mniej niż 1:2 000 000;
- zespół HHH – dotychczas (dane do roku 2019) w literaturze opisano około 100 przypadków, jednak w Kanadzie, w północnym Saskatchewan częstość występowania w lokalnej populacji szacuje się na 1:1 550 żywych urodzeń, ze względu na efekt założyciela.

Źródło: OT.4211.34.2021

Na podstawie danych z różnych źródeł, w tym sponsorowanych przez Konsorcjum UCD (Urea Cycle Disorder Consortium) i finansowanych przez NIH (ang. National Institutes of Health) badań przekrojowych (ang. longitudinal study) szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych jest około 2 000 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Szacowana połowa z nich jest zdiagnozowana, a około 400 pacjentów przyjmuje fenylomaślan sodu. Liczba niezdiagnozowanych pacjentów jest szacunkową oceną opartą na danych dotyczących częstości występowania. Obecnie podczas badań przesiewowych noworodków wykrywa się wyłącznie około jednej trzeciej pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.

Dostępne dane sugerują, że ogólna częstość występowania zaburzeń cyklu mocznikowego i rozkład podtypów są podobne w Japonii, Ameryce Północnej i Europie. Szacuje się zatem, że liczba pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w krajach członkowskich UE wynosi około 3 400 osób, z czego około połowa jest zdiagnozowana, a mniej niż 700 pacjentów przyjmuje fenylomaślan sodu.

Źródło: EPAR Ravicti

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne w zaburzeniach cyklu mocznikowego mogą mieć przebieg ostry, przewlekły i występować z przerwami, o różnym nasileniu od lekkich, ustępujących samoistnie do bardzo ciężkich. Mogą pojawić się w każdym wieku, choć najczęściej ma to miejsce w okresie noworodkowym. Charakterystycznym objawem jest przełom hiperamonemiczny, do którego dochodzi podczas silnego dla organizmu stresu (np. poród, epizody kataboliczne, przeciążenie białkami, przyjęcie niektórych leków).

Większość objawów jest niespecyficzna i obejmuje w przypadkach (wyróżniono najczęstsze):

- **ostrych: zaburzenia świadomości (od letargu i senności do śpiączki) zbliżone do objawów zapalenia mózgu lub zatrucia narkotykami; ostrą encefalopatię; napady drgawek i ataksja** (często przy zaburzeniach świadomości); epizody udaropodobne; przemijająca utrata wzroku; **wymioty i brak apetytu**; niewydolność wątroby, koagulopatia (szczególnie w niedoborze OTC i zespole HHH); **niewydolność wielonarządowa; niewydolność krążenia obwodowego; objawy psychiatryczne (omamy, paranoja, zmiany emocjonalne lub osobowości); „psychoza poporodowa”; u noworodków: obraz kliniczny podobny do posocznicy, labilność temperatury, niewydolność oddechowa, hiperwentylacja;**
- **przewlekłych: dezorientacja, letarg, zawroty głowy; bóle głowy, migreny, drżenie, ataksja, dysartia (zaburzenia wymowy), asteriksje (obustronne drżenie/trzepotanie dłoni u dorosłych); trudności w uczeniu się, zaburzenia poznawcze;** padaczka; płasawica, porażenie mózgowie; przedłużająca się korowa utrata wzroku; postępująca diplegia spastyczna lub porażenie czterokończynowe rozpoczynające się w dzieciństwie (opisane w niedoborze ARG1 i zespole HHH); **niechęć do spożywania białka, samodzielnie wybierana dieta niskobiałkowa; nawracający ból brzucha, wymioty; nieprawidłowy rozwój; powiększona wątroba, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych; objawy psychiatryczne: nadpobudliwość, zmiany nastroju, zmiany w zachowaniu, agresja;** skłonność do samookaleczania; objawy podobne do autyzmu; delikatne włosy (głównie w niedoborze ASL); zapalenie skóry; **epizodyczny charakter objawów;** specyficzny fenotyp neuropsychologiczny u heterozygot płci żeńskiej w niedoborze OTC.

Do potencjalnych wyzwalaczy przełomów hiperamonemicznych zalicza się: poród (dla dziecka), okres poporodowy (dla matki, szczególnie u kobiet z niedoborem OTC), infekcje, gorączkę, wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego lub wewnętrzne, obniżone spożycie energii lub białek (np. głodzenie podczas przygotowania do operacji), zabiegi w znieczuleniu ogólnym, długotrwałe lub intensywne ćwiczenia fizyczne, nietypowe (wysokie) obciążenie białkiem (np. podczas grillowania, przy żywieniu pozajelitowym) oraz stosowanie chemioterapii, dużych dawek glikokortykosteroidów, leków takich jak: walproinian, L-asparaginaza /pegaspargaza, topiramata, karbamazepina, fenobarbiton, fenytoina, prymidon, furosemid, hydrochlorotiazyd i salicylany.

Źródło: OT.4211.34.2021

Leczenie

Celem jest utrzymywanie normalnego stężenia amoniaku we krwi. Leczenie polega na stosowaniu diety niskobiałkowej (ograniczającej podaż naturalnego białka i uzupełnianej wskazanymi aminokwasami) oraz w zależności od konkretnego schorzenia, suplementacja i farmakoterapia.

Pacjenci powinni być pod stałą, specjalistyczną opieką lekarzy i dietetyków oraz regularnie monitorować stężenie amoniaku we krwi (dodatkowo innych parametrów, charakterystycznych dla choroby). W okresach stresu dla organizmu (ciąża, zabieg chirurgiczny, inne choroby, zakażenia, itp.) należy wdrożyć postępowanie awaryjne oparte o wysokoenergetyczne napoje/wlewy dożylnie (najczęściej roztwory węglowodanów), w celu odwrócenia katabolizmu i uniknięcia ciężkich powikłań. Możliwe jest również dodanie tłuszczu, elektrolitów i insuliny oraz stosowanie tzw. wymiataczy azotu (np. benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, glicerolu). Jeżeli nie uda się opanować hiperamonemii w taki sposób lub dojdzie do śpiączki hiperamonemicznej, niezbędne jest przeprowadzenie hemodializy lub hemofiltracji. Należy zachować szczególną ostrożność w celu zmniejszenia ryzyka uszkodzenia neurologicznego (obserwacja EEG i, jeśli to konieczne, leczenie napadów). W niektórych przypadkach konieczne jest przeszczepienie wątroby, co wspiera ograniczenie hiperamonemii, ale nie odwraca powikłań neurologicznych, jeśli już do nich doszło.

Źródło: OT.4211.34.2021

Szczególne wskazania:

- niedobór karbamoiltransferazy ornitynowej (OTC) – ograniczenie białka, suplementy diety, fenylomaślan sodu, często stosowany benzoesan sodu;
- niedobór syntetazy argininobursztynianowej (ASS) – ograniczenie białka, suplementy diety, fenylomaślan sodu, często stosowany benzoesan sodu;
- niedobór syntetazy I karbamoilofosforanowej (CPD1) – ograniczenie białka, suplementy diety, fenylomaślan sodu, często stosowany benzoesan sodu;
- niedobór liazy argininobursztynianowej (ASL) - ograniczenie białka, suplementy diety, fenylomaślan sodu, czasami stosowany benzoesan sodu;
- niedobór arginazy (ARG) – ograniczenie białka, suplementy diety, czasami stosowany fenylomaślan sodu;
- niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) – ograniczenie białka, suplementy diety, produkt leczniczy Carbaglu®, rzadko stosowany fenylomaślan sodu;
- niedobór translokazy ornitynowej (ORNT1) – ograniczenie białka, suplementy diety, fenylomaślan sodu, czasami stosowany benzoesan sodu;
- niedobór cytryny – dieta wysoko białkowo-lipidowa, suplementy diety, fenylomaślan sodu.

Źródło: EPAR Ravicti

Rokowanie

Rokowanie zależy od ciężkości choroby i typu zaburzenia, ale w większości przypadków jest niekorzystne. Wczesna diagnoza, odpowiednie prowadzenie i leczenie epizodów hiperamonemii pozwalają uniknąć powikłań. Mimo to długotrwałe powikłania (tj. opóźnienie rozwoju, zaburzenia neurologiczne, choroby wątroby) są dość częste i mają negatywny wpływ na jakość i długość życia.

Źródło: OT.4211.34.2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 E72.2 - Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego. Należy wskazać, że kod ten obejmuje kilka jednostek chorobowych tj. argininemia, wydalanie z moczem sukcyńloargininy, cytrolinemia, hiperamonemia. Jednocześnie nie obejmuje zaburzeń przemiany ornityny (E72.4)¹⁹. Klasyfikacja ICD-10 E72.2 obejmuje zatem szerszą populację niż oceniane wskazanie.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji wg kodu ICD-10 E72.2 na podstawie uzyskanych danych z bazy NFZ.

¹⁹ http://onkologia-online.pl/icd10/show/2146.zaburzenia_przemian_cyklu_mocznikowego [dostęp: 18.03.2022]

Tabela 6. Liczba osób z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: E72.2

Populacja	2018	2019	2020	2021
Populacja pediatryczna (<18 r.ż.)	25	29	39	30
Dorośli pacjenci	65	80	86	51
Łącznie	90	109	125	81

Zdaniem Krajowego Konsultanta w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej obecna liczba chorych w Polsce i liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce jest nieznaną z powodu braku rejestru krajowego.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 21.03.2022 r. przeprowadzono wyszukiwania, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia przewlekłego pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów. Przeszukano następujące źródła:

- British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG), (<https://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>);
- European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Disease (EIMD), (<https://www.e-imd.org/>);
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), (<https://www.espen.org/>);
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- Medline (poprzez Pubmed) przy użyciu haseł dotyczących jednostki chorobowej i rodzaju publikacji: guidelines, management, recommendations;
- Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu (PTWWM) (<http://pediatriametaboliczna.pl/polskie-towarzystwo-wrodzonych-wad-metabolizmu/>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC), (<https://www1.rarediseasesnetwork.org/cms/ucdc/>).

Do wyszukiwania wykorzystano również wyszukiwarkę google.com. Uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat. Na potrzeby niniejszego raportu odnaleziono i opisano 7 dokumentów: pracę Dobrzańska 2020, wytyczne irlandzkie NCIMD 2020, wytyczne opisane w pracy Haberle 2019, rekomendacje niemieckie AWMF 2018, wytyczne europejskie EIMD 2014 oraz amerykańskie NORD 2013 i UCDC. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Dobrzańska 2020 (Polska)	Książka dot. chorób rzadkich. Choroby cyklu mocznikowego. Leczenie: Jeśli pomimo diety u pacjenta stwierdza się podwyższone stężenie amoniaku, do leczenia należy włączyć tzw. wymiatacze amoniaku: benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu, a także suplementację aminokwasami: cytrulina i arginina), które usprawniają funkcjonowanie cyklu mocznikowego.
NCIMD 2020 (Irlandia)	Wytyczne dotyczą postępowania pielęgniarskiego z dziećmi z wadami cyklu mocznikowego. Środki medyczne: Hiperamonemia u osób z objawami zwykle wymaga zastosowania leków, które służą jako wymiatacze azotu lub substraty, które mogą być w niedoborze: arginina, fenylomaślan sodu, benzoesan sodu, fenylomaślan glicerolu* , *Stwierdzono, że fenylomaślan glicerolu nie zawiera sodu i zapewnia przewagę w kwestii smaku i farmakokinetyki w porównaniu z fenylomaślanem sodu. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Haberle 2019 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i postępowania w zaburzeniach cyklu mocznikowego.</p> <p>Przewlekłe leczenie UCD, farmakoterapia:</p> <p>Leki rutynowo stosowane w długotrwałym leczeniu UCD obejmują wymiatacze azotu (benzoesan sodu, fenylomaślan sodu lub fenyllooctan sodu, fenylomaślan glicerolu), L-argininę, L-cytrulinę i karbamylglutaminian.</p> <p>Wymiatacze azotu są podstawą terapii u pacjentów z UCD. Zalecane jest indywidualne dawkowanie dla każdego pacjenta. Jakość dowodów: umiarkowana (6/11 umiarkowana, 4/11 wysoka, 1/11 niska).</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Rząd Hiszpanii; Grant nr: MINECO BFU2017-84264-P Fundación Inocente Inocente; Centrum Międzynarodowej Edukacji i Badań Biznesowych (CIBERS); Uniwersytet illinois w Urbana-Champaign-ISCIII; Grant nr: SNF 320030_176088 Szwajcarskiej Narodowej Fundacji Nauki; Grupa Robocza ds. Zaburzeń Metabolicznych u Dzieci (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen, APS).</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</p>
AWMF 2018 (Niemcy)	<p>Rekomendacje dotyczą diagnostyki i leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.</p> <p>Przewlekła terapia farmakologiczna UCD:</p> <p>Leki rutynowo stosowane w długotrwałym leczeniu UCD obejmują wymiatacze azotu (benzoesan sodu, fenylomaślan sodu lub fenyllooctan sodu, fenylomaślan glicerolu), L-argininę, L-cytrulinę i karbamylglutaminian.</p> <p>Niektóre leki są dostępne w postaci proszku, kapsulek, tabletek lub płynu. Może to powodować praktyczne problemy dla pacjentów, jeśli na receptce nie zostanie wypisana jednoznaczna postać leku.</p> <p>Rekomendacja: Wymiatacze azotu są podstawą terapii u pacjentów z UCD. Zalecane jest dostosowanie dawki dla każdego pacjenta. Jakość dowodów: umiarkowana.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono potencjalne konflikt interesów autorów.</p>
EIMD 2014 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z UCD.</p> <p>Leczenie przewlekłe:</p> <p>Stosowanie wymiataczy azotu w zalecanych dawkach wydaje się być bezpieczne, ale istnieje potrzeba bardziej kontrolowanych badań nad działaniami niepożądanymi benzoesanu sodu i fenylomaślanu sodu. [stopień rekomendacji: C].</p> <p>Leki do stosowania doustnego w długotrwałym leczeniu UCD: benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, L-arginina, L-cytrulina i karbamylglutaminian.</p> <p>Fenylomaślan sodu jest lekiem drugiego wyboru w leczeniu długotrwałym i należy go podawać pacjentom nieodpowiadającym na leczenie samym benzoesanem sodu.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>
NORD 2013 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z UCD.</p> <p>Przewlekła terapia farmakologiczna:</p> <p>Nie wszyscy dorośli pacjenci, którzy powrócą do zdrowia po epizodzie hiperamonemii, wymagają przewlekłego podawania wymiataczy azotu, jednak należy brać pod uwagę terapię nimi, gdyż stan wspomnianych pacjentów może pogarszać się z upływem czasu.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>
UCDC (USA), brak daty publikacji wytycznych	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z UCD.</p> <p>Przewlekła terapia farmakologiczna:</p> <p>Nie wszyscy dorośli pacjenci, którzy powrócą do zdrowia po epizodzie hiperamonemii, wymagają przewlekłego podawania wymiataczy azotu, jednak należy brać pod uwagę terapię nimi, gdyż stan wspomnianych pacjentów może pogarszać się z upływem czasu.*</p> <p>*Informacje przedstawione na stronie UCDC odnośnie przewlekłej terapii farmakologicznej u pacjentów z UCD są tożsame z treścią zaleceń przedstawioną w wytycznych NORD 2013.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>

AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Grupa robocza naukowych towarzystw medycznych); **EIMD** - European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases; **NCIMD** - National Centre for Inherited Metabolic Disorders; **NORD** - National Organization for Rare Disorders; **UCDC** - Urea Cycle Disorders Consortium.

We wszystkich odnalezionych dokumentach jako przewlekłą terapię farmakologiczną pacjentów z UCD zaleca się stosowanie tzw. wymiataczy azotu. Benzoesan sodu oraz fenylomaślan sodu wymieniane są jako opcje terapeutyczne we wszystkich dokumentach, w których sprecyzowano substancje stosowane jako wymiatacze azotu. W wytycznych AWMF 2018, Haberle 2019 i NCIMD 2020 wskazano na możliwość zastosowania fenylomaślanu glicerolu. Dodatkowo wskazuje się na możliwość zastosowania fenylloctanu sodu (AWMF 2018, Haberle 2019). W wytycznych NORD 2013 i UCDC ogólnie odniesiono się do stosowania wymiataczy azotu.

We wszystkich dokumentach opublikowanych po dacie rejestracji fenylomaślanu glicerolu (oprócz pracy Dobrzańska 2020) wskazuje się na możliwość jego zastosowania w leczeniu przewlekłym pacjentów z UCD.

Jedynie w wytycznych europejskich EIMD 2014 wskazano kolejność stosowania wymiataczy azotu. Określono tam, iż fenylomaślan sodu jest lekiem drugiego wyboru w leczeniu długotrwałym i należy go podawać pacjentom nieodpowiadającym na leczenie wyłącznie benzoesanem sodu.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Poniżej przedstawiono 2 odpowiedzi, które uzyskano i spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

Opinia eksperta klinicznego

Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska nie wskazała obecnej liczby chorych osób w Polsce oraz liczby nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce z powodu braku rejestru krajowego. Zdaniem eksperta odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją jest nie do oszacowania ze względu na indywidualną odpowiedź na stosowane (leczenie – przyp. Analityka). Jako istotne klinicznie punkty końcowe wskazano przeżycie oraz ustąpienie epizodu dekomensacji metabolicznej. Za technologie opcjonalne ekspert uważa dietę z ograniczeniem białka naturalnego, leki odtruwające tj. wiążące amoniak, suplementacje aminokwasów egzogennych, zewnątrzustrojową detoksykację, przeszczepienie wątroby i przeszczepienie hepatocytów. Ekspert nie wskazał uwag co do treści proponowanego programu lekowego.

Odpowiedzi na pozostałe pytania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Odpowiedzi eksperta klinicznego na pozostałe pytania

Treść pytania	dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Mała dostępność leków odtruwających tj. wiążących amoniak – poza benzoesanem sodu pozostałe są sprowadzane na indywidualny import docelowy. A w stanach ostrej hiperamonemii niezbędne jest szybkie zastosowanie tych leków.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Wdrożenie zadań zawartych w Planie dla Chorób Rzadkich.”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Nie identyfikuję takowych.”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	„Nie identyfikuję takowych.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	„W związku z indywidualną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne u pacjentów z różnymi postaciami hiperamonemii, mogą istnieć pacjenci, u których przedmiotowy produkt będzie optymalną opcją terapeutyczną.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Nie identyfikuję takowych.”
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	Brak odpowiedzi.

Opinia stowarzyszenia pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono opinię Dyrektora Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie „Ars Vivendi” Małgorzaty Maćkowiak.

Tabela 9. Odpowiedzi stowarzyszenia pacjentów na zadane pytania

Treść pytania	Małgorzata Maćkowiak – Dyrektor Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie „Ars Vivendi”
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	„Najistotniejsze objawy zaburzeń cyklu mocznikowego wynikają w większości ze znacznego podniesienia poziomu amoniaku w organizmie. Uciążliwość objawów i ryzyko rośnie wraz ze wzrostem stężenia amoniaku w surowicy. Pierwsze objawy to drażliwość, dezorientacja, niechęć do jedzenia, apatia oraz problemy z koncentracją i trudności w uczeniu się. Później dołączają do nich wymioty i encefalopatia ze śpiączką włącznie – te objawy bezpośrednio zagrażają życiu chorego.”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Szeroko stosowany w zaburzeniach cyklu mocznikowego benzoesan sodu nie jest lekiem, a firma która chciała wprowadzić go na rynek wycofała wniosek o rejestrację z bliżej nieokreślonych przyczyn. Produkt stosowany doustnie jest bardzo niesmaczny co sprawia, że dzieci nie chcą go przyjmować, może powodować wymioty, zapalenie błony śluzowej oraz podrażnienia skóry. Obserwowano także uszkodzenia wątroby. Fenylomaślan sodu, zarejestrowany jako lek ma także bardzo nieprzyjemny smak i może powodować objawy gastryczne oraz zaburzenia w obrazie krwi. Obciąża także organizm dużą dawką sodu. Dodatkowym problemem jest duża liczba tabletek przyjmowanych w czasie doby. Ostateczna interwencja jaką jest przeszczep wątroby jest dostępna dla nielicznych i nie zawsze odnosi zamierzony skutek.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„System opieki zdrowotnej powinien skierować się ku lepszej i szybszej diagnostyce hiperamonemii i zaburzeń cyklu mocznikowego. W ten sposób można kontrolować chorobę i objawy nie dopuszczając do nieodwracalnych zmian metabolicznych i morfologicznych. Wprowadzenie omawianego rozwiązania terapeutycznego pomogłoby lekarzom i pacjentom skutecznie kontrolować przebieg i rozwój choroby jak również ustrzec tych drugich od niebezpiecznych dla życia objawów. Dodatkowo forma, smak i zapach leku pozwoliłyby na zdecydowane zwiększenie poziomu realizacji zaleceń lekarskich przez pacjentów.”
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	„Pacjenci a właściwie ich opiekunowie oczekują wprowadzenia skutecznej metody terapii dostępnej także w warunkach poza szpitalnych, która byłaby dobrze tolerowana i akceptowalna przez pacjentów.”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	„Ważnym aspektem rozważanej terapii jest jej dostępność cenowa – jeżeli cena terapii będzie zbyt wysoka – jej stosowalność będzie bardzo ograniczona. Ze względu na profil bezpieczeństwa leku ważne jest monitorowanie stanu pacjenta przez fachowy personel medyczny.”
Inne uwagi	„Brak uwag”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.02.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. (poz. 18) obecnie nie objęto refundacją technologii medycznych stosowanych w zaburzeniach cyklu mocznikowego.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Fenylomaślan sodu (Ammonaps)</p>	<p>„Obecnie nie ma żadnych substancji finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenia zaburzeń cyklu moczniowego.</p> <p>Jedynym zarejestrowanym w Polsce preparatem, którego wskazanie w dużym stopniu pokrywa się ze wskazaniem omawianej interwencji jest fenylomaślan sodu. Wskazanie fenylomaślanu sodu pokrywa się ze wskazaniem fenylomaślanu glicerolu w zakresie nie-doboru 3 z 6 enzymów: syntetazy karbamoilofosforanowej (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC) oraz syntetazy argininobursztynianowej (ARG). Innym preparatem, zarejestrowanym w procedurze centralnej, stosowanym w zaburzeniach cyklu moczniowego jest kwas kargluminowy. Jednak wskazanie kwasu kargluminowego w żadnym stopniu nie pokrywa się z deficytami enzymów dla Ravicti®.</p> <p>W toku przeszukiwań strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) zidentyfikowano produkt Prohippur zawierający substancję czynną - benzoesan sodu, który miał być stosowany w leczeniu następujących chorób dziedzicznych: hiperglicynemia nieketotyczna oraz zaburzenia cyklu moczniowego. Dokument o wycofaniu wniosku o dopuszczenie do obrotu wydano 27 kwietnia 2018 roku (EMA/258015/2018). Wniosek o dopuszczeniu 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 benzoesanu sodu w różnych schorzeniach oraz brakiem badań klinicznych, w których stosowano produkt Prohippur. Ponadto stwierdzono iż firma powinna przedstawić dane wskazujące, że Prohippur granulat działa w taki sam sposób jak benzoesan sodu zastosowany w opublikowanych badaniach. Zdaniem CHMP korzyści ze stosowania produktu Prohippur nie przewyższały ryzyka.</p> <p>W bazie drugs.com zidentyfikowano preparat Ammonul, zawierający fenylomocian sodu i benzoesan sodu. Preparat ten jest wskazany w terapii pomocniczej ostrej hiperamonemii i związanej z nią encefalopatii u dzieci i dorosłych z niedoborami enzymów biorących udział w cyklu moczniowym. Produkt ten nie jest jednak zarejestrowany w Europie (drugs.com).</p> <p>Nie zidentyfikowano preparatu leczniczego zawierającego benzoesan sodu dostępnego na polskim rynku, jednak odnaleziono preparaty złożone, których jednym ze składników jest benzoesan sodu: Gargarin 30 g, Gargarin 5 g, Soligardin 2,5 g stosowane pomocniczo w stanach zapalnych jamy ustnej i gardła w przebiegu nieżytów górnych dróg oddechowych, anginy, infekcji wirusowych i zakażeń grzybiczych oraz preparat Carident 5g wskazany w leczeniu błony śluzowej jamy ustnej, chorób przyzębia oraz pomocniczo w zespole Stevensa-Johnsona (LekInfo24).</p> <p>Reasumując, jedynymi preparatami poza wnioskowanym, zarejestrowanymi w Polsce w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego są: fenylomaślan sodu oraz kwas kargluminowy. Jednak wyłącznie wskazanie fenylomaślanu sodu pokrywa się ze wskazaniem omawianej interwencji (do pewnego stopnia), dlatego może stanowić jej komparator. Z kolei wskazanie kwasu kargluminowego, mimo iż dotyczy zaburzeń cyklu moczniowego, nie pokrywa się w żadnym stopniu z deficytami enzymów dla Ravicti®.</p> <p>We wszystkich kontrolowanych badaniach fenylomaślanu glicerolu aktywny komparator stanowi fenylomaślan sodu.</p> <p>W związku z powyższym zasadnym wydaje się porównanie fenylomaślanu glicerolu do fenylomaślanu sodu.”</p>	<p>Wybór zasadny Jednakże należy mieć na względzie komentarz umieszczony pod tabelą</p>

Komentarz analityków Agencji odnośnie fenylomaślanu sodu:

Zgodnie z uzasadnieniem Wnioskodawcy wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Ammonaps (fenylomaślan sodu) pokrywa się ze wskazaniem leku Ravicti. Wskazanie rejestracyjne leku Ammonaps nie obejmuje niedoborów liazy argininobursztynianowej (ASL), arginazy I (ARG) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia [HHH]). Dodatkowo wskazanie rejestracyjne leku Ammonaps precyzuje, że lek powinien być stosowany u wszystkich pacjentów z chorobą ujawniającą się w okresie noworodkowym oraz u pacjentów, u których choroba ujawniła się w okresie późniejszy z encefalopatią hiperamonemiczną w wywiadzie. Zapis odnośnie okresu ujawniania się choroby nie występuje w ChPL Ravicti.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.02.2022 r. produkt leczniczy Ammonaps nie jest finansowany w Polsce.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych (przedstawione w rozdz. 3.4.1. „Rekomendacje i wytyczne kliniczne”) jako przewlekłą terapię farmakologiczną pacjentów z UCD zaleca się stosowanie tzw. wymiataczy azotu. Benzoesan sodu oraz fenylomaślan sodu wymieniane są jako opcje terapeutyczne we wszystkich dokumentach, w których sprecyzowano substancje stosowane jako wymiatacze azotu.

Jedynie w wytycznych europejskich EIMD 2014 wskazano kolejność stosowania wymiataczy azotu. Określono tam, iż fenylomaślan sodu jest lekiem drugiego wyboru w leczeniu długotrwałym i należy go podawać pacjentom nieodpowiadającym na leczenie samym benzoesanem sodu. Natomiast należy mieć na uwadze, że wytyczne te zostały opublikowane w 2014 roku i mogą nie przedstawiać aktualnego postępowania medycznego.

Ekspert kliniczny dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej jako technologii opcjonalne wskazała m.in. leki odtruwające tj. wiążące amoniak. Natomiast pani Małgorzata Maćkowiak – Dyrektor Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie „Ars Vivendi” w odpowiedzi na pytanie dot. problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia, wskazuje problemy związane ze stosowaniem m.in. fenylomaślanu sodu, co świadczy, iż niektórzy pacjenci w Polsce przyjmują dany lek.

Komentarz analityków Agencji odnośnie benzoesanu sodu:

W ramach pisma ws. minimalnych wymagań Agencja wezwała Wnioskodawcę do uwzględnienia jako komparatora w analizach dodatkowo benzoesan sodu, powołując się na wytyczne kliniczne, fakt rejestracji w Polsce jako surowiec farmaceutyczny oraz opinię eksperta, wskazującą na zastosowanie w Polsce benzoesanu sodu, przedstawioną w opracowaniu dot. oceny Arginine Veyron w leczeniu m.in. zaburzeń cyklu mocznikowego – deficytu OTC²⁰.

Zgodnie z danymi EMA i URPL brak jest zarejestrowanego produktu leczniczego zawierającego jako substancję czynną benzoesan sodu. Jedyny produkt leczniczy zawierający benzoesan sodu stosowany w zaburzeniach cyklu mocznikowego został wycofany z obrotu na wniosek podmiotu odpowiedzialnego w 2018 roku²¹.

Hipotetycznie istnieje możliwość finansowania ze środków publicznych benzoesanu sodu w przypadku przepisania pacjentowi przez lekarza tej substancji w postaci leku recepturowego. Tak sporządzony w aptece lek podlegałby refundacji w przypadku np. podziału opakowania surowca farmaceutycznego jakim jest benzoesan sodu na dawki dzienne. Nie odnaleziono informacji potwierdzających taki sposób przepisywania leku pacjentom. Także ekspert kliniczny dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska nie wskazała na taką drogę refundacji benzoesanu sodu w Polsce.

Ekspert kliniczny dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej jako technologii opcjonalne wskazała m.in. leki odtruwające tj. wiążące amoniak. Natomiast pani Małgorzata Maćkowiak – Dyrektor Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie „Ars Vivendi” w odpowiedzi na pytanie dot. problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia, wskazuje m.in., że *szeroko stosowany w zaburzeniach cyklu mocznikowego benzoesan sodu nie jest lekiem*.

Wnioskodawcy w ramach uzupełnień wymagań minimalnych przedstawił wyniki przeglądu systematycznego wykonanego 11.03.2022 r., ukierunkowanego na odnalezienie dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa benzoesanu sodu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono: *1 badanie obserwacyjne przeprowadzone w sposób retrospektywny dotyczące stosowania benzoesanu 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)*.

Biorąc powyższe pod uwagę, w szczególności zapisy wytycznych klinicznych oraz jego szerokie zastosowanie w zaburzeniach cyklu mocznikowego (zgodnie z opinią pani Małgorzata Maćkowiak) brak uwzględnienia benzoesanu sodu jako komparatora należy uznać za pewne ograniczenie analiz Wnioskodawcy. Należy mieć na uwadze także ograniczenia związane z tym, że stosowany przez pacjentów benzoesan sodu nie jest lekiem (zgodnie z opinią pani Małgorzata Maćkowiak), a możliwość finansowania ze środków publicznych benzoesanu sodu istnieje wyłącznie hipotetycznie. Wyniki przeglądu Wnioskodawcy wskazują na brak badań umożliwiających dokonanie wiarygodnego porównania benzoesanu sodu z fenylomaślanem glicerolu. Wnioskodawca w tej kwestii przedstawił najlepsze dostępne dowody.

²⁰ Opinia Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska tabela nr 5 str. 21/36.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/064/RPT/OT.4311.20.2018_Arginine_Veyron.pdf [dostęp: 25.03.2022 r.]

²¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-prohippur-sodium-benzoate_pl.pdf [dostęp: 25.03.2022 r.]

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

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych jakie przyjął Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Zgodnie z ChPL Ravicti wskazanie rejestracyjne ogranicza populację docelową dla leku Ravicti do pacjentów z zaburzeniem cyklu mocznikowego z niedoborem enzymu „arginaza I”. Natomiast uzgodniony program lekowy nie zawiera zawężeń i dopuszcza możliwość leczenia pacjentów z niedoborem enzymu „arginaza”.
Interwencja	Fenylomaślan glicerolu (Ravicti)	Niespełnienie kryteriów włączenia.	W AKL Wnioskodawcy sprecyzowano, że uwzględniono dawkowanie fenylomaślanu glicerolu zgodne z ChPL Ravicti.
Komparator	Fenylomaślan sodu.	Inne komparatory	Zgodnie z ChPL Ammonaps jest on wskazany do stosowanie w 3 z 6 deficytów enzymów (tj. niedoboru CPS, OTC i ASS), do leczenia których jest zarejestrowany fenylomaślan glicerolu. Nie sprecyzowano schematu dawkowania leku.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • poziom amoniaku w osoczu, • liczba przełomów hiperamonemicznych, • poziom glutaminy w osoczu, • preferencje pacjenta dot. leczenia, • jakość życia, • ocena neuropsychologiczna. Bezpieczeństwo.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Zgodnie z opinią eksperta klinicznego przedstawioną w rozdziale 3.4.2. „Opinie ekspertów klinicznych” istotnymi klinicznie punktami końcowymi są: przeżycie oraz ustąpienie epizodu dekomensacji metabolicznej. Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Ravicti jest wskazany do stosowania przewlekłego jako terapia wspomagająca u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, a nie w leczeniu ostrej hiperamonemii. Oceniano zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty. Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w wytycznych klinicznych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, • Badania kontrolowane bez randomizacji, • Badania jednoramienne, • Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków, serie przypadków, • Przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny, • Analizy post hoc, • Artykuły przeglądowe i poglądowe. 	Kryteria włączenia nie uwzględniają możliwości włączenia do przeglądu danych na temat skuteczności praktycznej fenylomaślanu glicerolu.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • Badania nieopublikowane, których wyniki dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych, • Publikacje w języku angielskim i polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • Raporty badań klinicznych, • Listy do redakcji, • Doniesienia konferencyjne, • Publikacje w innych językach niż angielski i polski. 	Bez uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych (przeglądy systematyczne) przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (PubMed);
- Embase (Embase.com);
- Cochrane Library.

Korzystano także z: referencji odnalezionych doniesień; rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych i wyszukiwarek internetowych. Celem identyfikacji niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz przeszukano następujące bazy danych: Center for Reviews and Dissemination oraz strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym: NICE (National Institute for Health and Care Excellence), IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), HAS (Haute Autorité de Santé) i PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano: 10.03.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w wytycznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Według deklaracji Wnioskodawcy, wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie osoby. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 01.03.2022 r. W wyniku wyszukiwania własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 1 przegląd systematyczny kanadyjskiej agencji oceny leków i technologii medycznych (wykonany na potrzeby rekomendacji refundacyjnej CADTH 2017), 1 randomizowane badanie kliniczne typu cross-over (HPN-100-006), 3 otwarte badania kliniczne typu switch-over bez randomizacji (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012) oraz 5 badań jednoramiennych (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE, HPN-100-011) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego.

Dodatkowo przedstawiono wyniki publikacji, które nie spełniły kryteriów włączenia, jednak zdecydowano się opisać ich wyniki, 3 analizy zbiorcze obejmujące włączone do głównej części niniejszej analizy badania krótko- i długoterminowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego: Longo 2017, Berry 2014, Diaz 2013.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę randomizowanego badania klinicznego typu cross-over (HPN-100-006) oraz trzech otwartych badań klinicznych typu switch-over bez randomizacji (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012). Szczegółowa charakterystyka badań jednoramiennych (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE, HPN-100-011) została przedstawiona w rozdziałach 4.2.1 „Charakterystyka badań włączonych do analizy” AKL Wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>HPN-100-006 (Diaz 2013) NCT00992459²²</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Horizon Pharma Ireland</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie typu cross-over fazy III.</p> <p>Liczba ośrodków: 22 ośrodki (21 ośrodków w USA i jeden w Kanadzie).</p> <p>Randomizacja: pacjenci byli randomizowani zgodnie z wygenerowanym komputerowo centralnym schematem randomizacji.</p> <p>Zaślepienie: tak, badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacze, personel badawczy, w tym farmaceuta byli zaślepieni przez cały okres trwania badania. Obie interwencje podawane były pacjentom w tych samych dawkach.</p> <p>Interwencja: GPB + NaPBA placebo. Średnia dawka GPB wynosiła 12,50 (SD=5,529) g dziennie. Maksymalna dzienna dawka GPB wynosiła 17,4 ml, co odpowiadało 20 g NaPBA dziennie. GPB i GPB placebo przyjmowane były w postaci płynnej doustnie, przez gastrostomię lub rurkę nosowo-żołądkową.</p> <p>Komparator: NaPBA + GPB placebo (46). Średnia dawka NaPBA wynosiła 12,33 (SD=5,582) g dziennie. Maksymalna dawka wynosiła 600 mg/kg na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 20 kg oraz 13 g/m² na dobę u pacjentów o masie ciała 20 kg lub więcej. NaPBA i NaPBA placebo przyjmowane były doustnie w postaci tabletek lub proszku do przyjmowania doustnego, nosowo-żołądkowego lub za pomocą rurki.</p> <p>Każdy pacjent zobowiązany był do przestrzegania diety o niskiej zawartości białka i suplementów aminokwasowych przez cały okres trwania badania, zgodnie z wytycznymi badacza i/lub dietetyka.</p> <p>Okres obserwacji: 28 dni - zmiana podawanego leku następuje po 14 dniach terapii (cross-over).</p> <p>Hipoteza: non-inferiority</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku ≥ 18 lat; zdiagnozowany deficyt enzymu cyklu mocznikowego (CPS, OTC, ASS) potwierdzony testami enzymatycznymi lub genetycznymi; przyjmowanie leczenia NaPBA przez co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; brak objawów hiperamonemii (zdefiniowane jako poziom amoniaku powyżej $\geq 100 \mu\text{mol/L}$) w ciągu 2 tyg. przed badaniem przesiewowym; negatywny wyn k testu ciężowego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie jakiegokolwiek badanego leku w ciągu 30 dni od rozpoczęcia przyjmowania NaPBA; aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakikolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku; nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjent; nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3. u pacjentów stabilnych klinicznie; przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probonocyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian) w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania; wydłużenie odstępu QT (QTc) (>450 ms); inne ciężkie przewlekłe schorzenia; stosowanie benzoesu sodu w przeciągu tygodnia przed włączeniem do badania; nadwrażliwość na PAA, PBA; poziom kreatyniny równy lub większy niż 1,5x ULN; przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy; laktacja, karmienie piersią. <p>Liczba pacjentów: 46 pacjentów. 22 pacjentów najpierw rozpoczęło terapię NaPBA + GPB placebo; 24 pacjentów najpierw rozpoczęło terapię GPB + NaPBA placebo.</p>	<p>Pierwszorzędowy: Wartość AUC dla amoniaku w czasie 24h od otrzymania pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia.</p> <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> korelacja między wartością fenyloacetylglutaminy (PAGN) wydalanej z moczem w ciągu 24h a wartością AUC dla amoniaku we krwi żyłnej w ciągu 24h w 28. dniu leczenia; maksymalne stężenie amoniaku w grupie NaPBA w porównaniu do GPB w ciągu 24h od otrzymania pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia; procent stężenia amoniaku powyżej górnej granicy normy (ULN) w grupie NaPBA w porównaniu do GPB w 14. i 28. dniu leczenia; liczba oraz stopień nasilenia przełomów hiperamonemicznych w ciągu 29 dni; liczba zdarzeń niepożądanych w ciągu 29 dni; maksymalne stężenie fenyloocetanów (PAA) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h po otrzymaniu pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia; maksymalne stężenie fenyloasmałanów (PBA) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h po otrzymaniu pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia; maksymalne stężenie fenyloacetylglutaminy (PAGN) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h po otrzymaniu pierwszej dawki w 14. i 28. dniu leczenia; wartość fenyloacetylglutaminy (PAGN) wydalanej z moczem

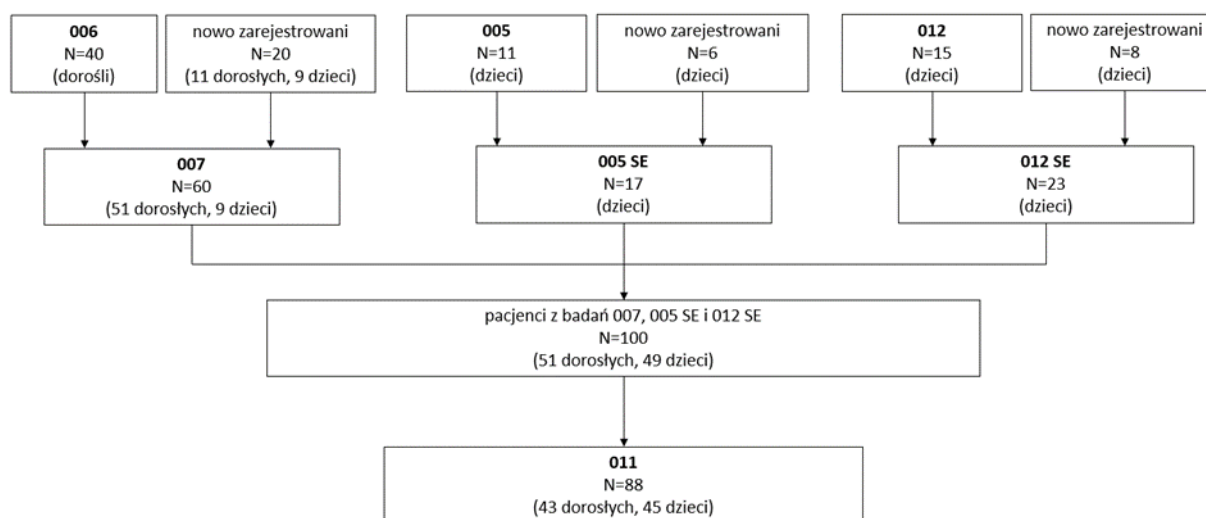
²² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00992459> [dostęp: 18.03.2022 r.]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>HPN-100-003 <u>Źródło finansowania:</u> Horizon Pharma</p>	<p>Typ badania: otwarte typu switch-over (faza II) Randomizacja: nie dotyczy Zaślepienie: nie dotyczy Interwencja/Komparator: Przyjmowanie NaPBA 3 razy dziennie przez 7 dni, następnie przez kolejne 7 dni przyjmowanie GPB Okres obserwacji: 10 tyg. Hipoteza: non-inferiority</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku ≥ 18 lat, zdiagnozowany deficyt enzymu cyklu mocznikowego potwierdzony testami enzymatycznymi lub genetycznymi, przyjmowanie leczenia NaPBA przez co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badania, negatywny wyn k testu ciążowego <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie analizowanego leku w ciągu 30 dni od rozpoczęcia przyjmowania NaPBA, aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakiegokolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3. U pacjentów stabilnych klinicznie, przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probonecyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian) w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania, wydłużenie odstępu QT (QTc) (>450 ms dla mężczyzn lub >460 msec dla kobiet), inne ciężkie przewlekłe schorzenia, nadwrażliwość na PAA, PBA lub benzoesan, poziom kreatyniny równy lub większy niż 1,5x ULN, przeszczep wątroby <p>Liczba pacjentów: 13 pacjentów.</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> maksymalna wartość amoniaku we krwi żyłnej oraz znormalizowana czasem średnia wartość AUC (TNAUC) w ciągu 24h po otrzymaniu pierwszej dawki w 1. tyg. leczenia wyłącznie NaPBA lub GPB oraz w 1. tyg. po każdym zwiększeniu dawki; liczba pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w czasie przyjmowania wyłącznie NaPBA (do 4. tyg.) lub GPB (do 10. tygodni), liczba pacjentów, którzy doświadczyli poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie przyjmowania wyłącznie NaPBA (do 4. tyg.) lub GPB (do 10. tygodni). <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyka (parametry PK analizowanych interwencji i ich metabolitów w osoczu i moczu w ciągu 1. tyg. przyjmowania wyłącznie NaPBA lub GPB); ocena preferencji pacjenta co do stosowania Na-BPA lub GPB po zakończeniu badania.
<p>HPN-100-005 <u>Źródło finansowania:</u> Horizon Pharma</p>	<p>Typ badania: otwarte typu switch-over (faza II) Randomizacja: nie dotyczy Zaślepienie: nie dotyczy Interwencja/Komparator: przyjmowanie NaPBA 3 razy dziennie przez co najmniej 7 dni, następnie przez kolejne 7 dni przyjmowanie GPB Okres obserwacji: 2 tyg. Hipoteza: non-inferiority</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 6-17 lat, zdiagnozowane zaburzenie cyklu mocznikowego (deficyt enzymu lub transportera) potwierdzone testem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, przyjmowanie niezmiennej dawki NaPBA przez co najmniej 1 tydz. Przed przystąpieniem do badania (pacjenci którzy nie przyjmowali NaPBA mogą również zostać włączeni do badania przyjmując NaPBA tak długo aż do otrzymywania niezmiennej dawki NaPBA przez co najmniej 1 tydz. przed rozpoczęciem badania), negatywny wyn k testu ciążowego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom amoniaku ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ lub objawy wskazujące na hiperamonemię, co najmniej 4 przełomy hiperamonemiczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy, 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba zdarzeń niepożądanych w czasie zmian interwencji (switch over) w ciągu 1 tyg. leczenia daną interwencją (łącznie 2 tyg.) <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> kontrola poziomu amoniaku we krwi w 7. (NaPBA) oraz 14. dniu (GPB); maksymalne stężenie amoniaku ostatniego dnia leczenia daną interwencją – 7 dzień (NaPBA) vs. 14 dzień (GPB), średni poziom amoniaku ostatniego dnia leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaPBA) vs. 14 dzień (GPB), procent stężenia amoniaku powyżej górnej granicy normy (ULN) w grupie NaPBA w porównaniu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie analizowanego leku w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania, • aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakikolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, • nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3, zdefiniowanego jako poziomy 5-20 razy wyższe od normy (ULN) (ALT/SGPT, AST/SGOT lub GGT), • nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, • przyjmowanie leku, który znacząco wpływa na klirens nerkowy (np. probenecyd), zwiększa katabolizm białek (np. kortykosteroidów) lub zwiększa stężenie amoniaku (np. walproinian) w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania, • wydłużenie odstępu QTc lub odstępu QTc >450 ms, • nadwrażliwość na fenylooctany lub fenylomaślany, • przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy, • przyjmowanie leczenia benzoesanem sodu lub kwasem kargluminowym, • karmienie piersią <p>Liczba pacjentów: 11 pacjentów.</p>	<p>do GPB w 7. i 14. dniu leczenia,</p> <ul style="list-style-type: none"> • wartość fenyloacetyloglutaminy (PAGN) wydalanej z moczem w ciągu 24h w grupie NaPBA vs. GPB w 7. (NaPBA) oraz 14. dniu (GPB), • stężenie fenylooctanów (PAA) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h w ostatnim dniu leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaPBA) vs. 14 dzień (GPB), • stężenie fenylomaślanów (PBA) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h w ostatnim dniu leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaPBA) vs. 14 dzień (GPB), • stężenie fenyloacetyloglutaminy (PAGN) w osoczu w grupie NaPBA i GPB w ciągu 24h w ostatnim dniu leczenia daną interwencją - 7 dzień (NaPBA) vs. 14 dzień (GPB)
<p>HPN-100-012 <u>Źródło finansowania:</u> Horizon Pharma</p>	<p>Typ badania: otwarte typu switch-over Randomizacja: nie dotyczy Zaslepienie: nie dotyczy Interwencja/Komparator: Przyjmowanie NaPBA 3 lub 4 razy dziennie przez 5 dni, następnie przyjmowanie 3 lub 4 razy dziennie GPB w dawce odpowiadającej tej samej ilości PBA Okres obserwacji: 10 dni; wyniki zbierano w 1. dniu (pacjenci przyjmujący NaPBA przez co najmniej 5 dni przed przystąpieniem do badania) oraz 10. dniu badania (pacjenci przyjmujący GPB przez 10 dni) Hipoteza: non-inferiority</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku od 29 dnia do 6 roku życia, • podejrzewane lub zdiagnozowane zaburzenie cyklu mocznikowego każdego podtypu, z wyjątkiem niedoboru syntetazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS), • przyjmowanie stałej dawki NaPBA przez co najmniej 5 dni przed rozpoczęciem badania, • nie przyjmowanie benzoesu sodu przed co najmniej 5 dni przed rozpoczęciem badania, • brak choroby współistniejącej, która w ocenie badacza uniemożliwiłaby bezpieczny udział w badaniu, • brak przeszczepu wątroby, w tym przeszczepu wątrobowokomórkowego <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ lub objawy wskazujące na hiperamonemię, • przyjmowanie analizowanego leku w ciągu ostatnich 30 dni, • aktywna infekcja (wirusowa lub bakteryjna) lub jakikolwiek inny stan współistniejący, który mógłby zwiększać poziom amoniaku, • nieprawidłowości kliniczne lub laboratoryjne stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v.3.0., z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych stopnia 3, zdefiniowanego jako poziomy 5-20 razy wyższe od normy (ULN) (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza 	<p>Pierwszorządowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane w ciągu 2 tyg. leczenia <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wartość AUC dla amoniaku w czasie 24h od otrzymania pierwszej dawki w 1. (NaPBA) i 10. dniu leczenia (GPB), • częstość wystąpienia stężenia amoniaku powyżej górnej granicy normy (ULN) w grupie NaPBA w porównaniu do GPB w ciągu 2 tyg.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		asparaginianowa lub transpeptydaza gamma glutamylowa), • nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza mogłyby zwiększać ryzyko narażenia pacjenta, • nadwrażliwość na PAA lub PBA, • przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy, • przyjmowanie leczenia kwasem kargluminowym Liczba pacjentów: 15 pacjentów.	

Na rycinie poniżej przedstawiono powiązania badań klinicznych fenylomaślanu glicerolu (HPN-100-006, HPN-100-007, HPN-100-005, HPN-100-005 SE, HPN-100-012, HPN-100-012 SE, HPN-100-011).



Rycina 1. Powiązania badań klinicznych fenylomaślanu glicerolu

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej (HPN-100-006) za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wnioskodawca wskazuje, że dla domen (randomizacja; ukrycie kodu randomizacji; zaślepienie badaczy i pacjentów; niekompletne dane zaadresowane; selektywne raportowanie; inne źródła błędów) uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego, a dla domeny zaślepienie oceny efektów ryzyko określono jako nieznane i tym samym uzyskano ogólne niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Wyniki przeprowadzonej oceny znajdują się w rozdziale 4.2.1.2 „Wiarygodność zakwalifikowanych badań” AKL Wnioskodawcy.

W ramach oceny jakości badań otwartych typu switch-over Wnioskodawca wskazuje, że: w każdym z tych badań jasno sprecyzowano ich cel, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów, punkty końcowe, w jasny sposób zaprezentowano także wyniki badań. We wszystkich badaniach opisano również metody statystyczne. Dwa spośród trzech badań ukończyli wszyscy pacjenci (HPN-100-005 i HPN-100-012). Część pacjentów z badania HPN-100-003 (23,1%) nie ukończyła badania ze względu na naruszenie protokołu lub wycofanie zgody (łącznie 3 pacjentów).

Jakość badań jednoramiennych oceniono za pomocą skali NICE. Otrzymana liczba punktów wyniosła 7/8 dla badań: HPN 100 005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE oraz 8/8 dla badania HPN-100-011.

Do oceny jakości opracowania wtórnego włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy użyto skalę AMSTAR II. Jakość przeglądu została oceniona jako umiarkowana.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Ograniczenia dostępnych danych zidentyfikowane przez Wnioskodawcę (wybrane):

- „Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizy jest ograniczona liczba badań, stanowiących najwyższy poziom wiarygodności (wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytoczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)). W toku przeszukiwań medycznych baz danych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne (II A), 3 kontrolowane badania otwarte bez randomizacji (II C) oraz 5 badań jednoramiennych (II D). Jednak mała liczba badań o najwyższym poziomie wiarygodności może być spowodowane rzadkością występowania zaburzeń cyklu mocznikowego.”
- „We wszystkich badaniach kontrolowanych komparatorem dla fenylomaślanu glicerolu był fenylomaślan sodu. Wszyscy pacjenci przed przystąpieniem do badań przyjmowali fenylomaślan sodu w ustalonej, niezmiennej dawce przez co najmniej 5 dni w badaniu HPN-100-012, 1 tydzień w badaniach HPN-100-006 i HPN-100-005 oraz 2 tygodnie w badaniu HPN-100-003. We wszystkich badaniach zakładano hipotezę zerową non-inferiority oraz w badaniu HPN-100-005 także superiority dla populacji per protocol.”
- „Zakwalifikowane badania różniły się pod względem schematu leczenia. Badanie HPN-100-006 przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych (ang. cross-over), w którym czas leczenia wynosił po 2 tygodnie dla fenylomaślanu glicerolu i fenylomaślanu sodu. W badaniach otwartych typu switch-over wszyscy pacjenci przyjmowali w pierwszej kolejności fenylomaślan sodu.”
- „Badania różniły się między sobą zastosowanymi dawkami fenylomaślanu glicerolu, które równoważne były ilości fenylomaślanów przyjmowanych podczas leczenia fenylomaślanem sodu. Dawkowanie fenylomaślanu sodu ustalane były przez badacza dla każdego pacjenta indywidualnie, przede wszystkim na podstawie powierzchni ciała, tolerancji białka oraz wymagania dobowego spożycia białka w diecie. Zakres średnich dawek fenylomaślanu sodu w poszczególnych badaniach wynosił od 5,28 do 12,4 g dziennie. Różnice w dawkach wynikały głównie z różnego wieku, a tym samym powierzchni ciała pacjentów.”
- „Wszystkie badania przeprowadzone zostały na względnie niewielkiej liczbie uczestników tj. od 11 do 46 pacjentów. Łącznie w badaniach wzięło udział 85 pacjentów cierpiących na zaburzenia cyklu mocznikowego. Jednak niewielka populacja biorąca udział w badaniach jest spowodowana rzadkością występowania zaburzeń cyklu mocznikowego.”
- „W większości poszczególnych badań pierwotnych największą grupę stanowili pacjenci z niedoborem OTC. Wyjątek stanowiło badanie HPN-100-012, w którym większość (53,3%) stanowili pacjenci z niedoborem ASL. W żadnym z badań nie ograniczono się jednak do populacji z jednym podtypem zaburzenia cyklu mocznikowego.”
- „Wiek populacji różnił się w poszczególnych badaniach. Dwa badania zrealizowane zostały wyłącznie w populacji dorosłych (HPN-100-006, HPN-100-003), a dwa pozostałe w populacji dzieci, w tym jedno kwalifikujące dzieci ≥ 6 lat (HPN-100-005) oraz jedno w populacji między 29 dniem a 6. rokiem życia (HPN-100-012).”
- „Rozkład płci w populacji był zróżnicowany w poszczególnych grupach badanych. W 3 spośród 4 badań krótkoterminowych większość stanowiła płeć żeńska – od 60,0% do 90,9%. W przypadku badania HPN-100-012 odnotowano nieznaczną przewagę męzczyzn – 53,3%.”
- „Zidentyfikowane badania różniły się także czasem obserwacji, który w poszczególnych badaniach wynosił od 10 dni do 10 tygodni (odpowiednio badanie HPN-100-012 i HPN-100-003).”
- „Jednym z ograniczeń analizy jest również brak danych dotyczących jakości życia pacjentów w badaniach krótkoterminowych, szczególnie w randomizowanym badaniu klinicznym.”
- „Do analizy klinicznej badań długoterminowych trwających ≤ 2 lat włączono 4 jednoramienne badania kliniczne fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE). Większość odnalezionych badań stanowiło badania nieopublikowane (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE). Badanie HPN-100-009 opisane zostało częściowo w trzech publikacjach: Longo 2021 (populacja dzieci < 2 miesięcy życia) Berry 2017 oraz Berry 2018.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Randomizowane badanie kliniczne HPN-100-006 obejmowało tylko pacjentów z trzema podtypami UCD obejmującymi niedobór syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej. Jednak eksperci EMA uznali, że populacja pacjentów dotknięta zaburzeniami cyklu mocznikowego jest niewielka; dlatego też wyzwaniem jest włączenie wystarczającej

liczby pacjentów do badań klinicznych, a refundacja nie powinna ograniczać się do tych trzech podtypów. Dodatkowo EMA uznała, że wszystkie podtypy mają te same następstwa kliniczne i różnice w poszczególnych podtypach nie zostały uznane za istotne.

- Brak jest dowodów na stosowanie preparatu Ravicti u pacjentów nieleczonych wcześniej oraz u pacjentów przechodzących z benzoesu sodu, z wyjątkiem badania HPN-100-009, w którym 2 z 16 pacjentów (13%) nie było wcześniej leczonych. Wszystkie badania kliniczne inne niż HPN-100-009 obejmowały pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego dobrze kontrolowanych przy stałej dawce fenylomaślanu sodu.
- Kontrola poziomu amoniaku we krwi jest zastępczym punktem końcowym. EMA w dokumencie EPAR 2015 przyznał jednak, że kontrola amoniaku we krwi jest głównym celem postępowania klinicznego u pacjentów z UCD, który koreluje z wynikami klinicznymi.
- Jako kryterium wykluczenia do przeglądu Wnioskodawcy w ramach typu badań podano: „Analizy post hoc”. Należy zaznaczyć, że zgodnie z publikacją Diaz 2013 ocena poziomu glutamianu w badaniach dokonana została post hoc.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał, że ze względu na heterogeniczność badań włączonych do przeglądu nie było możliwe wykonanie wiarygodnej syntezy wyników. Jednakże EMA w dokumencie EPAR 2015 wskazuje, że podobieństwa w projektach krótkoterminowych badań kontrolowanych (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-012) umożliwiły łączenie danych celem wykonania analizy porównawczej GPB i NaPBA. EMA konkluduje, że wyniki analizy zbiorczej wykazały klinicznie istotną i statystycznie solidną różnicę (ang. statistically robust difference) na korzyść GPB w porównaniu z NaPBA w kontrolowaniu poziomu amoniaku we krwi oraz istotną statystycznie korzyść na rzecz GPB, w porównaniu do NaPBA, w zakresie: kontroli maksymalnych poziomów amoniaku we krwi, średniego dziennego poziomu amoniaku oraz poziomu glutaminy we krwi. Dane dot. ww. syntezy wyników przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1. „Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa”.

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy (wybrane):

- „Ze względu na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem schematu leczenia (1 badanie typu cross-over i 3 badania typu switch-over), okresu raportowania punktów końcowych (10 dni w badaniu HPN-100-012, 2 tygodnie w badaniach HPN-100-003 i HPN-100-005, 4 tygodnie w badaniu HPN-100-006), a także charakterystyki populacji niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników, co stanowi jedno z głównych ograniczeń niniejszej analizy.”
- „Ze względu na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem okresu obserwacji (od 12 do 24 miesięcy), liczebności populacji (od 17 do 60 pacjentów), a także charakterystyki pacjentów, obejmującej głównie średni wiek pacjentów (od 0,36 do 28,8 lat), niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Kryteria włączenia nie uwzględniały możliwości włączenia do przeglądu danych na temat skuteczności praktycznej fenylomaślanu glicerolu.
- W świetle uwag przedstawionych w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” ograniczeniem analizy jest brak badań umożliwiających dokonanie wiarygodnego porównania benzoesu sodu z fenylomaślanem glicerolu.

4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z badania randomizowanego badania klinicznego typu cross-over (HPN-100-006), 3 otwartych badań klinicznych typu switch-over bez randomizacji (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012) oraz 5 badań jednoramiennych (HPN 100 005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE, HPN-100-011). Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 4.4 i 4.5 AKL Wnioskodawcy. Wyniki przedstawiono w podziale na badania krótkoterminowe, długoterminowe do 2 lat oraz długoterminowe powyżej 5 lat. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki wskazujące na istotność statystyczną.

Badania krótkoterminowe HPN-100-006 oraz HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012 zostały opisane w 4 publikacjach (odpowiednio: Diaz 2013, Lee 2010, Lichter-Konecki 2011, Smitch 2013). Badania długoterminowe trwające ≤ 2 lat HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE w większości stanowiły badania nieopublikowane (HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE). Badanie HPN-100-009 opisane zostało częściowo w trzech publikacjach: Longo 2021, Berry 2017 oraz Berry 2018. Badanie długoterminowe uwzględniających ponad 5-letni okres obserwacji zostało opisane zostało w publikacji Diaz 2019.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania krótkoterminowe

W badaniu HPN-100-006 (006) oraz 3 otwartych badaniach klinicznych typu switch-over [HPN-100-003 (003), HPN-100-005 (005), HPN-100-012 (012)] nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią GPB w NaPBA w zakresie poziomu NH_3 w osoczu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym randomizowanego badania klinicznego HPN-100-006 była wartość AUC dla amoniaku w czasie 24 godzin od otrzymania pierwszej dawki leku w ostatnim dniu leczenia daną interwencją. GPB okazał się być równoważny do NaPBA pod względem wartości AUC dla amoniaku w czasie 24 godzin. Do tej analizy włączono 44 pacjentów. Średnia wartość AUC w czasie 24 godzin dla stężenia amoniaku we krwi żyłnej podczas dawkowania w stanie równowagi wynosiła odpowiednio 866 $\mu\text{mol h/L}$ i 977 $\mu\text{mol h/L}$ odpowiednio dla GPB i NaPBA [$n = 44$, stosunek średniej geometrycznej 0,91 (95% CI: 0,799; 1,034)]²³.

We zależności od sposobu szacowania wartości p wynik stężenia glutaminy we krwi był nieistotnie statystycznie lub istotnie statystycznie niższy w trakcie leczenia GPB w porównaniu do leczenia NaPBA w ramach badania klinicznego HPN-100-006 (zmniejszenie o $44,3 \pm 154,43$ $\mu\text{mol h/L}$ po leczeniu GPB w porównaniu do NaPBA; $p = 0,064$ w sparowanym teście t, $p = 0,048$ w teście Wilcoxon dla par obserwacji). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki skuteczności. Badanie krótkoterminowe - Poziom NH_3 i glutaminy w osoczu

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), wartość p
		średnia [$\mu\text{mol-h/L}$]	SD	N	średnia [$\mu\text{mol-h/L}$]	SD	N	
AUC_{0-24h} NH_3								
006	4 tygodnie	865,9	660,5	44	976,6	865,4	44	-110,70 (-432,37; 210,97); $p=0,50$
003	1 tydzień	724	315,0	10	1303,5	1082,3	10	-306,50 (-1005,10; 392,10); $p=0,39$
005	1 tydzień	603,8	187,9	11	814,6	322,4	11	-210,80 (-431,30; 9,70); $p=0,06$
012	10 dni	647,63	379,9	13	914,43	630,2	15	-266,80 (-646,76; 113,16); $p=0,17$
TNAUC_{0-24h} NH_3								
003	1 tydzień	26,5	10,7	10	38,4	19,6	10	-11,90 (-25,74; 1,94); $p=0,09$
005	1 tydzień	28,7	14,9	11	37,8	20,3	11	-9,07 (-23,94; 5,80); $p=0,23$
012	10 dni	25	b.d.	13	37	b.d.	15	n/a
Maksymalne stężenie NH_3 w ciągu 24 godz.								
006	4 tygodnie	60,9	46,2	44	70,8	66,7	44	-9,89 (-33,87; 14,09); $p=0,42$
003	1 tydzień	56,3	27,9	10	79,1	40,0	10	-22,80 (-53,03; 7,43); $p=0,14$
005	1 tydzień	47,8	12,8	11	55,7	21,6	11	-7,89 (-22,73; 6,95); $p=0,31$
012	10 dni	39	b.d.	13	53	b.d.	15	n/a
Maksymalne stężenie NH_3 w ciągu 24 godz.								
012	10 dni	1513,5	n/a	13	1974,8	n/a	15	n/a
Minimalne stężenie NH_3 w ciągu 24 godz.								
012	10 dni*	258,6	n/a	13	189,3	n/a	15	n/a

²³ ChPL Ravicti

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			MD (95% CI), wartość p
		średnia [μmol·h/L]	SD	N	średnia [μmol·h/L]	SD	N	
Stężenie glutaminy								
006	4 tygodnie	761,2	243,2	44	805,5	246,6	44	-44,30 (-146,64; 58,04) p=0,40; p=0,064*; p=0,048**
003	1 tydzień	751,0	410,5	10	815,2	315,6	10	-64,20 (-385,15; 256,75); p=0,70
005	1 tydzień	630,3	187,3	11	725,1	204,1	11	-94,80 (-258,55; 68,95); p=0,26
012	10 dni	677	b.d.	13	731	b.d.	15	NIS

*wartość p z publikacji źródłowej uzyskane z pomocą sparowanego testu t

**wartość z publikacji źródłowej uzyskane w teście Wilcoxon

AUC_{0-24h} NH₃ - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. area under curve); **MD** - średnia różnica (ang. mean difference); **n/a** - nie adekwatne; **NIS** - różnica nieistotna statystycznie; **SD** - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); **TNAUC_{0-24h}** - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu znormalizowane czasem (ang. time-normalized Area Under the Curve)

W badaniu HPN-100-006 oraz w otwartych badaniach klinicznych typu switch-over (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią GPB w NaPBA w zakresie odsetka wartości NH₃ powyżej ULN (górną granicę normy, definiowaną jako stęż. NH₃ powyżej 35 μmol/L) oraz liczby przełomów hiperamonemicznych (definiowanych jako co najmniej jednokrotnie zarejestrowane stężenie amoniaku ≥100 μmol/L). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 14. Wyniki skuteczności. Badanie krótkoterminowe - odsetek wartości NH₃ powyżej ULN

Badanie	Czas obserwacji	GPB				NaPBA			
		n próbek	N próbek	%	N	n próbek	N próbek	%	N
006	4 tygodnie	122	343	35,6	44	125	345	36,2	44
003	1 tydzień	b.d.	b.d.	27,0	10	b.d.	b.d.	39,6	10
005	1 tydzień	24	76	31,6	11	14	76	18,4	11
012	10 dni	8	53	15,0	13	22	58	38,0	15

Tabela 15. Wyniki skuteczności. Badanie krótkoterminowe - Liczba przełomów hiperamonemicznych

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			OR (95% CI), wartość p	RD (95% CI), wartość p
		n	N	%	n	N	%		
006	4 tygodnie	0	44	0,0	1	45	2,2	0,33 (0,01; 8,41) p=0,50	-0,02 (-0,08; 0,04) p=0,51
005	1 tydzień	0	11	0,0	0	11	0,0	n/a	n/a

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference)

W ocenie preferencji pacjentów odnośnie leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego spośród stosowanych uprzednio GPB oraz NaPBA odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii za pomocą GPB. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki skuteczności. Badanie krótkoterminowe - preferencje pacjenta dot. leczenia

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			OR (95% CI), wartość p	RD (95% CI), wartość p
		n	N	%	n	N	%		
003	2 tygodnie*	9	10	90,0	1	10	10,0	81,00 (4,36; 1504,46) p=0,003	0,80 (0,54; 1,06) p<0,001
005	2 tygodnie**	11	11	100,0	0	11	0,0	158,24 (15,69; 1595) p<0,001	1,00 (0,84; 1,16) p<0,001

*pacjenci stosowali najpierw NaPBA, a następnie GPB przez co najmniej 7 dni

**pacjenci przez pierwsze 7 dni przyjmowali NaPBA, a przez kolejne 7 dni GPB

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference)

Badania długoterminowe do 2 lat

Skuteczność długoterminowej, trwającej do 2 lat, terapii GPB w zaburzeniach cyklu mocznikowego oceniano na podstawie 4 badań jednoramiennych: HPN-100-005 SE (005 SE), HPN-100-007 (007), HPN-100-009 (009), HPN-100-012 SE (012 SE).

Wyniki badania HPN-100-007 wskazały na brak różnicy istotnej statystycznie w zakresie stężenia amoniaku we krwi, między początkiem a 12. miesiącem obserwacji. Wyniki badania HPN-100-009 wskazały na zmniejszenie stężenia amoniaku w czasie 3 dni od rozpoczęcia terapii GPB ($p=0,21$).

Tabela 17. Wyniki skuteczności. Badanie długoterminowe do 2 lat - poziom NH_3 w osoczu

Badanie	Punkt czasowy badania	GPB			MD (95% CI), wartość p
		średnia [$\mu\text{mol/L}$]	SD	N	
007	początek	27,6	15,9	60	-3,42 (-10,01; 3,16); $p=0,31$
	12. miesiąc	24,2	20,6	60	
009	początek	94,3	b.d.	16	$p=0,21$
	zakończenie okresu przejściowego	50,4	b.d.	16	

W badaniach HPN-100-007, HPN-100-012 SE, HPN-100-009 (populacja dzieci w wieku <2 miesięcy) ocenie poddano liczbę przełomów hiperamonemicznych (ang. hyperammonemic crises, HAC) zarejestrowanych w ciągu 12 lub 24 miesięcy trwania badania. Przy założeniu, iż liczba przełomów równa jest liczbie pacjentów, którzy doświadczyli omawianego punktu końcowego odsetek pacjentów z tym zdarzeniem wyniósł odpowiednio od 20,0 do 52,2%.

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej jednego przełomu hiperamonemicznego w ciągu 12 miesięcy obserwacji rejestrowany był w badaniu HPN-100-005 oraz HPN-100-009 (populacja dzieci w wieku <2 miesięcy) i wyniósł odpowiednio 17,6% oraz 31,3%.

W badaniu HPN-100-009 wyznaczono częstość wystąpienia przełomu hiperamonemicznego, jako iloraz sumy HACs i liczby dni od dnia 8. badania do 6 miesięcy lub dni podczas których pacjenci przyjmowali GPB (w zależności od tego, która liczba jest mniejsza). Wyniki zaprezentowano dla dwóch różnych grup wiekowych: dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat oraz dzieci poniżej 2 miesięcy. Częstość wystąpienia HACs wyniosła odpowiednio 0,005 oraz 0,003. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18. Wyniki skuteczności. Badanie długoterminowe do 2 lat - liczba przełomów hiperamonemicznych

Badanie	Czas obserwacji	GPB		
		n	N	%*
007	12 miesięcy	12	60	20,0
012 SE	12 miesięcy	12	23	52,2
009, dzieci w wieku <2 mies.	24 miesiące	7	16	43,8

*przy założeniu, że u jednego pacjenta można było zarejestrować maksymalnie 1 przełom

Tabela 19. Wyniki skuteczności. Badanie długoterminowe do 2 lat - liczba pacjentów z ≥ 1 przełomem hiperamonemicznym

Badanie, grupa badana	Czas obserwacji	GPB		
		n	N	%
005 SE	12 miesięcy	3	17	17,6
009, dzieci w wieku <2 mies.	24 miesiące	5	16	31,3

Tabela 20. Wyniki skuteczności. Badanie długoterminowe do 2 lat - częstość wystąpienia przełomu hiperamonemicznego

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB	
			Częstość wystąpienia*	N
009	od 8. dnia do 6 m-ca	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	0,005	9
		dzieci w wieku <2 mies.	0,003	16

*obliczana jako iloraz sumy HACs i liczby dni od dnia 8. badania do 6 miesięcy lub dni podczas których pacjenci przyjmowali GPB (w zależności od tego, która liczba jest mniejsza)

Analiza wyników wykazała, że żaden z pacjentów, który rozpoczął przyjmowanie GPB, nie wykazał objawów wskazujących na hiperamonemię oraz poziom amoniaku powyżej 100 $\mu\text{mol/L}$ w ciągu 4 dni od rozpoczęcia badania. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki skuteczności. Badanie długoterminowe do 2 lat - Odsetek pacjentów z pozytywną zmianą interwencji na GPB

Badanie	Punkt czasowy badania	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
009	do 4. dnia	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	10	10	100,0
		dzieci w wieku <2 mies.	16	16	100,0

U pacjentów stosujących GPB obserwowano zmianę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-15 (ang. Short form-15 general health survey) wskazujące na poprawę po okresie 12 miesięcy leczenia. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki skuteczności. Badanie długoterminowe do 2 lat - Ocena jakości życia SF-15

Badanie	Czas obserwacji	GPB		
		średnia zmiana	SD	N
005 SE	12 miesięcy	4,0	10,7	15

Wyższe wartości punktów w zakresie od 0 do 100 uzyskane w tym kwestionariuszu wskazują na mniejszy wpływ na stan zdrowia

Badania długoterminowe powyżej 5 lat

Skuteczność długoterminowej, trwającej powyżej 5 lat, terapii fenylomaślanem glicerolu w zaburzeniach cyklu mocznikowego oceniano na podstawie badania HPN-100-011 (011), będącego kontynuacją leczenia pacjentów z badań długoterminowych do 2 lat: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE.. Wyniki zbierano po 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 54, 60 i 66 miesiącach leczenia fenylomaślanem glicerolu w grupie dorosłych oraz dzieci.

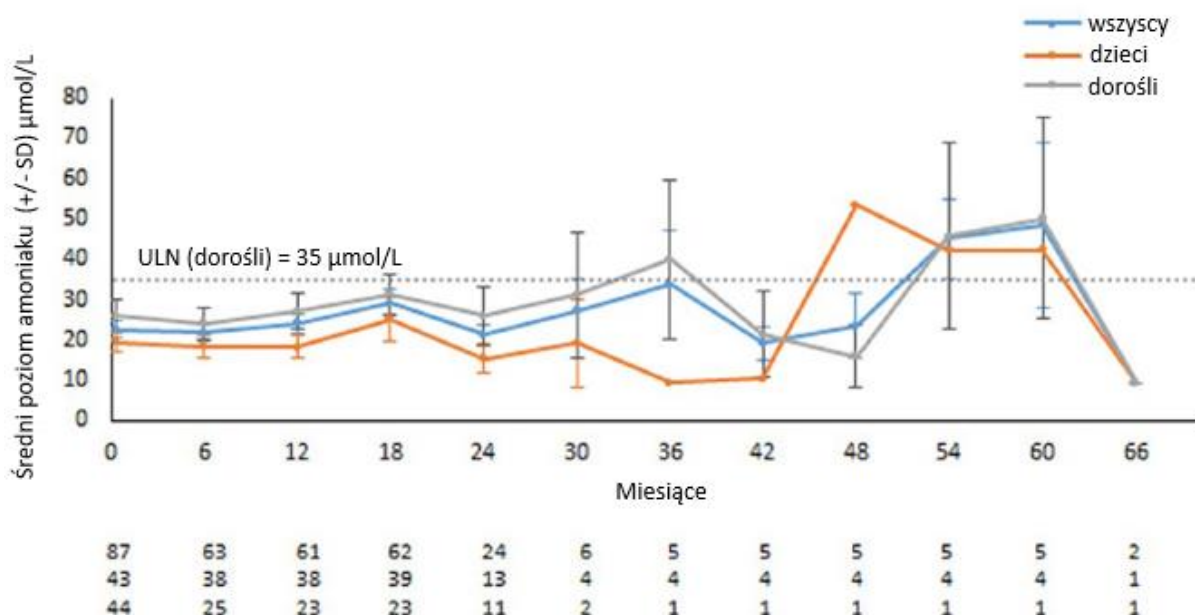
Stężenie amoniaku w czasie 36-miesięcznego leczenia GPB u wszystkich pacjentów łącznie mieściło się w granicach przyjętej normy (do 35 $\mu\text{mol/L}$).

Wyniki przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 23. Wyniki skuteczności. Badanie długoterminowe powyżej 5 lat - Poziom NH_3 w osoczu

Badanie	Punkt czasowy w badaniu	Grupa badana	GPB		
			średnia [$\mu\text{mol/L}$]	SD	N
011	początek badania	dzieci	19,4	16,4	44
	12. miesiąc		18,2	13,8	23
	24. miesiąc		15,4	11,9	11
	66. miesiąc		9,3	-	1
	koniec leczenia*		20,4	14,5	39
	początek badania	dorośli	26,0	23,4	43
	12. miesiąc		27,8	20,4	38
	24. miesiąc		26,0	12,6	13
	66. miesiąc		9,3	-	1
	koniec leczenia*		32,3	31,2	33

* tylko jeden z pacjentów w danej grupie badanej ukończył 66-miesięczny okres obserwacji



Rysunek 2. Wyniki skuteczności. Badanie długoterminowe powyżej 5 lat - Poziom NH₃ w osoczu

W czasie 66-miesięcznego okresu obserwacji zanotowano łącznie 44 przełomy hiperamonemiczne wśród 88 pacjentów w badaniu HPN-100-011. Wskaźnik przełomów hiperamonemicznych w ujęciu rocznym był niższy w przypadku leczenia GPB w porównaniu z odsetkiem zarejestrowanym przed włączeniem do badania w całej grupie poddanej analizie. Do najczęściej zgłaszanych czynników ryzyka wywołujących przełom hiperamonemiczny należały: choroba współistniejąca (22,7%), zakażenie (13,6%) oraz niestosowanie się do zaleceń lekarza (13,6%). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki skuteczności. Badanie długoterminowe powyżej 5 lat - Liczba przełomów hiperamonemicznych

Badanie	Grupa badana	Parametr	12 m-cy przed rozpoczęciem leczenia GPB	12 m-cy leczenia GPB	≤5,86 lat leczenia GPB
011	Dzieci (N=45)	pacjenci z HAC, n (%)	19 (42,2)	11	11 (24,4)
		liczba HACs	35	16	22
		roczny wskaźnik HAC na 1 pacjenta*	0,78	0,36	0,35
	Dorośli (N=43)	pacjenci z HAC, n (%)	8 (18,6)	6 (14,0)	10 (23,3)
		liczba HACs	14	9	22
		roczny wskaźnik HAC na 1 pacjenta*	0,33	0,21	0,24**
	Wszyscy (N=88)	pacjenci z HAC, n (%)	27 (30,7)	17 (19,3)	21 (23,9)
		liczba HACs	49	25	44
		roczny wskaźnik HAC na 1 pacjenta*	0,56	0,29	0,29

*roczny wskaźnik HACs jako liczba HACs dzielona przez pacjento-łata z uwzględnieniem dawkowania

**wskaźnik HAC u dorosłych jest wyższy w czasie leczenia GPB ze względu na 1 pacjenta, który doświadczył dwóch przełomów hiperamonemicznych w czasie 45 dni uczestniczenia w badaniu

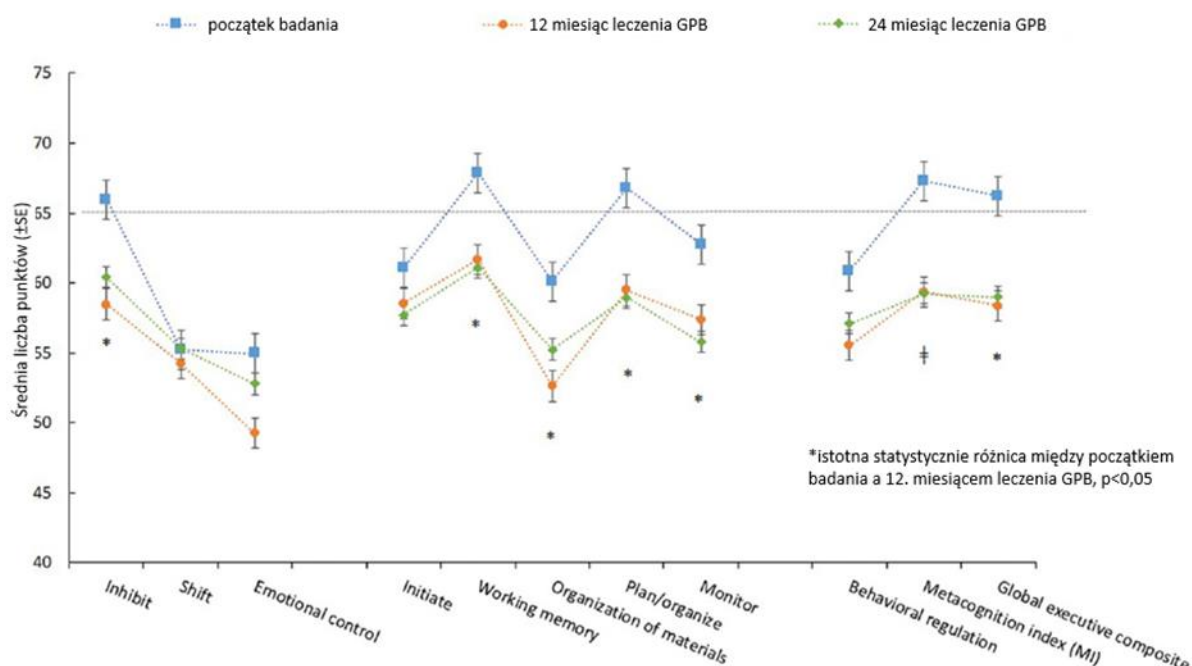
Monitorowane zmiany w zakresie neuropsychologii oceniane były w badaniu HPN-100-011 obejmowały ocenę:

- ilorazu inteligencji (IQ) według skali WASI u pacjentów ≥6. roku życia;
- zachowania dzieci ≥5 lat przy użyciu Listy Zachowań Dziecięcych (ang. Child Behavior Check-list, CBCL);
- funkcji poznawczych według skali BRIEF (ang. Behavior Rating Inventory of Executive Function) u dzieci ≥5. roku życia;
- wyniku kalifornijskiego testu uczenia się językowego u dorosłych (druga edycja, CVLT-II, ang. California Verbal Learning Test).

Zmiany w zakresie tych punktów końcowych monitorowane były przez okres 66 miesięcy. Testy neuropsychologiczne wykonano na początku badania, następnie co 12 miesięcy oraz podczas ostatniej wizyty.

Wyniki badania w skali BRIEF wskazały, iż leczenie GPB związane było z poprawą w zakresie funkcji poznawczych, która utrzymywała się po 24 miesiącach leczenia GPB. Wyniki przedstawiono na rysunku poniżej.

Wyniki pozostałych testów neuropsychologicznych (WASI, CBCL) przeprowadzonych w populacji dzieci oraz dorosłych pozostawały niezmiennie w czasie, z wyjątkiem kalifornijskiego testu uczenia się językowego (wyniki CVLT-II, które wskazywały na poprawę od punktu początkowego do 24. miesiąca ($p < 0,05$; $N=12$) względem zdolności uczenia się i zapamiętywania materiału werbalnego z Listy A powtórzonego bezpośrednio po prezentacji, następnie po krótkim odroczeniu, po długim odroczeniu oraz na koniec rozpoznania na liście zapamiętanych słów).



Rysunek 3. Wyniki skuteczności. Badanie długoterminowe powyżej 5 lat - Ocena neuropsychologiczna w zakresie domen skali BRIEF

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania krótkoterminowe

Dla ocenianych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia w badaniach krótkoterminowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Badania krótkoterminowe - Zdarzenia niepożądane ogółem

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			Wartość p
		n	N	%	n	N	%	
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane								
006	4 tygodnie*	27	44	61,4	23	45	51,1	0,330
003	1 tydzień**	5	10	50,0	7	13	53,8	0,855
005	1 tydzień**	4	11	36,4	2	11	18,2	0,338
012	10 dni***	6	15	40,0	0	15	0,0	0,006

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			Wartość p
		n	N	%	n	N	%	
Poważne zdarzenia niepożądane								
006	4 tygodnie	1	44	2,27	1	45	2,2	0,987
003	1 tydzień	0	10	0,0	2	13	15,4	0,194
012	10 dni	0	15	0,0	0	15	0,0	n/a
Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych								
006	4 tygodnie*	0	44	0,0	1	45	2,2	0,320
012	10 dni***	0	15	0,0	0	15	0,0	n/a

Dla ocenianych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia w badaniach krótkoterminowych dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Wyjątki stanowią odnotowane na korzyść terapii GPB mniejsza częstość występowania nieprzyjemnego zapachu skóry w badaniu HPN-100-012 oraz odnotowane na niekorzyść terapii GPB większa częstość występowania wzdęć w badaniu HPN-100-006. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Badania krótkoterminowe – poszczególne zdarzenia niepożądane

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			Wartość p
		n	N	%	n	N	%	
Ból brzucha								
006	4 tygodnie	3	44	6,8	2	45	4,44	0,627
003	1 tydzień**	0	10	0,0	2	13	15,4	0,194
005	1 tydzień	2	11	18,2	0	11	0,0	0,138
012	pocz. leczenia. i 10. dzień	0	15	0,0	3	15	20,0	0,068
Nudności								
006	4 tygodnie	1	44	2,3	3	45	6,7	0,317
003	1 tydzień	0	10	0,0	2	13	15,4	0,194
012	pocz. leczenia. i 10. dzień	0	15	0,0	3	15	20,0	0,068
Wymioty								
006	4 tygodnie	3	44	6,8	2	45	4,4	0,627
005	1 tydzień	1	11	9,1	0	11	0,0	0,306
012	pocz. leczenia. i 10. dzień	1	15	6,7	5	15	33,3	0,068
Biegunka								
006	4 tygodnie	7	44	15,9	3	45	6,7	0,167
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Niestrawność								
006	4 tygodnie	2	44	4,6	3	45	6,7	0,664
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Wzdęcia								
006	4 tygodnie	6	44	13,6	1	45	2,2	0,046
003	1 tydzień	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Dyskomfort w jamie brzusznej								
006	4 tygodnie	0	44	0,0	3	45	6,7	0,081
Dyskomfort w jamie ustnej								
006	4 tygodnie*	0	44	0,0	2	45	4,4	0,157
012	pocz. leczenia. i 10. dzień	0	15	0,0	1	15	6,7	0,309
Zgaga								
012	pocz. leczenia. i 10. dzień	0	15	0,0	1	15	6,7	0,309
Choroba refluksowa przełyku								
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Suchość w ustach								
003	1 tydzień	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Zaparcia								
003	1 tydzień	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			Wartość p
		n	N	%	n	N	%	
Hiperamonemia								
006	4 tygodnie	0	44	0,0	1	45	2,2	0,320
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
005	1 tydzień	0	11	0,0	0	11	0,0	n/a
Wzrost poziomu amoniaku								
006	4 tygodnie	2	44	4,6	1	45	2,2	0,544
Spadek apetytu								
006	4 tygodnie	3	44	6,8	2	45	4,4	0,627
005	1 tydzień	0	11	0,0	1	11	9,1	0,306
Wzrost apetytu								
006	4 tygodnie	0	44	0,0	2	45	4,4	0,157
003	1 tydzień	3	10	30,0	1	13	7,7	0,162
Odwodnienie								
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Ból głowy								
006	4 tygodnie	6	44	13,6	4	45	8,9	0,478
012	pocz. leczenia. i 10. dzień	0	15	0,0	1	15	6,7	0,309
Zawroty głowy								
006	4 tygodnie	0	44	0,0	4	45	8,9	0,043
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Encefalopatia								
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Zaburzenia smaku								
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Drżenie								
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Oczopląs								
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Klonus								
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Kaszel								
003	1 tydzień	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Ból gardła i krtani								
003	1 tydzień	2	10	20,0	0	13	0,0	0,092
Katar								
003	1 tydzień	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Kontaktowe zapalenie skóry								
006	4 tygodnie	2	44	4,6	0	45	0,0	0,148
005	1 tydzień	1	11	9,1	0	11	0,0	0,306
Nieprzyjemny zapach skóry								
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
012	pocz. leczenia. i 10. dzień	0	15	0,0	6	15	40,0	0,006
Jadłowstręt								
006	4 tygodnie	1	44	2,3	2	45	4,4	0,570
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
012	pocz. leczenia. i 10. dzień	0	15	0,0	3	15	20,0	0,068
Drażliwość, pobudzenie, nadmierna płacliwość								
012	pocz. leczenia. i 10. dzień	0	10	0,0	3	15	20,0	0,132
Ogólna miana stanu psychicznego								
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
003	1 tydzień	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej								
003	1 tydzień	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Zakażenie ucha								
005	1 tydzień	1	11	9,1	0	11	0,0	0,306

Badanie	Czas obserwacji	GPB			NaPBA			Wartość p
		n	N	%	n	N	%	
Zakażenia górnych dróg oddechowych								
005	1 tydzień	1	11	9,1	0	11	0,0	0,306
Zmęczenie								
006	4 tygodnie	3	44	6,8	1	45	2,2	0,295
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Ból pleców								
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Wzrost wagi								
003	1 tydzień	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Limfadenopatia								
005	1 tydzień	0	11	0,0	1	11	9,1	0,306
Szmery serca								
005	1 tydzień	0	11	0,0	1	11	9,1	0,306
Letarg lub senność								
012	pocz. leczenia. i 10. dzień	0	15	0,0	3	15	20,0	0,068
Nietolerancja białka								
012	pocz. leczenia. i 10. dzień	0	15	0,0	4	15	26,7	0,032
Uczucie głodu								
003	1 tydzień	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244
Dreszcze								
003	1 tydzień	0	10	0,0	1	13	7,7	0,370
Nieprawidłowości w oddechach								
003	1 tydzień	1	10	10,0	0	13	0,0	0,244

n/a - nie adekwatne

Badania długoterminowe do 2 lat

Bezpieczeństwo długoterminowej, trwającej do 2 lat, terapii fenylomaślanem glicerolu w zaburzeniach cyklu moczniowego oceniano na podstawie 4 badań jednoramiennych: HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE. Szczegółowe wyniki dla zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla poszczególne zdarzeń niepożądanych dla badań długoterminowych do 2 lat zostały przedstawione w rozdziale 4.5.2 „Badania długoterminowe do 2 lat” AKL Wnioskodawcy.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Badania długoterminowe do 2 lat - Zdarzenia niepożądane ogółem

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane					
005 SE	12 miesięcy*	wszyscy pacjenci	4	17	23,5
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	59	60	98,3
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	8	10	80,0
		dzieci w wieku <2 mies.	16	16	100,0
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	23	23	100,0
Poważne zdarzenia niepożądane					
005 SE	12 miesięcy*	wszyscy pacjenci	3	17	17,6
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	12	60	20,0
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	6	10	60,0
		dzieci w wieku <2 mies.	0	16	0,0
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	11	23	47,8
Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych					
007	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	1	60	1,7
009	12 miesięcy**	dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat	1	10	10,0
		dzieci w wieku <2 mies.	1	16	6,3
012 SE	12 miesięcy	wszyscy pacjenci	1	23	4,3

*ściśle – od 15 dnia, będącym zakończeniem badania kontrolowanego HPN-100-005, do roku

**od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dnia po przyjęciu ostatniej dawki, średni czas leczenia w grupie dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat wyniósł 9,13 miesiące (SD=6,838), a w grupie dzieci w wieku do 2 miesięcy 10,67 miesiące (SD=6,142)

Badania długoterminowe powyżej 5 lat

Bezpieczeństwo długoterminowej, trwającej powyżej 5 lat, terapii fenylomaślanem glicerolu w zaburzeniach cyklu moczniowego oceniano na podstawie badania HPN-100-011, będącego kontynuacją leczenia pacjentów z badań długoterminowych do 2 lat: HPN-100-007, HPN-100-005 SE i HPN-100-012 SE.

Szczegółowe wyniki dla zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla poszczególne zdarzeń niepożądanych dla badań długoterminowych do 2 lat zostały przedstawione w rozdziale 4.5.3 „Badania długoterminowe powyżej 5 lat” AKL Wnioskodawcy.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Badania długoterminowe powyżej 5 lat - Zdarzenia niepożądane ogółem

Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana	GPB		
			n	N	%
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane					
011	66 miesięcy*	dzieci	34	45	75,6
		dorośli	40	43	93,0
Poważne zdarzenia niepożądane					
011	66 miesięcy*	dzieci	12	45	26,7
		dorośli	19	43	44,2
Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych					
011	66 miesięcy*	dzieci	1	45	2,2
		dorośli	2	43	4,7

*od momentu świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu (do 7 dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu poprzedzającym) do 66 miesięcy

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

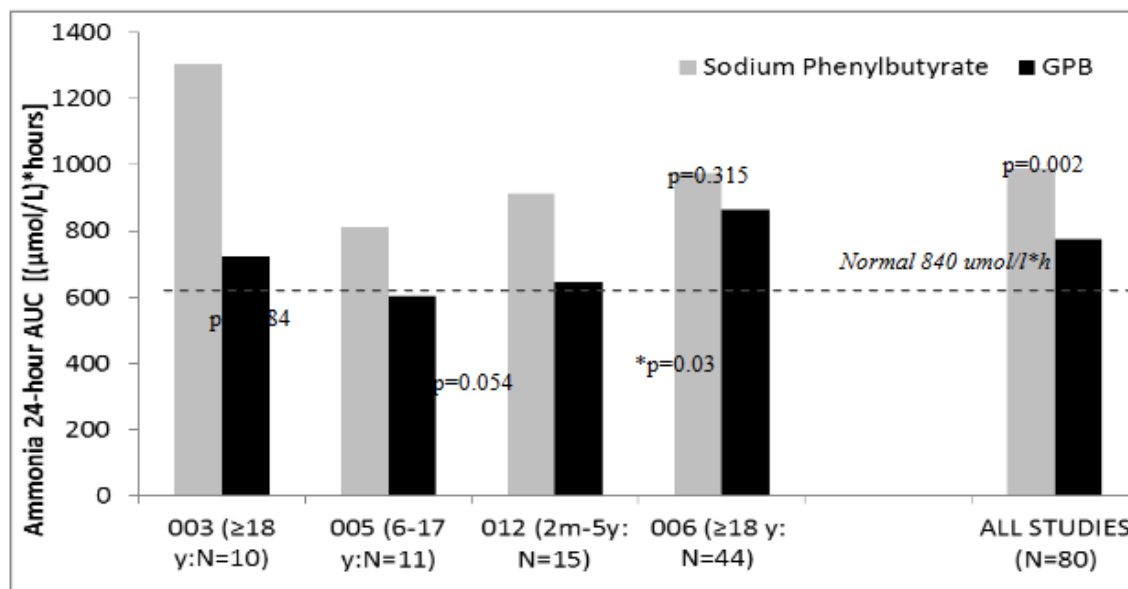
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy zbiorczej i metaanaliza badań krótkoterminowych (tj. randomizowanego badania HPN-100-006 oraz 3 otwartych badaniach klinicznych typu switch-over: HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012).

EMA w dokumencie EPAR 2015 wskazuje, że podobieństwa w projektach krótkoterminowych badań kontrolowanych (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-006, HPN 100 012) umożliwiły łączenie danych celem wykonania analizy porównawczej GPB i NaPBA. EMA konkluduje, że wyniki analizy zbiorczej wykazały klinicznie istotną i statystycznie solidną różnicę (ang. statistically robust difference) na korzyść GPB w porównaniu z NaPBA w kontrolowaniu poziomu amoniaku we krwi oraz istotną statystycznie korzyść na rzecz GPB, w porównaniu do NaPBA, w zakresie: kontroli maksymalnych poziomów amoniaku we krwi, średniego dziennego poziomu amoniaku oraz poziomu glutaminy we krwi.

Poziom NH₃ w osoczu

W analizie zbiorczej wykazano klinicznie istotną statystycznie solidną różnicę na korzyść GPB w porównaniu z NaPBA w kontrolowaniu poziomu amoniaku we krwi, mierzona za pomocą AUC₀₋₂₄ (odpowiednio 774,11 vs. 991,19 μmol·h/L). Średnia różnica (MD) między GPB a NaPBA w populacji ITT (n = 78) wyniosła -178,99 μmol·h/l (p = 0,004, sparowany test t; p = 0,002, test rang Wilcoxon). Górna granica 95%CI wyniosła 0,949. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 4. Wyniki analizy zbiorczej EMA - Poziom NH₃ w osoczu

Maksymalne stężenie NH₃

Dowody na korzyść leczenia GPB w porównaniu z NaPBA w kontrolowaniu maksymalnych poziomów amoniaku we krwi zostały wykazane w zbiorczej analizie stęż maksymalnego, który był znacznie niższy w populacji ITT - o 12,29 ± 42,885 μmol/L podczas leczenia GPB w porównaniu z leczeniem NaPBA (p = 0,012, sparowany test t; p = 0,030, test rang Wilcoxon). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy zbiorczej EMA - Maksymalne stężenie NH₃

Badanie	GPB			NaPBA			MD (SD), wartość p
	Średnia (min; max) [μmol·h/L]	SD	N	średnia (min; max) [μmol·h/L]	SD	N	
AUC_{0-24h} NH₃							
006, 003, 005, 012	55,73 (12,1; 245,0)	39,675	80	69,51 (9,3; 303,3)	58,513	82	-12,29 (±42.885) p=0,012*; p=0,03**

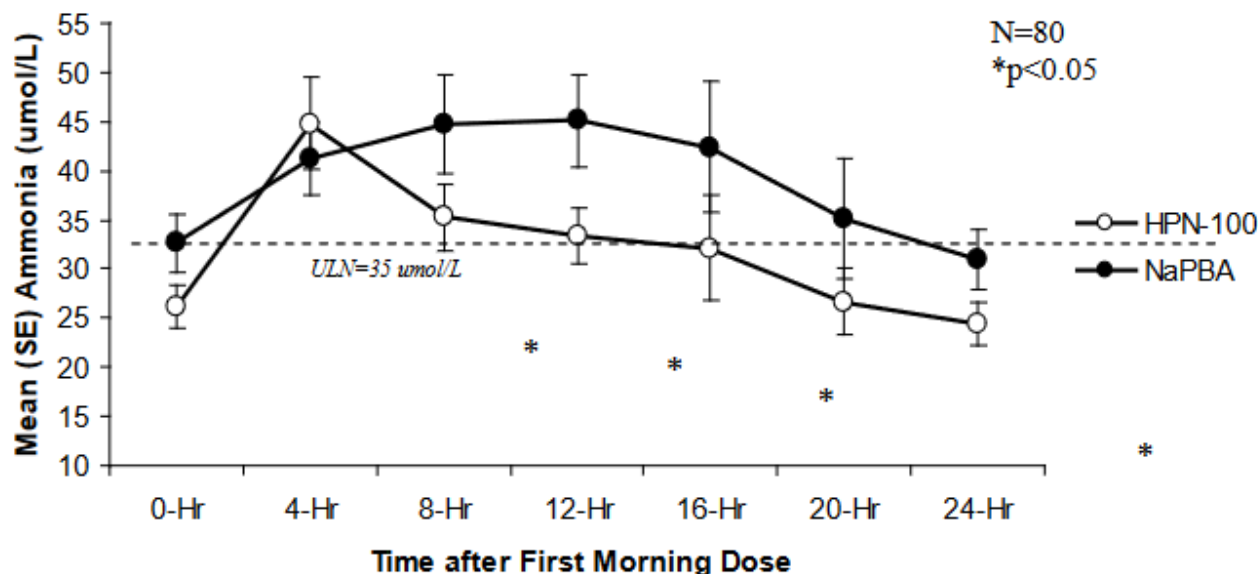
* sparowany test t

** test rang Wilcoxon

24-godzinne stężenie amoniaku

24-godzinne stężenie amoniaku we krwi po leczeniu GPB w porównaniu z NaPBA w analizie zbiorczej był zgodny z wynikami poszczególnych badań włączonych do analizy zbiorczej badania.

Popołytkowy wzrost średniego stężenia amoniaku we krwi był wyższy we wczesnych godzinach po podaniu GPB (od 4 do 5 godzin po podaniu) oraz niższy po południu i w nocy (od 6 do 12 godzin po podaniu) w porównaniu z leczeniem NaPBA. Średnie 24-godzinne poziomy amoniaku we krwi w analizie zbiorczej były niższe w przypadku leczenia GPB w porównaniu z leczeniem NaPBA w większości punktów czasowych. Różnice w 24-godzinnym profilu stężenia amoniaku we krwi podczas dawkowania GPB w porównaniu z NaPBA są wyjaśnione różnicami w farmakokinetyce dwóch badanych terapii. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 5. Wyniki analizy zbiorczej EMA - 24-godzinny stężenie amoniaku

Średnie dzienne stężenie amoniaku w analizie zbiorczej była znacząco niższa w przypadku leczenia GPB w porównaniu z leczeniem NaPBA: $31,20 \pm 21,026$ w porównaniu z $38,29 \pm 29,143$ $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0,008$, sparowany test t; $p = 0,027$, test rang Wilcozona). We wszystkich badaniach średnie dzienne poziomy amoniaku we krwi podczas leczenia w stanie stacjonarnym mieściły się w normalnym zakresie ($35 \mu\text{mol/L}$) w przypadku leczenia GPB (zakres: $23,91\text{--}34,71 \mu\text{mol/L}$) i były nieco wyższe przy stosowaniu NaPBA (zakres: $31,34\text{--}45,84 \mu\text{mol/L}$).

Odsetek wartości NH_3 powyżej górnej granicy normy

Średni odsetek próbek amoniaku we krwi (na pacjenta) o wartości powyżej GGN był nieistotnie statystycznie niższy w przypadku pacjentów leczonych za pomocą GPB niż w porównaniu do pacjentów przyjmujących NaPBA: 28% w porównaniu z 37% (szczegóły w tabeli poniżej). Podobnie w analizie zbiorczej odsetek wszystkich próbek z poziomem amoniaku we krwi powyżej GGN we wszystkich punktach czasowych był niższy w przypadku leczenia GPB w porównaniu z leczeniem NaPBA: odpowiednio 30% (173/573 próbek) w porównaniu z 37% (219/592 próbek).

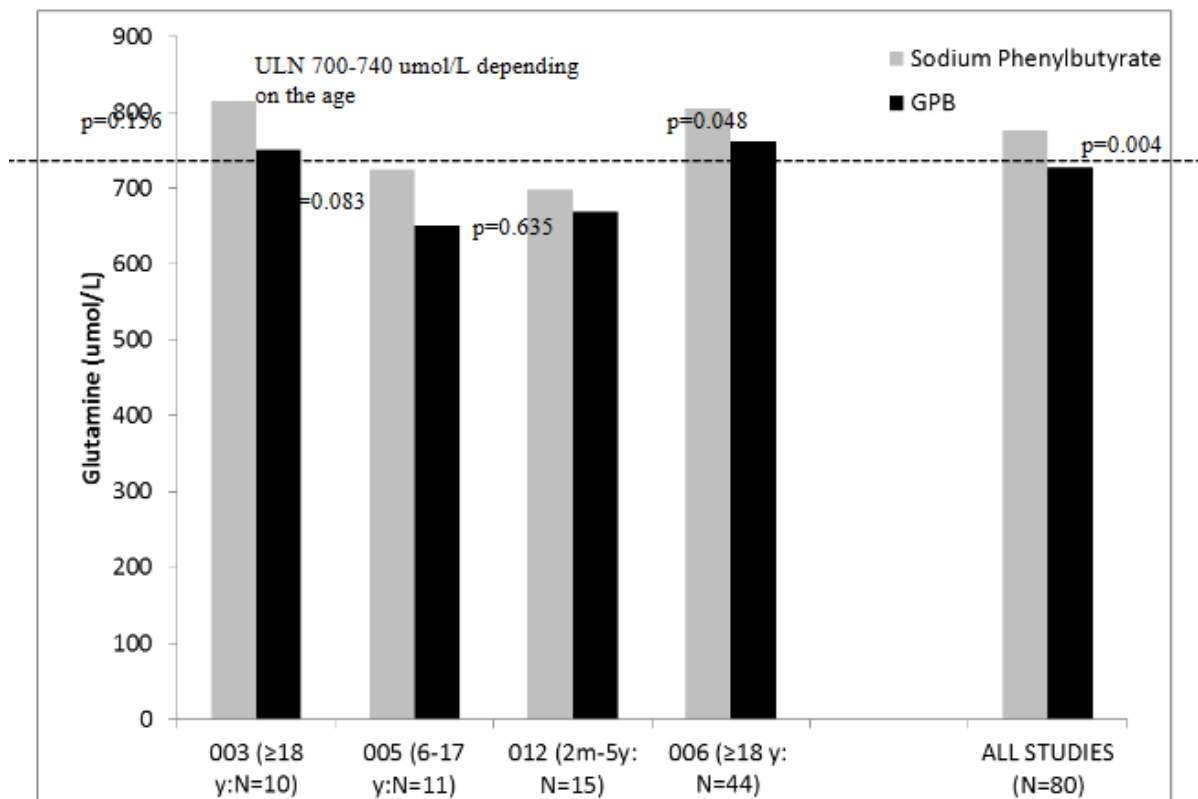
Tabela 30. Wyniki analizy zbiorczej EMA - Odsetek wartości NH_3 powyżej górnej granicy normy

Badanie	GPB				NaPBA			
	Średnia (SD)	Mediana	Min; Max	n/N	Średnia (SD)	Mediana	Min; Max	n/N
006, 003, 005, 012	27,97* (23,496)	14,29	0,0; 100,0	80/85	36,92 (35,863)	25,00	0,0; 100,0	82/85

*Wartość $p = 0,098$ (sparowany test t); wartość $p = 0,110$ (test rang Wilcozona)

Poziom glutaminy w osoczu

Średnie poziomy glutaminy we krwi były znacznie niższe po leczeniu GPB w porównaniu z leczeniem NaPBA o $50,4 \pm 154,78 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0,006$, sparowany test t; $p = 0,004$, test Wilcoxona). Nieco mniej pacjentów miało poziom glutaminy powyżej $1\ 000 \mu\text{mol/L}$ po leczeniu GPB (9 pacjentów [12%]) w porównaniu leczeniem NaPBA (11 pacjentów [14%]). Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 6. Wyniki analizy zbiorczej EMA - Poziom glutaminy w osoczu

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

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Ravicti):

Ocenę działań niepożądanych oparto na podstawie ekspozycji na lek u 114 pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego (65 dorosłych i 49 dzieci w wieku od 2 miesięcy do 17 lat) z niedoborem syntazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i zespołem HHH w trakcie 4 krótkoterminowych i 3 długoterminowych badań klinicznych, w których 90 pacjentów ukończyło 12 miesięczny okres leczenia (mediana czasu ekspozycji na lek = 51 tygodni).

Na początku leczenia mogą wystąpić ból brzucha, nudności, biegunki lub ból głowy; reakcje te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 5%) podczas leczenia fenylomaślanem glicerolu były: biegunka, wzdęcia i bóle głowy (8,8% każdy), zmniejszenie apetytu (7,0%), wymioty (6,1%), zmęczenie, nudności i zaburzenia zapachu skóry (5,3% każdy).

Dodatkowe działania niepożądane oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 16 pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego w wieku poniżej 2 miesięcy. Mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła 10 miesięcy (zakres od 2 do 20 miesięcy).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane są uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów i częstotliwości występowania. Częstość występowania określono jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/1000$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/10000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane wymieniono według zmniejszającego się nasilenia.

Wszystkie reakcje niepożądane na lek zgłaszane przez jednego pacjenta spełniały kryteria reakcji niepożądanych występujących niezbyt często. Ze względu na rzadkość populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego oraz niewielką liczebność populacji (N = 114) uwzględnionej w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, częstość reakcji niepożądanych występujących rzadko i bardzo rzadko nie jest znana.

Tabela 31. Zestawienie działań niepożądanych – ChPL Ravicti

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Infekcja wirusowa przewodu pokarmowego
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia
	Niezbyt często	Hipoalbuminemia, hipokaliemia
Zaburzenie psychiczne	Często	Jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy, drżenia
	Niezbyt często	Opaczne odczuwanie smaku, letarg, parestezja, nadpobudliwość psychoruchowa, senność, zaburzenia mowy
	Niezbyt często	Dezorientacja, obniżenie nastroju
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niemiarowość komorowa
Zaburzenia naczyń	Niezbyt często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Bezgłos, krwawienie z nosa, nieżyt nosa, ból jamy ustnej i gardła, podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcia, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, niestrawność, rozdęcie brzucha, zaparcia, dyskomfort w jamie ustnej, odruch wymiotny
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej, nieprawidłowe stolce, suchość w ustach, odbijanie, parcie na stolec, bóle w górnej i (lub) dolnej części brzucha, bolesna defekacja, stolce tłuszczowe, zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Ból pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieprawidłowy zapach skóry, trądzik
	Niezbyt często	Łysienie, nadmierne pocenie się, swędząca wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle pleców, obrzęk stawów, skurcze mięśni, ból kończyn, zapalenie powięzi podszewkowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Bóle pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Krwotok maciczy
	Niezbyt często	Brak menstruacji, nieregularne miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, obrzęk obwodowy
	Niezbyt często	Głód, gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie luki anionowej, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie stężenia witaminy D
	Niezbyt często	Wzrost stężenia potasu we krwi, wzrost stężenia triglicerydów we krwi, nieprawidłowy zapis elektrokardiogramu, wzrost stężenia lipoprotein o niskiej gęstości, wydłużony czas protrombinowy, wzrost liczby białych krwinek, wzrost masy ciała, zmniejszenie masy ciała

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane podczas długotrwałego leczenia fenylomaślanem glicerolu obserwowane częściej u dzieci niż u osób dorosłych to ból w nadbrzuszu (3 z 49 dzieci [6,1%] w porównaniu z 1 z 51 [2,0%] pacjentów dorosłych) i zwiększenie luki anionowej (2 z 49 dzieci [4,1%] w porównaniu z 0 na 51 pacjentów dorosłych [0%]).

W dodatkowym, długoterminowym (24 miesiące), niekontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym bezpieczeństwo produktu leczniczego Ravicti oceniono u 16 pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego w wieku poniżej 2 miesięcy oraz u 10 dzieci z zaburzeniami cyklu moczniowego w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat. Mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła 10 miesięcy (zakres od 2 do 20 miesięcy), a mediana czasu ekspozycji na lek u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat wynosiła 9 miesięcy (zakres od 0,2 do 20,3 miesiąca).

Działania niepożądane produktu leczniczego podsumowano poniżej.

Tabela 32. Zestawienie działań niepożądanych u pacjentów w wieku poniżej 2 miesięcy

Klasyfikacja układów i narządów Preferowany termin	Łącznie (N=16)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2 (12,5%)
Niedokrwistość	1 (6,3%)
Nadpłytkowość	1 (6,3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 (6,3%)
Zmniejszenie łaknienia	1 (6,3%)
Zaburzenia żołądka i jelit	3 (18,8%)
Biegunka	2 (12,5%)
Zaparcia	1 (6,3%)
Wzdęcia	1 (6,3%)
Choroba refluksowa przełyku	1 (6,3%)
Badania diagnostyczne	4 (25%)
Zmniejszenie stężenia aminokwasów	1 (6,3%)
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	1 (6,3%)
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	1 (6,3%)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	1 (6,3%)

Tabela 33. Zestawienie działań niepożądanych u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat

Klasyfikacja układów i narządów Preferowany termin	Łącznie (N=10)
Zaburzenia żołądka i jelit	2 (20%)
Zaparcia	1 (10%)
Biegunka	1 (10%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 (20%)
Wyprysk	1 (10%)
Podłużne bruzdy na paznokciach	1 (10%)
Wysypka	1 (10%)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Także w czasie leczenia fenylomaślanem glicerolu, u części pacjentów może wystąpić ostra hiperamonemia, w tym encefalopatia hiperamonemiczna.

Zmniejszenie wchłaniania fenylomaślanu występuje u pacjentów z niewydolnością trzustki lub z zaburzeniami wchłaniania jelitowego

Zewnątrzwydzielnicze enzymy trzustkowe powodują hydrolizę fenylomaślanu glicerolu w jelicie cienkim, oddzielając aktywny fragment cząsteczki, fenylomaślan, od glicerolu. Proces ten umożliwia wchłanianie fenylomaślanu do krwiobiegu. Mała ilość lub brak enzymów trzustkowych, albo choroba jelit skutkująca zaburzeniem wchłaniania tłuszczów może spowodować obniżenie lub brak trawienia fenylomaślanu glicerolu lub też obniżenie lub brak wchłaniania fenylomaślanu i gorszą kontrolę stężenia amoniaku w osoczu. Stężenie amoniaku należy ściśle monitorować u pacjentów z niewydolnością trzustki lub zaburzeniami wchłaniania jelitowego.

Neurotoksyczność

U pacjentów z nowotworem, którzy otrzymali kwas fenylooctowy dożylnie, zgłaszano odwracalne objawy kliniczne wskazujące na neurotoksyczność (np. nudności, wymioty, senność) związaną ze stężeniem fenylooctanu w zakresie 499–1 285 mikrogramów/ml. Choć podobnych obserwacji nie odnotowano w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego, należy podejrzewać wysokie stężenie kwasu fenylooctowego u pacjentów (w szczególności u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy) z niewyjaśnioną sennością, splątaniem, nudnościami i letargiem, u których stwierdzono prawidłowe lub niskie stężenie amoniaku.

Jeśli objawy takie jak wymioty, nudności, bóle głowy, senność, splątanie lub ospałość występują przy braku wysokiego stężenia amoniaku lub innych chorób współistniejących, należy zmierzyć stężenie kwasu fenylooctowego w osoczu oraz stosunek stężenia kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy w osoczu i jeżeli stężenie kwasu fenylooctowego przekracza 500 mikrogramów/l oraz stosunek stężenia kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy w osoczu przekracza 2,5, należy rozważyć zmniejszenie dawki fenyloasmałanu glicerolu lub zwiększenie częstości podawania dawek w ciągu doby.

Monitorowanie i badania laboratoryjne

Dawkę dobową należy indywidualnie dostosować z uwzględnieniem ewentualnej szacunkowej zdolności do syntezy mocznika, profilu aminokwasowego, tolerancji białka i dziennego spożycia białka w diecie, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju. Podawanie preparatów uzupełniających dietę w aminokwasy może być niezbędne do utrzymania prawidłowego stężenia niezbędnych aminokwasów i aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach. Dalsze dostosowywanie dawki może być oparte na monitorowaniu stężenia amoniaku w osoczu, glutaminy, fenyloacetyloglutaminy w moczu i (lub) kwasu fenylooctowego i fenyloacetyloglutaminy w osoczu, oraz stosunku stężenia kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy w osoczu.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na stężenie amoniaku

Kortykosteroidy

Stosowanie kortykosteroidów może powodować rozkład białek strukturalnych i zwiększenie stężenia amoniaku w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania fenyloasmałanu glicerolu i kortykosteroidów należy ściśle monitorować stężenie amoniaku.

Kwas walproinowy i haloperydol

Podczas stosowania haloperydolu i kwasu walproinowego może dojść do hiperamonemii. Podczas stosowania haloperydolu lub kwasu walproinowego u pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego należy ściśle monitorować stężenie amoniaku.

Probenecyd

Probenecyd może hamować wydalanie metabolitów fenyloasmałanu glicerolu przez nerki, w tym fenyloacetyloglutaminy.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Produktu leczniczego Ravicti nie należy stosować w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania fenyloasmałanu glicerolu.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Ravicti przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) odnaleziono dokument opracowany w grudniu 2018 roku zawierający opis pełnych informacji dotyczących produktu leczniczego Ravicti²⁴. Wskazano w nim poważne działania niepożądane, w szczególności problemy z układem nerwowym (neurotoksyczność) powodowane przez jeden z głównych metabolitów fenylomaślanu glicerolu – fenylooctan. Za objawy potencjalnej neurotoksyczności (odwracalnej), przy której stężenie fenylooctanu w osoczu przekraczało 500 µg/ml uznano: senność, zmęczenie, zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia smaku, niedosłuch, dezorientację, zaburzenia pamięci oraz zaostrzenie wcześniej istniejącej neuropatii. Stwierdzono, że należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Ravicti w przypadku wystąpienia wymiotów, nudności, bólu głowy, senności lub splątania, których nie da się wytłumaczyć wysokim poziomem amoniaku lub innymi chorobami współistniejącymi, a mogą one świadczyć o potencjalnej neurotoksyczności.

Zwrócono również uwagę na grupę pacjentów z niewydolnością trzustki lub zespołem złego wchłaniania jelitowego. Produkt leczniczy Ravicti może być nieprawidłowo przyswajany (proces hydrolizy leku, zachodzący w jelicie cienkim dzięki enzymom trzustkowym pozwala na wchłanianie fenylomaślanu do krwioobiegu) przez małą ilość lub całkowity brak enzymów trzustkowych oraz chorobę jelit. W grupie tych pacjentów należy stale monitorować poziom amoniaku w osoczu.

Wymienione w dokumencie najczęstsze działania niepożądane u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży od 2 do 17 roku życia pokrywają się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego Ravicti. Wyjątek stanowi dodatkowo uwzględnione w tej grupie osób najczęstsze działanie niepożądane jakim jest zgaga. Rozwinięto natomiast grupę najczęstszych działań niepożądanych występujących u dzieci w wieku od 2 miesięcy do mniej niż 2 lat o: niską liczbę białych krwinek (neutropenia), wymioty, biegunkę, gorączkę, zmniejszenie łaknienia, kaszel, zatłakany nos, katar, wysypkę skórą oraz małe, okrągłe guzki na skórze. Z kolei u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy dodatkowo wskazano: wymioty, wysypkę, kaszel, utratę zbyt dużej ilości płynów ustrojowych (odwodnienie), zbyt dużą ilość kwasu we krwi (kwasica), niską liczbę płytek krwi (trombocytopenia), niską liczbę neutrofilów we krwi (neutropenia), wysoka liczbę białych krwinek we krwi (limfocytoza), gorączkę, senność, drażliwość, pobudzenie.

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase²⁵, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Ravicti od czasu wprowadzenia leku na rynek to 886.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia metabolizmu i odżywiania – 273 (w tym hiperamonemia – 117; zmniejszony apetyt – 73; kryzys hiperamonemiczny – 48 i inne), zaburzenia żołądka i jelit - 263 (w tym wymioty – 125; nudności – 62; biegunka – 46 i inne), badania diagnostyczne - 245 (w tym podwyższony poziom amoniaku – 124; utrata wagi – 28; zwiększony poziom aminokwasów – 23 i inne), zaburzenia układu nerwowego - 207 (w tym ból głowy – 52; senność – 36; letarg – 31 i inne), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania - 200 (w tym zmęczenie – 42; złe samopoczucie – 29; gorączka – 20 i inne).

ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Ravicti (fenylomaślan glicerolu) odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

Tabela 34. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	181
Badania diagnostyczne	151
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	109
Zaburzenia żołądka i jelit	102
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	96

²⁴ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203284s010.bl.pdf [dostęp: 30.03.2022 r.]

²⁵ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 29.03.2022 r.]

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia układu nerwowego	88
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	67
Procedury medyczne i chirurgiczne	48
Zaburzenia psychiczne	45
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	27
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	14
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	14
Zaburzenia naczyniowe	11
Zaburzenia serca	11
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	10
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	10
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	8
Kwestie związane z produktem	5
Zaburzenia układu immunologicznego	5
Uwarunkowania społeczne	4
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	4
Zaburzenia w obrębie oka	4
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2

Z danych na dzień 29.03.2022²⁶ r. u chorych leczonych lekiem Ravicti najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania – 181; badaniami diagnostycznymi – 151; zakażeniami i zarażeniami pasożytami – 109; zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi – 102 oraz zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania 96.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskowana populacja to pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego potwierdzonym badaniem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, obejmującym niedobór: syntetazy karbamoilofosforanowej I lub karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej lub liazy argininobursztynianowej lub arginazy lub translokazy ornitynowej (tzw. zespół HHH tj. hiperamonemia-hiperornitynemia -homocytrulinuria), u których wykazano brak skutecznego leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.

Analiza kliniczna opiera się na jednym randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym typu cross-over (HPN-100-006) porównującym przyjmowanie GPB z NaPBA. Badanie to zostało ocenione narzędziem Cochrane Collaboration jako badanie o niskim ryzyku popełnienia błędu systematycznego. Do analizy klinicznej włączono także 3 otwartych badań klinicznych typu switch-over bez randomizacji (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012) oraz 5 badań jednoramiennych (HPN 100 005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE, HPN-100-011). Kryteria włączenia nie uwzględniały możliwości włączenia do przeglądu danych na temat skuteczności praktycznej fenyloasmałanu glicerolu. Jedynym badaniem włączonym do odnalezionego przeglądu systematycznego (wykonanym na potrzeby rekomendacji refundacyjnej CADTH 2017) było badanie HPN-100-006.

Pierwszorzędownym punktem końcowym randomizowanego badania klinicznego HPN-100-006 była wartość AUC dla amoniaku w czasie 24 godzin od otrzymania pierwszej dawki leku w ostatnim dniu leczenia daną interwencją. GPB okazał się być równoważny do NaPBA pod względem wartości AUC dla amoniaku w czasie 24 godzin. Do tej analizy włączono 44 pacjentów. Średnia wartość AUC w czasie 24 godzin dla stężenia amoniaku we krwi żyłnej podczas dawkowania w stanie równowagi wynosiła odpowiednio 866 µmol h/L i 977 µmol h/L odpowiednio dla GPB i NaPBA [n = 44, stosunek średniej geometrycznej 0,91 (95% CI: 0,799; 1,034)].

²⁶Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for RAVICTI (up to 26/03/2022) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 29.03.2022 r.]

W badaniu HPN-100-006 (006) oraz 3 otwartych badaniach klinicznych typu switch-over [HPN-100-003 (003), HPN-100-005 (005), HPN-100-012 (012)] nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią GPB w NaPBA w zakresie poziomu NH_3 w osoczu.

W badaniu HPN-100-006 oraz w otwartych badaniach klinicznych typu switch-over (HPN-100-003, HPN 100 005, HPN-100-012) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią GPB w NaPBA w zakresie odsetek wartości NH_3 powyżej ULN (definiowanego jako steż. NH_3 powyżej $35 \mu\text{mol/L}$) oraz liczby przełomów hiperamonemicznych (definiowanych jako co najmniej jednokrotnie zarejestrowane stężenie amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$). W ocenie preferencji pacjentów odnośnie leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego spośród stosowanych uprzednio GPB oraz NaPBA odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii za pomocą GPB w badaniach krótkoterminowych.

W badaniach HPN-100-007, HPN-100-012 SE, HPN-100-009 (populacja dzieci w wieku <2 miesięcy) ocenie poddano liczbę przełomów hiperamonemicznych (ang. hyperammonemic crises, HAC) zarejestrowanych w ciągu 12 lub 24 miesięcy trwania badania. Przy założeniu, iż liczba przełomów równa jest liczbie pacjentów, którzy doświadczyli omawianego punktu końcowego odsetek pacjentów z tym zdarzeniem wyniósł odpowiednio od 20,0 do 52,2%.

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej jednego przełomu hiperamonemicznego w ciągu 12 miesięcy obserwacji rejestrowany był w badaniu HPN-100-005 oraz HPN-100-009 (populacja dzieci w wieku <2 miesięcy) i wyniósł odpowiednio 17,6% oraz 31,3%.

W badaniu HPN-100-009 wyznaczono częstość wystąpienia przełomu hiperamonemicznego, jako iloraz sumy HACs i liczby dni od dnia 8. badania do 6 miesięcy lub dni podczas których pacjenci przyjmowali GPB (w zależności od tego, która liczba jest mniejsza). Wyniki zaprezentowano dla dwóch różnych grup wiekowych: dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat oraz dzieci poniżej 2 miesięcy. Częstość wystąpienia HACs wyniosła odpowiednio 0,005 oraz 0,003.

U pacjentów stosujących GPB w badaniu HPN-100-005 SE obserwowano zmianę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-15 (ang. Short form-15 general health survey) wskazujące na poprawę po okresie 12 miesięcy leczenia. Wyższe wartości punktów w zakresie od 0 do 100 uzyskane w tym kwestionariuszu wskazują na mniejszy wpływ na stan zdrowia.

Stężenie amoniaku w czasie 36-miesięcznego leczenia GPB w badaniu HPN-100-011 u wszystkich pacjentów łącznie mieściło się w granicach przyjętej normy (do $35 \mu\text{mol/L}$).

W czasie 66-miesięcznego okresu obserwacji zanotowano łącznie 44 przełomy hiperamonemiczne wśród 88 pacjentów w badaniu HPN-100-011. Wskaźnik przełomów hiperamonemicznych w ujęciu rocznym był niższy w przypadku leczenia GPB w porównaniu z odsetkiem zarejestrowanym przed włączeniem do badania w całej grupie poddanej analizie. Do najczęściej zgłaszanych czynników ryzyka wywołujących przełom hiperamonemiczny należały: choroba współistniejąca (22,7%), zakażenie (13,6%) oraz niestosowanie się do zaleceń lekarza (13,6%).

Monitorowane zmiany w zakresie neuropsychologii oceniane były przez okres 66 miesięcy w badaniu HPN-100-011. Testy neuropsychologiczne wykonano na początku badania, następnie co 12 miesięcy oraz podczas ostatniej wizyty. Wyniki badania w skali BRIEF wskazały, iż leczenie GPB związane było z poprawą w zakresie funkcji poznawczych, która utrzymywała się po 24 miesiącach leczenia GPB. Wyniki przedstawiono na rysunku poniżej. Wyniki pozostałych testów neuropsychologicznych (WASI, CBCL) przeprowadzonych w populacji dzieci oraz dorosłych pozostawały niezmiennie w czasie, z wyjątkiem kalifornijskiego testu uczenia się językowego (wyniki CVLT-II, które wskazywały na poprawę od punktu początkowego do 24. miesiąca ($p < 0,05$; $N=12$) względem zdolności uczenia się i zapamiętywania materiału werbalnego z Listy A powtórzonego bezpośrednio po prezentacji, następnie po krótkim odroczeniu, po długim odroczeniu oraz na koniec rozpoznania na liście zapamiętanych słów).

Dla ocenianych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii (Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, Poważne zdarzenia niepożądane, Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia w badaniach krótkoterminowych.

Dla ocenianych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia w badaniach krótkoterminowych dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Wyjątki stanowią odnotowane na korzyść terapii GPB mniejsza częstość występowania nieprzyjemnego zapachu skóry w badaniu HPN-100-012 oraz odnotowane na niekorzyść terapii GPB większa częstość występowania wzdęć w badaniu HPN-100-006.

Zgodnie z ChPL Ravicti ocenę działań niepożądanych oparto na podstawie ekspozycji na lek u 114 pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego (65 dorosłych i 49 dzieci w wieku od 2 miesięcy do 17 lat) z niedoborem syntazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i zespołem HHH w trakcie 4 krótkoterminowych i 3 długoterminowych badań klinicznych, w których 90 pacjentów ukończyło 12 miesięczny okres leczenia (mediana czasu ekspozycji na lek = 51 tygodni).

Na początku leczenia mogą wystąpić ból brzucha, nudności, biegunki lub ból głowy; reakcje te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 5%) podczas leczenia fenylomaślanem glicerolu były: biegunka, wzdęcia i bóle głowy (8,8% każdy), zmniejszenie apetytu (7,0%), wymioty (6,1%), zmęczenie, nudności i zaburzenia zapachu skóry (5,3% każdy).

Dodatkowe działania niepożądane oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 16 pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego w wieku poniżej 2 miesięcy. Mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła 10 miesięcy (zakres od 2 do 20 miesięcy).

W dokumencie EPAR Ravicti EMA wskazuje, że wykazano, że ogólnie GPB jest dobrze tolerowany. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events, TEAE) zgłaszane przez pacjentów podczas leczenia GPB w badaniach krótkoterminowych były zasadniczo podobne zarówno pod względem częstości, jak i rodzaju do zgłaszanych przez pacjentów podczas leczenia NaPBA. Większość zdarzeń była na ogół łagodna i nie odnotowano zgonów ani zagrażających życiu TEAE. Nasilenie i charakter zdarzeń niepożądanych miały tendencję do zmniejszania się wraz z ciągłą ekspozycją.

W kwestii ograniczeń, należy dodać, że:

- Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizy jest ograniczona liczba badań, stanowiących najwyższy poziom wiarygodności (wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r.
- Wszystkie badania przeprowadzone zostały na względnie niewielkiej liczbie uczestników tj. od 11 do 46 pacjentów. Łącznie w badaniach wzięło udział 85 pacjentów cierpiących na zaburzenia cyklu moczniowego. Jednak niewielka populacja biorąca udział w badaniach jest spowodowana rzadkością występowania zaburzeń cyklu moczniowego
- Brak jest dowodów na stosowanie preparatu Ravicti u pacjentów nieleczonych wcześniej oraz u pacjentów przechodzących z wstrzyknięć benzoesu sodu, z wyjątkiem badania HPN-100-009, w którym 2 z 16 pacjentów (13%) nie było wcześniej leczonych. Wszystkie badania kliniczne inne niż HPN-100-009 obejmowały pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego dobrze kontrolowanych przy stałej dawce fenylomaślanu sodu.
- Kontrola poziomu amoniaku we krwi jest zastępczym punktem końcowym. EMA w dokumencie EPAR 2015 przyznał jednak, że kontrola amoniaku we krwi jest głównym celem postępowania klinicznego u pacjentów z UCD, który koreluje z wynikami klinicznymi

Wnioskodawca wskazał, że ze względu na heterogeniczność badań włączonych do przeglądu nie było możliwe wykonanie wiarygodnej syntezy wyników. Jednakże EMA w dokumencie EPAR 2015 wskazuje, że podobieństwa w projektach krótkoterminowych badań kontrolowanych (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-012) umożliwiły łączenie danych celem wykonania analizy porównawczej GPB i NaPBA. EMA konkluduje, że wyniki analizy zbiorczej wykazały klinicznie istotną i statystycznie solidną różnicę (ang. statistically robust difference) na korzyść GPB w porównaniu z NaPBA w kontrolowaniu poziomu amoniaku we krwi oraz istotną statystycznie korzyść na rzecz GPB, w porównaniu do NaPBA, w zakresie: kontroli maksymalnych poziomów amoniaku we krwi, średniego dziennego poziomu amoniaku oraz poziomu glutaminy we krwi.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w ramach programu lekowego w porównaniu z terapią fenylomaślanem sodu”.

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją tj. terapię produktem leczniczym Ravicti (fenylomaślan glicerolu, ang. glycerol phenylbutyrate, GPB) porównano ze stosowaniem produktu leczniczego Ammonaps (fenylomaślan sodu, ang. sodium phenylbutyrate, NaPBA), który nie jest refundowany w Polsce.

Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ+pacjent).

Technika analityczna

W AE Wnioskodawcy wskazano, że ze względu na istnienie dowodów pochodzących z analizy klinicznej, wskazujących na równoważność GPB w porównaniu z NaPBA w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, w populacji z zaburzeniami cyklu mocznikowego, wykonano analizę minimalizacji kosztów (ang. cost minimisation analysis, CMA).

Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy wynoszący 12 miesięcy.

Model

Wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Wnioskodawca analizował wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym z niedoborem: syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej (tzw. zespół HHH: hiperamonemia-hiperornitynememia-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.

Do określenia zużycia leków wykorzystano dane z ChPL dla Ravicti i Ammonaps. Masę ciała oraz wzrost zaczerpnięto z siatek centylowych dla populacji polskiej (Oblacińska 2017). Oszacowanie kosztów zużycia leków wiązało się również z przyjęciem założeń dotyczących struktury populacji:

- osoby dorosłe stanowią 10% populacji pacjentów,
- roczniki w grupach pediatrycznych są równoliczne, oraz
- ilość kobiet i mężczyzn jest taka sama.

Na potrzeby oszacowania zużycia leków założono również, że odsetek pacjentów przyjmujących wcześniej NaPBA wynosi 5% (dawkowanie GPB u takich pacjentów podlega modyfikacji opisanej w ChPL Ravicti).

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- koszt leków;
- koszt monitorowania i diagnostyki, w tym:
 - ✓ koszt kwalifikacji do programu lekowego;
 - ✓ koszt hospitalizacji związany z rozpoczęciem terapii i koniecznością dostosowania dawki (pomiary amoniaku po każdym posiłku, tj. zażyciu leku);
 - ✓ koszt diagnostyki;
 - ✓ koszt porad ambulatoryjnych.

Wnioskodawca założył, iż w związku z brakiem różnic w skuteczności i bezpieczeństwie oraz z brakiem przesłanek o modyfikacji leczenia wspomagającego w zależności od stosowanej terapii, nie ma potrzeby uwzględniania kosztów leczenia wspomagającego, ani kosztów leczenia działań niepożądanych, gdyż są to koszty nieróżniące, więc ich oszacowanie nie wniosłoby istotnej informacji do analizy.

Koszty interwencji

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Ravicti (GPB) w ramach programu lekowego: Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10 E 72.2).

Proponowana cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Ravicti wynosi: [redacted] za 1 butelkę zawierającą 25 ml. Wnioskodawca [redacted].

Koszt nierefundowanego ze środków publicznych komparatora (Ammonaps, NaPBA) zaczerpnięto ze strony internetowej Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia (<https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/tanszeZamienniki/szukaj>) (cena brutto: 3 800,00 PLN za opakowanie zawierające 250 tabletek po 500 mg).

Tabela 35. Lek Ravicti i Ammonaps – koszt jednostkowy

Nazwa i zawartość opakowania	Koszt za opakowanie [PLN]	Koszt jednostkowy
Ravicti, 1 butelka 25 ml	cena hurtowa brutto: [redacted]	[redacted] PLN/g*
Ammonaps, 250 tabl., 500 mg	cena detaliczna: 3 800,00	30,40 PLN/g

* zgodnie z ChPL Ravicti każdy mililitr płynu zawiera 1,1 g glicerolu fenylomaślanu. Odpowiada to gęstości 1,1 g/ml.

Koszt kwalifikacji do programu lekowego

W ramach kosztów programu lekowego uwzględniono jednorazowo koszt kwalifikacji do programu leczenia lekiem Ravicti. Świadczenie to jest możliwe do rozliczenia dla aktualnie refundowanych programów lekowych dotyczących wrodzonych rzadkich chorób metabolicznych. Według Zarządzenia Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe jest to: Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności (kod świadczenia: 5.08.07.0000023) – 338 punktów = 338,00 PLN.

Koszt kwalifikacji do leczenia nierefundowanym lekiem Ammonaps oszacowano biorąc pod uwagę kwalifikację wykonywaną poza programem lekowym:

- koszt badań przy kwalifikacji:
 - Zarządzenie Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna: W14 Świadczenia specjalistyczne 4-go typu – 172 punkty = 172,00 PLN,
- koszt konsultacji neurologa, dietetyka i psychologa:
 - Zarządzenie Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna: W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (kod świadczenia: 5.30.00.0000011) – 44 punkty = 44,00 PLN (osobno dla konsultacji neurologa i dietetyka),
 - Zarządzenie Prezesa NFZ nr 119/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie

uzależnień: Porada psychologiczna (kod świadczenia: 5.00.04.0000002) – 8,4 punktów = 70,98 PLN²⁷ (dla konsultacji psychologa).

Łącznie jest to: 330,89 PLN.

Koszt porad ambulatoryjnych

Koszt porady zgodnie z Zarządzeniem 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, tzn. Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod świadczenia: 5.08.07.0000004) – 108,16 punktów = 108,16 PLN.

W analizie Wnioskodawcy przyjęto, że porady odbywają się raz na pół roku (wytyczne Haberle 2019: porady u młodszych pacjentów lub u osób z mniej stabilnym stanem – co 3 miesiące, a u pacjentów ustabilizowanych porady mogą odbywać się rzadziej, tj. raz do roku).

Koszt diagnostyki

Do oszacowania kosztu diagnostyki w ramach wnioskowanego programu lekowego dla leku Ravicti wykorzystano dane o ryczałcie za diagnostykę dla obecnie funkcjonujących programów lekowych dotyczących rzadkich wrodzonych chorób metabolicznych. Wybrano program lekowy B.109 Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych (ICD-10: E71.1, E71.3, E72.3), ze względu na zbliżony profil badań (zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym B.109 wynosi 492,00 PLN). Koszt brakujących konsultacji dietetyka, neurologa i psychologa uwzględnionych we wnioskowanym programie lekowym oszacowano zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi powyżej w akapicie dotyczącym kosztu kwalifikacji do programu lekowego. Łącznie, oszacowany koszt diagnostyki wśród pacjentów stosujących lek Ravicti we wnioskowanym programie lekowym wynosi: 809,96 PLN rocznie.

Koszt diagnostyki w leczeniu nier refundowanym lekiem Ammonaps oszacowano biorąc pod uwagę diagnostykę w ramach monitorowania wykonywaną poza programem lekowym. Kosz ten został oszacowany na 330,98 PLN (oszacowania takie same jak opisane przy kosztach kwalifikacji do leczenia).

Koszt hospitalizacji

Rozpoczęcie terapii zarówno fenylomaślanem glicerolu, jak i sodu wymaga ustabilizowania dawki i dłuższej, regularnej obserwacji poziomu amoniaku, co wiąże się z hospitalizacją. Na podstawie Statystyki JGP z 2020 roku oszacowano czas hospitalizacji. Dla grupy K28F wrodzone wady metaboliczne <66 r.ż. zarówno dominanta, jak i mediana wyniosły 3 dni (liczba ta została przyjęta na potrzeby analizy podstawowej).

W przypadku leku Ravicti stosowanego we wnioskowanym programie lekowym:

- Zarządzenie Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe: Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (kod świadczenia: 5.08.07.0000001) – 486,72 punktów = 486,72 PLN;
- Zarządzenie Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe: Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (kod świadczenia: 5.08.07.0000002) – 540,80 punktów = 540,80 PLN.

W przypadku nier refundowanego leku Ammonaps koszt hospitalizacji został oszacowany jako hospitalizacja poza programem lekowym. Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa NFZ nr 55/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne koszt hospitalizacji >2 dni wynosi 4 671,00 PLN.

Dyskontowanie

Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

²⁷ 1 punkt = 8,45 PLN. Wartość tę oszacowano na podstawie 6 kontraktów zawartych w losowo wybranych oddziałach NFZ (były to ośrodki z oddziału dolnośląskiego, lubelskiego, łódzkiego, podlaskiego, mazowieckiego i pomorskiego – dokładna lista znajduje się w AE Wnioskodawcy w tabeli nr 13 na stronie 17)

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów oraz efektów zdrowotnych porównywanych strategii leczenia przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym.

Tabela 36. Zestawienie oszacowań kosztów porównywanych strategii leczenia

Porównywane terapie	Ravicti (GPB)	Ammonaps (NaPBA)
Koszt roczny terapii na pacjenta [PLN], Perspektywa NFZ (perspektywa NFZ+pacjent)	[redacted]	5 332,96 (154 444,96)
Efekt zdrowotny [QALY]	0,55	0,55

Roczny koszt leczenia lekiem Ravicti w ramach wnioskowanego programu lekowego wyniesie [redacted] (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej), natomiast roczny koszt leczenia lekiem Ammonaps wyniesie 5 332,96 PLN z perspektywy płatnika publicznego i 154 444,96 z perspektywy wspólnej, w przeliczeniu na jednego chorego z zaburzeniem cyklu moczniowego objętego wnioskowanym programem lekowym.

Ze względu na przyjęty przez Wnioskodawcę brak różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii, oszacowane efekty zdrowotne będą takie same dla obu leków (QALY=0,55).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Tabela 37. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Terapia		Koszty [PLN]	Różnica kosztów całkowitych [PLN]
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)			
Ravicti (GPB)	Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]
	W tym: koszt leku	[redacted]	
	W tym: koszt diagnostyki i monitorowania	2 970,46	
Ammonaps (NaPBA)	Koszty całkowite	5 332,96	
	W tym: koszt leku	0,00	
	W tym: koszt diagnostyki i monitorowania	5 332,96	
Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)			
Ravicti (GPB)	Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]
	W tym: koszt leku	[redacted]	
	W tym: koszt diagnostyki i monitorowania	2 970,46	
Ammonaps (NaPBA)	Koszty całkowite	154 444,96	
	W tym: koszt leku	149 112,00	
	W tym: koszt diagnostyki i monitorowania	5 332,96	

Oszacowania Wnioskodawcy wskazują, że terapia lekiem Ravicti (GPB) w porównaniu do terapii lekiem Ammonaps (NaPBA) jest droższa z perspektywy płatnika publicznego (dodatkowy roczny koszt w wysokości [redacted] na pacjenta) oraz tańsza z perspektywy wspólnej (mniejszy roczny koszt w wysokości [redacted] na pacjenta).

Wartość parametrów CUR dla porównanych terapii

Na potrzeby oszacowania współczynników CUR w analizie obliczono efekt zdrowotny leczenia zaburzeń cyklu moczniowego w rocznym horyzoncie czasowym, wyrażony w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Ze względu na fakt, że analiza podstawowa ma charakter minimalizacji kosztów (tj. Wnioskodawca zakłada brak różnic w skuteczności porównywanych interwencji), w obliczeniach założono jednakowy efekt zdrowotny dla porównywanych interwencji, przyjęty na poziomie użyteczności w populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu

mocznikowego. Wartość użyteczności równa 0,55 została zaczerpnięta z rekomendacji kanadyjskiej CADTH 2017, gdzie została ona określona na podstawie wskazań klinicystów.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Ravicti lub Ammonaps w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego oraz wartości ilorazów kosztów i efektów (CUR).

Tabela 38. Wyniki CUR: Ravicti (GPB) vs Ammonaps (NaPBA)

Strategia leczenia	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	CUR [PLN/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)			
Ravicti (GPB)		0,55	
Ammonaps (NaPBA)	5 332,96		9 696,29
Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)			
Ravicti (GPB)		0,55	
Ammonaps (NaPBA)	154 444,96		280 809,02

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji ze względu na brak refundowanego komparatora.

Wnioskodawca wskazał, że z uwagi na brak refundacji komparatora odstąpiono od oszacowania ceny progowej dla perspektywy NFZ, wskazując, że oszacowanie to nie jest odpowiednie do porównania obu leków.

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) przeprowadzono obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Ravicti (płyn doustny, 1,1 g/ml, 1 butelka 25 ml + 1 nasadka), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (lek Ammonaps; opakowanie zawierające 250 tabletek po 500 mg) jest równa zero.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Ravicti (progowa cena zbytu netto za opakowanie) przedstawiono poniżej:

- Ravicti, płyn doustny, 1,1 g/ml, 1 butelka 25 ml + 1 nasadka (GTIN: 07350110580354) – style="background-color: yellow;">

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 39. Zestawienie założeń analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Numer wariantu	Zmienna modelu	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
I	Masa ciała, wzrost, udział dorosłych w populacji chorych	Masa ciała i wzrost na podstawie siatek centylowych Oblacińska 2017, założenie o udziale dorosłych w leczeniu na poziomie 10%	Masa ciała, wzrost i udział dorosłych w populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego na podstawie charakterystyki chorych zamieszczonej w publikacji Hernandez 2014
II	Udział populacji dorosłych w populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego	10%	100%
III		10%	0%
IV	Udział pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu	5%	0%
V	Czas trwania hospitalizacji	3 dni	2 dni
VI	Koszt hospitalizacji, koszt kwalifikacji do programu lekowego	Uwzględnione	Brak uwzględnienia
VII	Zaokrąglenie dawki fenylomaślanu glicerolu dla pacjentów leczonych wcześniej fenylomaślanem sodu	Bez zaokrąglenia	Z zaokrągleniem

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości do analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych terapii:
 - ✓ tzn. Ravicti (GPB) vs Ammonaps (NaPBA);
- inkrementalnego kosztu terapii lekiem Ravicti,
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Ravicti, przy której powyższe różnice kosztów wynoszą 0 PLN.

Tabela 40. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów (wraz z oszacowaniem CUR i progową ceną zbytu netto za opakowanie)

Numer wariantu	Rodzaj terapii	Koszty całkowite [PLN], perspektywa NFZ (perspektywa NFZ+pacjent)	Różnica kosztów całkowitych [PLN], perspektywa NFZ (perspektywa NFZ+pacjent)	CUR [PLN/QALY]** perspektywa NFZ (perspektywa NFZ+pacjent)	Progowa cena zbytu netto za opakowanie [PLN], perspektywa NFZ (perspektywa NFZ+pacjent)
-	Ravicti (GPB)				brak oszacowań* ()
	Ammonaps (NaPBA)	5 332,96 (154 444,96)		9 696,29 (280 809,02)	-
I	Ravicti (GPB)				brak oszacowań* ()
	Ammonaps (NaPBA)	5 332,96 (169 492,96)		9 696,29 (308 169,02)	-
II	Ravicti (GPB)				brak oszacowań* ()
	Ammonaps (NaPBA)	5 332,96 (224 212,96)		9 696,29 (407 659,93)	-
III	Ravicti (GPB)				brak oszacowań* ()
	Ammonaps (NaPBA)	5 332,96 (147 751,33)		9 696,29 (268 638,79)	-
IV	Ravicti (GPB)				brak oszacowań* ()
	Ammonaps (NaPBA)	5 332,96 (154 444,96)		9 696,29 (280 809,02)	-
V	Ravicti (GPB)				brak oszacowań* ()
	Ammonaps (NaPBA)	3 200,96 (152 312,96)		5 819,93 (276 932,65)	-
VI	Ravicti (GPB)				brak oszacowań* ()
	Ammonaps (NaPBA)	661,96 (149 773,96)		1 203,56 (272 316,29)	-
VII	Ravicti (GPB)				brak oszacowań* ()
	Ammonaps (NaPBA)	5 332,96 (154 444,96)		9 696,29 (280 809,02)	-

* z uwagi na brak refundacji komparatora Wnioskodawca odstąpił od oszacowania ceny progowej dla perspektywy NFZ, wskazując, że oszacowanie to nie jest odpowiednie do porównania obu leków;

** efekty zdrowotne zarówno dla interwencji, jak i komparatora wynoszą 0,55 QALY

Z wyjątkiem wariantu I (masa ciała, wzrost i udział dorosłych w populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego na podstawie charakterystyki chorych zamieszczonej w publikacji Hernandez 2014), wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wyniki z analizy podstawowej są stabilne, mianowicie:

- z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) zastąpienie terapii lekiem Ammonaps (NaPBA) przez terapię z udziałem leku Ravicti (GPB) jest droższe;

- z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) zastąpienie terapii lekiem Ammonaps (NaPBA) przez terapię z udziałem leku Ravicti (GPB) jest tańsze.

W wymienionym wyżej wariantcie (wariant I), zarówno z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej terapii lekiem Ravicti (GPB) jest droższa.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 41. 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	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wybór NaPBA jako komparatora uznano za zasadny, jednak należy mieć na uwadze dyskusję przedstawioną w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” niniejszego opracowania. Należy również zaznaczyć, że wskazania rejestracyjne leku Ammonaps są węższe niż leku Ravicti. Dotyczą one 3 z 6 niedoborów, w których może być stosowany lek Ravicti, tj.: syntetazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej. Dodatkowo, w przypadku leku Ammonaps wskazano, że jest on wskazany u wszystkich pacjentów z chorobą ujawniającą się w okresie noworodkowym, a w przypadku pacjentów, u których choroba ujawniła się w okresie późniejszym, jest wskazany w przypadku encefalopatii hiperamonemicznej w wywiadzie (warunku tego nie ma we wskazaniu rejestracyjnym dla leku Ravicti). W badaniu HPN-100-006 NaPBA był stosowany w postaci w postaci tabletek lub proszku do przyjmowania doustnego, nosowo-żołądkowego lub za pomocą rurki. Podczas gdy przyjęty komparator ma postać tabletek i zgodnie z zapisami ChPL preparat Ammonaps jest przeznaczony dla osób dorosłych i dzieci, które są w stanie połknąć tabletki. W ChPL Ammonaps wskazano, że produkt ten jest także dostępny w postaci granulatu przeznaczonego dla niemowląt, dzieci, które nie są w stanie połknąć tabletek, a także dla pacjentów z zaburzeniami połknięcia. Analitykom Agencji nie udało się zidentyfikować danych potwierdzających dostępność preparatu w postaci granulatu na terytorium Polski.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W związku z przyjęciem przez Wnioskodawcę braku różnic w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi interwencjami analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Ocena skuteczności technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykonana w oparciu o przegląd systematyczny. Założenia odnośnie równorzędnej skuteczności GPB i NaPBA oparto w głównej mierze na wynikach: randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania typu cross-over - HPN-100-006 oraz trzech otwartych badań klinicznych typu switch-over (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy analizy. Horyzont ten jest odpowiedni dla przyjętej techniki analitycznej (CMA).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu analizy nie dyskontowano kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia i założenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

- „Ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących charakterystyki polskiej populacji chorych z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Brak takich danych wymusił wykonanie arbitralnych założeń dotyczących, m.in. udziału dorosłych w populacji z UCD. Z uwagi na niepewność oszacowań zużycia leku na podstawie przyjętych założeń zaplanowano kilka wariantów analizy wrażliwości. Populacja pacjentów składa się z dzieci i dorosłych. W scenariuszu podstawowym założono, że dorośli stanowią 10% populacji. W ramach analizy wrażliwości wykonano analizę dla populacji dorosłych i dla populacji dzieci. Zmiana tego założenia nie wpłynęła na wnioski z analizy. Podobnie jak zmiana parametru dotyczącego odsetka wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu. Wykluczono dane dotyczące zużycia z badań klinicznych z uwagi, że do badania kwalifikują się pacjenci z UCD, ale w badaniu podczas kwalifikacji nie wymaga się by populacja badania odzwierciedlała populację chorych pod względem wieku, masy ciała czy wzrostu. W analizie wrażliwości wykorzystano dane dotyczące charakterystyki pacjentów z badania Hernandez 2014. Badanie to dotyczy populacji hiszpańskiej, która różni się od polskiej pod względem masy ciała czy wzrostu”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Ravicti (GPB) w leczeniu pacjentów z wybranymi zaburzeniami cyklu mocznikowego.

Ocena wyboru techniki analitycznej

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej, która wykazała brak różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą technologią, a wybranym komparatorem. Ponadto Wnioskodawca argumentuje, że „spośród 3 odnalezionych analiz ekonomicznych 2 najnowsze analizy (Szkocja, Walia) to minimalizacje kosztów, w których komparatorem dla leku Ravicti® był fenylomaślan sodu (...)” i wskazuje, że metodyka przeprowadzonej przez niego analizy ekonomicznej jest zbieżna z metodyką odnalezionych analiz ekonomicznych. Należy przy tym zauważyć, że co prawda dwie przywołane przez Wnioskodawcę analizy, szkocka SMC i walijska AWMSG, rzeczywiście przeprowadzone były techniką minimalizacji kosztów, to w rekomendacji AWMSG wskazano zastosowanie analizy minimalizacji kosztów jako niewłaściwe, biorąc pod uwagę brak dobrze zaprojektowanych badań równoważności oraz różnice w bezpieczeństwie leków i ich postaci. Dodatkowo, trzecia odnaleziona analiza ekonomiczna dotycząca leku Ravicti, kanadyjski CADTH 2017, została przeprowadzona techniką kosztów-użyteczności.

Co więcej:

- przedstawione przez EMA w EPAR 2015 dla leku Ravicti fragmenty sugerują istotne różnice pomiędzy GPB, a NaPBA:
 - ✓ podobieństwa w projekcie krótkoterminowych badań kontrolowanych (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-012) umożliwiły łączenie danych celem wykonania analizy porównawczej obu substancji, a także umożliwiły łączenie danych z trzech otwartych, długoterminowych okresów, podczas których podawano tylko HPN-100;
 - ✓ wyniki analizy zbiorczej wykazały:
 - o klinicznie istotną i statystycznie solidną różnicę (ang. statistically robust difference) na korzyść GPB w porównaniu z NaPBA w kontrolowaniu poziomu amoniaku we krwi,
 - o istotną statystycznie korzyść na rzecz GPB, w porównaniu do NaPBA, w zakresie: kontroli maksymalnych poziomów amoniaku we krwi, średniego dziennego poziomu amoniaku oraz poziomu glutaminy we krwi;

- ✓ wolniejsze wchłanianie przez przewód pokarmowy GPB w porównaniu do NaPBA, wiąże się z bardziej równomiernym rozkładem wydalania fenyloacetyloglutaminy z moczem w ciągu dnia i nocy oraz znacznie niższym poziomem amoniaku (co odzwierciedlają wyniki 80 pacjentów w wieku od 2 miesięcy do ponad 70 lat, którzy przeszli 24-godzinne monitorowanie amoniaku podczas hospitalizacji i podawania równoważnych dawek GPB i NaPBA). Te niższe poziomy amoniaku zaobserwowano we wszystkich podgrupach pacjentów w oparciu o płeć, wiek (dzieci i dorośli), podtyp zaburzeń cyklu mocznikowego (deficyt transkarbamylazy ornityny vs brak deficytu transkarbamylazy ornityny) i wiek w momencie wystąpienia objawów choroby, który jest wskaźnikiem ciężkości. „Ta doskonała kontrola stężenia amoniaku” (ang. this excellent ammonia control) utrzymywała się również przez 12 miesięcy dawkowania zarówno w badaniach osób dorosłych, jak i dzieci. Kliniczne znaczenie kontroli stężenia amoniaku znajduje odzwierciedlenie w lepszych wynikach długoterminowych, w tym o około 50% mniej całkowitych przełomów hiperamonemicznych w ciągu 12 miesięcy stosowania GPB w porównaniu z poprzednimi 12 miesiącami stosowania NaPBA oraz poprawę funkcji poznawczych u dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Analiza poziomu amoniaku na czczo w odniesieniu zarówno do krótkotrwałego narażenia na podwyższony poziom amoniaku, jak i przełomów hiperamonemicznych wskazuje, że mniej negatywnych zdarzeń obserwowanych podczas terapii GPB jest prawdopodobnie wynikiem lepszej kontroli amoniaku, co uważa się za klinicznie istotne;
- ✓ analiza poziomu amoniaku na czczo w odniesieniu zarówno do krótkotrwałego narażenia na amoniak, jak i przełomów hiperamonemicznych wskazuje, że mniej kryzysów obserwowanych było podczas stosowania GPB i jest to prawdopodobnie wynikiem lepszej kontroli poziomu amoniaku. W badaniach długoterminowych znaczenie kliniczne kontroli amoniaku znajduje odzwierciedlenie w lepszych wynikach długoterminowych, w tym o około 50% mniej całkowitych napadów hiperamonemicznych w ciągu 12 miesięcy stosowania GPB w porównaniu z wcześniejszymi 12 miesiącami podawania NaPBA oraz poprawa funkcji wykonawczych wśród dzieci w wieku 6 lat i starszych;
- ✓ wskazanie, że obserwowane korzystne działania uważa się za klinicznie istotne u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy;
- w analizie klinicznej Wnioskodawcy w publikacji Longo 2017 (badanie wtórne przedstawione w AKL Wnioskodawcy, z największą ilością włączonych badań: HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-009, HPN-100-012, HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE) wskazano na:
 - ✓ istotną statystycznie i klinicznie różnicę na korzyść terapii GPB w porównaniu do NaPBA zanotowano w zakresie 24-godzinnej kontroli poziomu amoniaku we krwi pacjentów z badań krótkoterminowych (AUC_{0-24h} , odpowiednio 774,1 vs 991,2 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$). Średnia różnica między grupą przyjmującą GPB, a NaPBA w zakresie omawianego punktu końcowego wyniosła – 179 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ($n=78$, $p=0,004$ w sparowanym teście t , $p=0,002$ w teście Wilcoxona). Podobne wyniki uzyskano w zakresie średniego poziomu glutaminy, który był znacząco niższy podczas leczenia GPB w porównaniu do NaPBA o $50,4 \pm 154,8$ $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,006$ w sparowanym teście t , $p=0,004$ w teście Wilcoxona);
 - ✓ wskaźnik przełomów hiperamonemicznych przypadających na jednego pacjenta był mniejszy podczas leczenia GPB w porównaniu do danych zarejestrowanych przed rozpoczęciem badania. Przełomy hiperamonemiczne dotyczyły najczęściej populacji w wieku od 2 do 5 lat. Wskaźnik HACs przed rozpoczęciem badania wynosił średnio 0,58 na jednego pacjenta na rok, podczas gdy w czasie leczenia GPB, wyznaczany w ten sam sposób, średnio 0,29;
 - ✓ wyniki wszystkich przeprowadzonych testów neuropsychologicznych pozostawały niezmiennie przez cały okres trwania badania w populacji dorosłych pacjentów. Wśród 22 dzieci, które ukończyły badania długoterminowe zanotowano statystycznie istotną poprawę w zakresie funkcji wykonawczych, ocenianych przy użyciu skali BRIEF. Wyniki te wskazują na to, iż funkcje neurokognitywne mogą ulec poprawie podczas efektywnej terapii, zwłaszcza gdy zostanie ona wcześniej rozpoczęta;
 - ✓ w podsumowaniu wskazano, że terapia GPB jest co najmniej porównywalna do fenylomaślanu sodu pod względem skuteczności i bezpieczeństwa jej stosowania u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku ≥ 2 miesięcy. Analiza zbiorcza badań wskazała jednak na wyższą kontrolę poziomu amoniaku i niższą szansę wystąpienia przełomu hiperamonemicznego podczas leczenia fenylomaślanem glicerolu. Terapia GPB zwiększa również szansę pacjentów na prawidłowy wzrost i rozwój przy dobrej jakości życia.

W świetle powyższych wyników dotyczących skuteczności twierdzenie o równoważności GPB w porównaniu z fenylomaślanem sodu w populacji z zaburzeniami cyklu mocznikowego wydaje się dyskusyjne.

Wszystkie ww. dane, są to argumenty przemawiające za zasadnością przeprowadzenia analizy ekonomicznej techniką kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Wnioskodawca wskazuje, że „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 przekraczających górną granicę normy (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. Zaburzenia cyklu mocznikowego należą do grupy chorób rzadkich, co ogranicza dostępność danych umożliwiających określenie 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 technika minimalizacji kosztów uznając, że fenylomaślan glicerolu jest co najmniej porównywalna 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”.

Wybór komparatorów

Wybór NaPBA jako komparatora uznano za zasadny, jednak należy mieć na uwadze dyskusję przedstawioną w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” niniejszego opracowania.

Należy również zaznaczyć, że wskazania rejestracyjne leku Ammonaps są węższe niż leku Ravicti. Dotyczą one 3 z 6 niedoborów, w których może być stosowany lek Ravicti, tj.: syntetazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej. Dodatkowo, w przypadku leku Ammonaps wskazano, że jest on wskazany u wszystkich pacjentów z chorobą ujawniającą się w okresie noworodkowym, a w przypadku pacjentów, u których choroba ujawniła się w okresie późniejszym, jest wskazany w przypadku encefalopatii hiperamonemicznej w wywiadzie (warunku tego nie ma we wskazaniu rejestracyjnym dla leku Ravicti).

Horyzont czasowy

Ze względu na przeprowadzenie analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów oraz stałość kosztów terapii w ramach ocenianego programu lekowego w analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Według analityków Agencji podejście takie jest prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

Koszty

Koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania oraz hospitalizacji, związane ze stosowaniem leku Ravicti w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz nier refundowanego leku Ammonaps w zakresie odpowiadającym zapisom wnioskowanego programu lekowego są zgodne z aktualnymi na dzień złożenia wniosku Zarządzeniami Prezesa NFZ takimi jak: w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień oraz Obwieszczeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

Dyskusyjne wydaje się założenie odsetka pacjentów, którzy wcześniej stosowali NaPBA – 5% (w obliczeniach własnych Agencji testowano wariant opierających się na danych z badania Hernandez 2014 – 58%). Po pierwsze jest to założenie arbitralne, a należy zauważyć, że podmiotem odpowiedzialnym dla leku Ammonaps jest ta sama firma co dla leku Ravicti. Po drugie pozostaje pytanie, co aktualnie stosują pozostali pacjenci. Należy mieć na uwadze dyskusję przedstawioną w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” niniejszego opracowania.

Koszt nier refundowanego ze środków publicznych komparatora (Ammonaps, NaPBA) zaczerpnięto ze strony internetowej Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia (<https://www.osoz.pl/osoz-ww/leki/tanszeZamienniki/szukaj>) (cena brutto: 3 800,00 PLN za opakowanie zawierające 250 tabletek po 500 mg). Aktualnie (25.03.2022 r.) cena brutto widniejąca na ww. stronie, to 3 687,13 PLN.

Zużycie leków

W analizie podstawowej zużycie leków zostało oszacowane przy zaczerpnięciu danych o masie i wzroście pacjentów z siatek centylowych dla populacji polskiej (Oblacińska 2017) oraz założeniu odsetka populacji dorosłych pacjentów wśród populacji docelowej na poziomie 10%.

Wnioskodawca uznał, że dane dotyczące populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego z Hiszpanii (Hernandez 2014) są nieadekwatne w odniesieniu do populacji polskiej – w porównaniu z siatkami centylowymi dla populacji polskiej, charakterystyka populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego z Hiszpanii wskazuje, że są to pacjenci o niższym wzroście niż populacja polska. Należy jednak zauważyć, że porównanie populacji pacjentów z wrodzoną wadą metabolizmu do ogółu populacji wydaje się nieodpowiednie, ze względu na to, że pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego dość często mają długotrwałe powikłania, m.in. opóźnienie rozwoju (OT.4211.34.2021). Wnioskodawca zasugerował również, że dane w badaniu Hernandez 2014 są dostępne dla szerokich przedziałów wiekowych, a masa ciała oraz powierzchnia ciała zmienia się wraz z wiekiem, co może prowadzić do zmniejszenia dokładności różnic w dawkowaniu leków pomiędzy lekami. Obliczenia w oparciu o dane z publikacji Hernandez 2014 zostały wykorzystane w jednym z wariantów analizy wrażliwości. W wariantcie tym, z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) następuje zmiana wnioskowania względem analizy podstawowej (stosowanie leku Ravicti (GPB) zamiast leku Ammonaps (NaPBA) jest droższe, a nie tańsze).

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ zmiany parametrów refundacyjnych takich jak: masa ciała i wzrost pacjentów, udział populacji dorosłych w populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, udział pacjentów wcześniej leczonych NaPBA, czas trwania hospitalizacji, nieuwzględnienie kosztu hospitalizacji i kosztu kwalifikacji do programu lekowego oraz zaokrąglenie dawki dla pacjentów leczonych wcześniej NaPBA.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w formułach zawartych w komórkach C48:G48 w zakładce „Zużycie leków – kalkulacja” modelu w programie Excel dostarczonego przez Wnioskodawcę. Błąd ten dotyczył wzoru Haycock’a, z którego wyliczono powierzchnię ciała pacjentów w różnych przedziałach wiekowych na podstawie danych z badania Hernandez 2014. Dane te były potrzebne do oszacowania zużycia leku Ravicti, wykorzystanego w jednym z wariantów analizy wrażliwości. Po wprowadzeniu poprawek w ww. komórkach, wyniki analizy wrażliwości dla wariantu I wykazują, że w perspektywie płatnika publicznego stosowanie leku Ravicti (GPB) zamiast leku Ammonaps (NaPBA) jest droższe (bez zmiany wnioskowania względem obliczeń przedstawionych przez Wnioskodawcę) oraz tańsze z perspektywy wspólnej (zmiana wnioskowania względem obliczeń przedstawionych przez Wnioskodawcę). Poza tą nieprawidłowością nie zidentyfikowano innych błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki ogólnie można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych, w ramach którego odnaleziono trzy: szkocką SMC, walijską AWMSG oraz kanadyjską CADTH. Wnioskodawca wskazuje, że najnowsze 2 z 3 odnalezionych analiz ekonomicznych (szkocka, walijska), zostały przeprowadzone techniką minimalizacji kosztów i komparatorem był NaPBA i jest to zbieżne z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy. W rozdziale 5.3.1 *Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy* (w akapicie: Ocena wyboru techniki analitycznej) niniejszej AWA, przedstawiono wątpliwości analityków Agencji co do wyboru techniki analitycznej.

Wnioskodawca uznał, iż przeprowadzenie analizy spójności zewnętrznej nie jest możliwe ze względu na brak innych danych dla GPB niż badania kliniczne włączone do analizy klinicznej w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne w zakresie analizy ekonomicznej zostały przeprowadzone w następujących wariantach:

- cena brutto leku Ammonaps zgodnie z ceną przedstawioną na stronie internetowej Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia (<https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/tanszeZamienniki/szukaj>) w dniu 25.03.2022 r. (3 687,13 PLN za opakowanie zawierające 250 tabletek po 500 mg),

- zużycie leków na podstawie charakterystyki populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego z badania Hernandez 2014 (masa ciała, wzrost oraz odsetek pacjentów dorosłych) wraz z uwzględnieniem poprawek do wzoru Haycock'a, co do którego zidentyfikowano błąd (patrz rozdział 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej niniejszego opracowania),
- zmniejszenie odsetka osób wcześniej nieleczonych fenylomaślanem sodu z 95% do 42% (korzystając z danych z publikacji Hernandez 2014 w której wskazano, że 60 ze 104 pacjentów (58%) było leczonych fenylomaślanem sodu).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki minimalizacji kosztów.

Tabela 42. Obliczenia własne Agencji – analiza minimalizacji kosztów

Terapia		Koszty [PLN]	Różnica kosztów całkowitych [PLN]
Nowa cena leku Ammonaps			
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)			
Ravicti (GPB)	Koszty całkowite		
	W tym: koszt leku		
Ammonaps (NaPBA)	Koszty całkowite	5 332,96	
	W tym: koszt leku	0	
Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)			
Ravicti (GPB)	Koszty całkowite		
	W tym: koszt leku		
Ammonaps (NaPBA)	Koszty całkowite	150 015,94	
	W tym: koszt leku	144 682,98	
Zużycie leków na podstawie badania Hernandez 2014 i poprawiony wzór Haycock'a			
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)			
Ravicti (GPB)	Koszty całkowite		
	W tym: koszt leku		
Ammonaps (NaPBA)	Koszty całkowite	5 332,96	
	W tym: koszt leku	0	
Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)			
Ravicti (GPB)	Koszty całkowite		
	W tym: koszt leku		
Ammonaps (NaPBA)	Koszty całkowite	147 604,96	
	W tym: koszt leku	142 272,00	
Zmniejszenie odsetka osób wcześniej nieleczonych fenylomaślanem sodu			
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)			
Ravicti (GPB)	Koszty całkowite		
	W tym: koszt leku		
Ammonaps (NaPBA)	Koszty całkowite	5 332,96	
	W tym: koszt leku	0	
Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)			
Ravicti (GPB)	Koszty całkowite		
	W tym: koszt leku		
Ammonaps (NaPBA)	Koszty całkowite	154 444,96	
	W tym: koszt leku	149 112,00	

* z uwagi na brak refundacji komparatora Wnioskodawca odstąpił od oszacowania ceny progowej dla perspektywy NFZ, wskazując, że oszacowanie to nie jest odpowiednie do porównania obu leków

Do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej Wnioskodawcy dochodzi w przypadku uwzględnienia mniejszego odsetka osób wcześniej nieleczonych fenylomaślanem sodu (obliczenia oparte na odsetku pacjentów leczonych fenylomaślanem sodu w badaniu Hernandez 2014), z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent):

- terapia lekiem Ravicti (GPB) jest [] na jednego pacjenta niż terapia lekiem Ammonaps (NaPBA).

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Ravicti (GPB) w leczeniu pacjentów z wybranymi zaburzeniami cyklu mocznikowego w ramach programu lekowego: Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2).

W związku z przyjęciem przez Wnioskodawcę braku różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii analizę ekonomiczną została przedstawiona w formie analizy minimalizacji kosztów (12-miesięczny horyzont czasowy). Ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących charakterystyki polskiej populacji chorych z zaburzeniami cyklu mocznikowego oraz brak próby oszacowania kosztów potencjalnego komparatora jakim mógłby być benzoesan sodu zgodnie z uwagami przedstawionymi w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” niniejszego opracowania.

Wybór NaPBA jako komparatora uznano za zasadny, jednak należy mieć na uwadze dyskusję przedstawioną w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” niniejszego opracowania. Należy również zaznaczyć, że wskazania rejestracyjne leku Ammonaps są węższe niż leku Ravicti. Dotyczą one 3 z 6 niedoborów, w których może być stosowany lek Ravicti, tj.: syntetazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej. Dodatkowo, w przypadku leku Ammonaps wskazano, że jest on wskazany u wszystkich pacjentów z chorobą ujawniającą się w okresie noworodkowym, a w przypadku pacjentów, u których choroba ujawniła się w okresie późniejszym, jest wskazany w przypadku encefalopatii hiperamonemicznej w wywiadzie (warunku tego nie ma we wskazaniu rejestracyjnym dla leku Ravicti).

Oszacowania Wnioskodawcy wskazują, że terapia lekiem Ravicti (GPB) w porównaniu do terapii lekiem Ammonaps (NaPBA) jest droższa z perspektywy płatnika publicznego (dodatkowy roczny koszt w wysokości [redacted] na pacjenta) oraz tańsza z perspektywy wspólnej (mniejszy roczny koszt w wysokości [redacted] na pacjenta).

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) przeprowadzono obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Ravicti (płyn doustny, 1,1 g/ml, 1 butelka 25 ml + 1 nasadka), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (lek Ammonaps; opakowanie zawierające 250 tabletek po 500 mg) jest równa zero. Wyniki analizy progowej ceny produktu Ravicti (progowa cena netto za opakowanie) przedstawiono poniżej:

- Ravicti, płyn doustny, 1,1 g/ml, 1 butelka 25 ml + 1 nasadka (GTIN: 07350110580354) – [redacted].

Z wyjątkiem wariantu I (masa ciała, wzrost i udział dorosłych w populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego na podstawie charakterystyki chorych zamieszczonych w publikacji Hernandez 2014), wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wyniki z analizy podstawowej są stabilne, mianowicie:

- z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) zastąpienie terapii lekiem Ammonaps (NaPBA) przez terapię z udziałem leku Ravicti (GPB) jest droższe;
- z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) zastąpienie terapii lekiem Ammonaps (NaPBA) przez terapię z udziałem leku Ravicti (GPB) jest tańsze.

W wymienionym wyżej wariantcie (wariant I), zarówno z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej terapia lekiem Ravicti (GPB) jest droższa.

Biorąc pod uwagę obliczenia własne Agencji, do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej Wnioskodawcy dochodzi w przypadku uwzględnienia mniejszego odsetka osób wcześniej nieleczonych NaPBA (obliczenia oparte na odsetku pacjentów leczonych NaPBA w badaniu Hernandez 2014), z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent):

- terapia lekiem Ravicti (GPB) jest [redacted] na jednego pacjenta niż terapia lekiem Ammonaps (NaPBA).

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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją leku Ravicti (fenylomaślan glicerolu) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. Analizę kosztów terapii lekiem Ravicti (fenylomaślan glicerolu) przeprowadzono na tle kosztów terapii lekiem Ammonaps (fenylomaślan sodu). Dodatkowym celem analizy było przedstawienie wyników oszacowań uwzględniających koszty terapii ponoszone przez pacjentów na lek Ammonaps”.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2021-2022).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Ravicti (fenylomaślan glicerolu) ze środków publicznych w ramach odrębnej grupy limitowej we wnioskowanym programie lekowym: Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10 E 72.2).

Scenariusze

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji preparatu Ravicti (GPB) w ramach wnioskowanego programu lekowego: Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10 E 72.2). Zgodnie z arbitralnym założeniem Wnioskodawcy, 5% z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym będzie stosować nierefundowany lek Ammonaps (NaPBA).

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono refundację preparatu Ravicti (GPB) w ramach wnioskowanego programu lekowego: Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10 E 72.2). Leczeniem lekiem Ravicti zgodnie z założeniem Wnioskodawcy w scenariuszu nowym na zostać objętych 100% pacjentów z populacji docelowej. Dodatkowo założono, że wszyscy pacjenci zostaną zakwalifikowani w pierwszym roku, przy założeniu liniowego wzrostu liczby pacjentów włączonych do programu lekowego.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet zawiera analizę wrażliwości, w której przedstawiono wyniki w minimalnym i maksymalnym wariancie oszacowania liczebności populacji docelowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano, jako pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym z niedoborem: syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej (tzw. Zespół HHH: hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:

- w oparciu o liczbę pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego leczonych w ośrodkach dedykowanych tym pacjentom w Hiszpanii (*Hernandez 2014*), biorąc pod uwagę liczebność populacji Hiszpanii i Polski (INE 2019, GUS 2020) wyznaczono liczbę pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego leczonych w Polsce,
- w oparciu o odsetek pacjentów wymagających leczenia NaPBA u pacjentów z Hiszpanii (*Hernandez 2014*) określono liczbę pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w Polsce, które podejmują leczenie fenylomaślanem.

Koszty

Uwzględnione w analizie koszty oraz przyjęte założenia do ich wyliczenia są tożsame z tymi, które zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 „Dane wejściowe do modelu” niniejszego opracowania. Wyjątek stanowią koszty hospitalizacji, które w analizie wpływu na budżet przyjęto tylko dla pacjentów rozpoczynających leczenie GPB. W przypadku NaPBA Wnioskodawca założył, że liczba pacjentów nim leczonych jest stała i dotyczy osób, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie. Z uwagi na brak refundacji założono brak wzrostu populacji chorych leczonych NaPBA w kolejnych latach w scenariuszu istniejącym.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	49 (34-63)	49 (34-63)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	49 (34-63)	49 (34-63)

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Kosz Ravicti (substancja czynna)	0	0	0	0
Koszt monitorowania i diagnostyki - Ravicti	0	0	0	0
Koszt Ammonaps (substancja czynna)	0	0	365 324	365 324
Koszt monitorowania i diagnostyki - Ammonaps	32 436	32 436	32 436	32 436
<u>Koszty sumaryczne</u>	<u>32 436</u>	<u>32 436</u>	<u>397 760</u>	<u>397 760</u>
Scenariusz nowy				
Kosz Ravicti (substancja czynna)				
Koszt monitorowania i diagnostyki - Ravicti	122 547	50 288	122 547	50 288
Koszt Ammonaps (substancja czynna)	0	0	0	0
Koszt monitorowania i diagnostyki - Ammonaps	0	0	0	0
<u>Koszty sumaryczne</u>				
Koszty inkrementalne				
Kosz Ravicti (substancja czynna)				
Koszt monitorowania i diagnostyki - Ravicti	122 547	50 288	122 547	50 288
Koszt Ammonaps (substancja czynna)	0	0	-365 324	-365 324
Koszt monitorowania i diagnostyki - Ammonaps	-32 436	-32 436	-32 436	-32 436
<u>Koszty sumaryczne</u>				

Koszt leku Ravicti (GPB) w ramach wnioskowanego programu lekowego oszacowano w scenariuszu nowym analizie podstawowej na: [redacted] w 1 roku oraz na [redacted] w 2 roku obowiązywania decyzji o objęciu refundacją, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

Wprowadzenie finansowania preparatu Ravicti (GPB) w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami z perspektywy NFZ, wynoszącymi: [redacted] w 1 roku i [redacted] w 2 roku;
- dodatkowymi wydatkami z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent), wynoszącymi: [redacted] w 1 roku i [redacted] w 2 roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 45. 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	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2021-2022). Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją
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	Koszt nierefundowanego ze środków publicznych komparatora (Ammonaps, NaPBA) zaczerpnięto ze strony internetowej Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia (https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/tanszeZamienniki/szukaj) (cena brutto: 3 800,00 PLN za opakowanie zawierające 250 tabletek po 500 mg). Wycena punktowa i wartość punktów dla innych świadczeń, uwzględnionych przy oszacowaniu kosztów dla komparatora jest aktualna na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przy przyjęciu jako komparator leku Ammonaps (NaPBA), który aktualnie nie jest refundowany, 100% przejęcie rynku przez oceniany lek Ravicti wydaje się być zasadne.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto NaPBA (lek Ammonaps). Kontrowersyjne wydaje się założenie odsetka pacjentów, którzy wcześniej stosowali NaPBA – 5% (w obliczeniach własnych Agencji testowano wariant opierających się na danych z badania Hernandez 2014 – 58%). Po pierwsze jest to założenie arbitralne, a należy zauważyć, że podmiotem odpowiedzialnym dla leku Ammonaps jest ta sama firma co dla leku Ravicti. Po drugie pozostaje pytanie co aktualnie stosują pozostali pacjenci. Należy mieć na uwadze dyskusję przedstawioną w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę niniejszego opracowania”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	W przybliżeniu dane są zgodne z danymi NFZ dotyczącymi liczebności populacji z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: E.72.2, przedstawionymi w rozdziale 3.3. Liczebność populacji docelowej niniejszego opracowania.
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	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania jak GPB.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny jak GPB pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analiza wpływu na budżet zawiera analizę wrażliwości, w której przedstawiono wyniki w minimalnym i maksymalnym wariancie oszacowania liczebności populacji docelowej.

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

Ograniczenia wg Wnioskodawcy:

- „Ograniczeniem analizy jest brak polskich danych epidemiologicznych. Do oszacowania populacji docelowej wykorzystano dane z Hiszpanii. Kraj ten posiada sieć ośrodków leczenia pacjentów z UCD, które raportują dane do rejestru EIMD. Z rejestrem EIMD współpracuje tylko jeden ośrodek w Polsce”;
- „Ograniczeniem analizy jest również brak charakterystyki polskiej populacji chorych z UCD. Zużycie leków oszacowano na podstawie zapisów ChPL oraz siatek centylogowych dla populacji polskiej”;
- „Koszty diagnostyki i monitorowania stanowią niewielką część kosztów całkowitych, stąd też ograniczenia dotyczące oszacowania tych kosztów mają mały wpływ na wyniki analizy”.

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano, jako pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym z niedoborem: syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej (tzw. zespół HHH: hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów, co jest zgodne z zapisami ocenianego projektu programu lekowego.

Liczebność populacji

Zdaniem Krajowego Konsultanta w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej obecna liczba chorych w Polsce i liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce jest nieznaną z powodu braku rejestru krajowego.

Koszty

Wszystkie uwagi zawarte w rozdziale 5.3.2 *Ocena danych wejściowych do modelu* (akapit: Koszty) niniejszego opracowania mają zastosowanie do analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy. Przy uwzględnieniu nowej ceny detalicznej leku Ammonaps ze strony internetowej Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia (<https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/tanszeZamienniki/szukaj>) w dniu 25.03.2022 r. (3 687,13 PLN za opakowanie zawierające 250 tabletek po 500 mg), dodatkowe wydatki generowane w perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent) są niewiele większe niż te przedstawione w analizie Wnioskodawcy.

Zużycie leków

Wszystkie uwagi zawarte w rozdziale 5.3.2 „Ocena danych wejściowych do modelu” (akapit: Zużycie leków) niniejszego opracowania mają zastosowanie do analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy. Przy czym w ramach analizy wpływu na budżet, w analizie wrażliwości, nie testowano danych dotyczących masy ciała, wzrostu oraz odsetka populacji dorosłych dla populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w Hiszpanii z badania Hernandez 2014.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W tabelach poniżej przedstawiono poszczególne warianty testowane w analizie wrażliwości oraz wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy.

Tabela 46. Zestawienie założeń analizy wrażliwości AWB Wnioskodawcy

Wariant analizy	Parametr/założenie	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło
I – wariant minimalnej liczebności populacji docelowej	Odsetek osób z zaburzeniami cyklu mocznikowego leczonych w dedykowanych ośrodkach wymagający leczenia NaPBA	58%	40%	G-BA 2018
II – wariant maksymalnej liczebności populacji docelowej	W ramach wariantu maksymalnego dla liczebności populacji docelowej przeprowadzono nowe oszacowanie liczebności opierając się na dokumentacji niemieckiej Agencji HTA (G-BA 2018):			
	Liczba osób z zaburzeniami cyklu mocznikowego na terenie Unii Europejskiej w 2015 roku		3 400	G-BA 2018
	Liczba mieszkańców Unii Europejskiej w 2015 roku [mln]		508	G-BA 2018
	Populacja Polski w 2015 roku [mln]		38	GUS 2015
	Odsetek ludności Polski w Unii Europejskiej w 2015 roku		8%	Oszacowanie Wnioskodawcy
	Liczba pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w Polsce		257	Oszacowanie Wnioskodawcy
	Odsetek zdiagnozowanych przypadków w Unii Europejskiej		50%	G-BA 2018
	Liczba zdiagnozowanych przypadków zaburzeń cyklu mocznikowego w Polsce		129	Oszacowanie Wnioskodawcy
	Odsetek pacjentów leczonych NaPBA		49%	Średnia z odsetka raportowanego w G-BA 2018 oraz publikacji Hernandez 2014
	Liczba pacjentów kwalifikująca się do leczenia		63	Oszacowanie Wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości – koszty inkrementalne [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)		Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy				
Koszt Ravicti (substancji czynnej)				
Koszty sumaryczne				
I – wariant minimalnej liczebności populacji docelowej				
Koszt Ravicti (substancji czynnej)				
Koszty sumaryczne				
II – wariant maksymalnej liczebności populacji docelowej				
Koszt Ravicti (substancji czynnej)				
Koszty sumaryczne				

W każdym wariantcie analizy wrażliwości, wprowadzenie refundacji preparatu Ravicti spowoduje, tak jak w analizie podstawowej, wzrost całkowitych wydatków zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej (NFZ+pacjent).

Wprowadzenie finansowania preparatu Ravicti (GPB) w ramach ocenianego programu lekowego w wariantcie minimalnym będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami w perspektywie NFZ, wynoszącymi: [] w 1 roku oraz [] w 2 roku;
- dodatkowymi wydatkami w perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent), wynoszącymi: [] w 1 roku oraz [] w 2 roku.

Wprowadzenie finansowania preparatu Ravicti (GPB) w ramach ocenianego programu lekowego w scenariuszu maksymalnym będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami w perspektywie NFZ, wynoszącymi: [] w 1 roku oraz [] w 2 roku;
- dodatkowymi wydatkami w perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent), wynoszącymi: [] w 1 roku oraz [] w 2 roku.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne w zakresie analizy wpływu na budżet zostały przeprowadzone w następujących wariantach:

- cena brutto leku Ammonaps zgodnie z ceną przedstawioną na stronie internetowej Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia (<https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/tanszeZamienniki/szukaj>) z dnia 25.03.2022 r. (3 687,13 PLN za opakowanie zawierające 250 tabletek po 500 mg),
- zmniejszenie odsetka osób wcześniej nieleczonych NAPBA z 95% do 42% (korzystając z danych z badania Hernandez 2014 w którym wskazano, że 60 ze 104 pacjentów (58%) było leczonych NaPBA).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki po wprowadzeniu poszczególnych zmian.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania własne Agencji

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)		Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Nowa cena leku Ammonaps (najbardziej prawdopodobny wariant wielkości populacji)				
Koszt Ravicti (substancji czynnej)	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Nowa cena leku Ammonaps (minimalny wariant populacyjny)				
Koszt Ravicti (substancji czynnej)	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Nowa cena leku Ammonaps (maksymalny wariant wielkości populacji)				
Koszt Ravicti (substancji czynnej)	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Zmniejszenie odsetka osób wcześniej nieleczonych NaPBA (najbardziej prawdopodobny wariant wielkości populacji)				
Koszt Ravicti (substancji czynnej)	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Zmniejszenie odsetka osób wcześniej nieleczonych NaPBA (minimalny wariant wielkości populacji)				
Koszt Ravicti (substancji czynnej)	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Zmniejszenie odsetka osób wcześniej nieleczonych NaPBA (maksymalny wariant wielkości populacji)				
Koszt Ravicti (substancji czynnej)	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]

W żadnym z rozpatrywanych wariantów w obliczeniach własnych Agencji nie odnotowano zmiany wniosku o finansowanie względem obliczeń przedstawionych przez Wnioskodawcę, tzn. wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Ravicti (GPB) będzie się wiązało z dodatkowymi kosztami, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

W przypadku zmiany ceny leku Ammonaps, nie zaobserwowano zmiany wyniku analizy z perspektywy płatnika publicznego, natomiast zaobserwowano większe wydatki dodatkowe względem analiz Wnioskodawcy z perspektywy wspólnej (dla wszystkich trzech wariantów wielkości populacji).

W przypadku zmniejszenia odsetka osób wcześniej nieleczonych NaPBA, zaobserwowano większe wydatki dodatkowe z perspektywy płatnika publicznego oraz mniejsze wydatki dodatkowe z perspektywy wspólnej względem analiz Wnioskodawcy (dla wszystkich trzech wariantów wielkości populacji).

6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano, jako pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym z niedoborem: syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej (tzw. Zespół HHH: hiperamonemia-hipernitrynemia-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów, co jest zgodne z zapisami ocenianego projektu programu lekowego.

Koszt leku Ravicti (GPB) w ramach wnioskowanego programu lekowego oszacowano w scenariuszu nowym analizie podstawowej na: [redacted] w 1 roku oraz na [redacted] w 2 roku obowiązywania decyzji o objęciu refundacją, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

Wprowadzenie finansowania preparatu Ravicti (GPB) w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami z perspektywy NFZ, wynoszącymi: [redacted] w 1 roku i [redacted] w 2 roku;
- dodatkowymi wydatkami z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent), wynoszącymi: [redacted] w 1 roku i [redacted] w 2 roku.

W każdym wariantcie analizy wrażliwości, wprowadzenie refundacji preparatu Ravicti (GPB) spowoduje, tak jak w analizie podstawowej, wzrost całkowitych wydatków zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej (NFZ+pacjent). Przeprowadzone obliczenia własne Agencji nie wykazały zmiany wnioskowania względem obliczeń przedstawionych przez Wnioskodawcę, tzn. wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Ravicti (GPB) będzie się wiązało z dodatkowymi kosztami, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

Analizę wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet (lata: 2021-2022), z perspektywy płatnika publicznego, biorąc pod uwagę wyniki AWB.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia tańszych odpowiedników dla leku paliwizumab stosowanego w ramach programu lekowego, ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej leku Synagis. Założono redukcję obowiązującej ceny urzędowej leku Synagis o 25%, zgodnie z zapisami art. 13 pkt. 6 Ustawy o refundacji leków.

W analizie przeprowadzono symulację oszczędności dla płatnika publicznego na podstawie kosztów refundacji paliwizumabu za okres 07.2020-06.2021 r. (dane NFZ DGL) oraz przyjętych założeń odnośnie wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników. Założono, że roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 49. Redukcja rocznych kosztów refundacji paliwizumabu

Scenariusz	Łączne wydatki płatnika [PLN]
Kwota refundacji poniesiona na paliwizumab w okresie 07.2020- 06.2021 - stan aktualny	39 431 489
Kwota refundacji poniesiona na paliwizumab po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania	29 573 617
Redukcja rocznych kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania	9 857 872

Tabela 50. Wyniki analizy racjonalizacyjnej Wnioskodawcy

Rok refundacji	Przyrost wydatków – wariant maksymalny analizy wpływu na budżet	Oszczędności związane z wystąpieniem zaproponowanego rozwiązania	Bilans wydatków
Perspektywa płatnika publicznego			
I rok		9 857 872	
II rok		9 857 872	
Łącznie		19 715 745	

Wygenerowane potencjalne oszczędności pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z refundacji preparatu Ravicti (GPB) w ramach programu lekowego leczenia wspomagającego zaburzeń cyklu moczniowego.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska nie wskazała uwag co do treści proponowanego programu lekowego.

Zauważono, że wnioskowane wskazanie nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Ravicti. Zgodnie z ChPL Ravicti wskazanie rejestracyjne ogranicza populację docelową dla leku Ravicti do pacjentów z zaburzeniem cyklu mocznikowego z niedoborem enzymu „arginaza I”. Natomiast uzgodniony program lekowy nie zawiera zawężenia i dopuszcza możliwość leczenia pacjentów z niedoborem enzymu „arginaza”. Uwaga ta ma charakter formalny. Szczegółową dyskusję przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Ravicti (fenylomaślan glicerolu) do stosowania przewlekłego jako terapia wspomagająca u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy I i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemii[HHH]), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono 25.02.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ravicti i glycerol phenylbutyrate. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje 6 agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

Odnaleziono pięć pozytywnych rekomendacji (AWMSG 2019, HAS 2018, HAS 2019, SMC 2018 i ZIN 2017) dotyczących zastosowania fenylomaślanu glicerolu do stosowania przewlekłego jako terapia wspomagająca u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. W rekomendacjach wskazuje się na zastosowanie leku w chorobie występującej rzadko oraz, iż fenylomaślan glicerolu nie jest gorszy od fenylomaślanu sodu (z wyjątkiem dokumentu AWMSG 2019, gdzie wskazano na brak dobrze zaprojektowanych badań równoważności oraz różnice w bezpieczeństwie leków i ich postaci).

W odnalezionej rekomendacji pozytywnej warunkowej (CADTH 2017) wskazano, że zaleca się refundację fenylomaślanu glicerolu, jeśli spełnione zostaną następujące warunki: koszt planu lekowego fenylomaślanu glicerolu nie może przekroczyć kosztu planu lekowego fenylomaślanu sodu oraz pacjent, ma być leczony przy udziale lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z UCD.

W opracowaniu IQWIG z 2018 i 2019 roku określono, iż ze względu na status leku sierocego dodatkowa korzyść kliniczna jest poświadczona poprzez zezwolenie na dopuszczenie do obrotu. Ocena dotyczyła określenia liczby pacjentów oraz kosztów terapii.

Dodatkowo na stronie internetowej NCPE²⁸ odnaleziono informację, że nie zaleca się pełnej oceny farmakoekonomicznej. NCPE zaleca rozważenie refundacji glicerolu fenylomaślanu (Ravicti®) zgodnie z kryteriami określonymi w ustawie o ochronie zdrowia (o cenach i dostawach towarów medycznych) z 2013 r. Na stronie internetowej NICE²⁹ odszukano projekt dotyczący zakresu proponowanej oceny fenylomaślanu glicerolu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ravicti (fenylomaślan glicerolu)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2019	Fenylomaślan glicerolu jest rekomendowany do stosowania jako opcja terapeutyczna do stosowania w ramach NHS Wales jako terapia wspomagająca u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym CPS, OTC, ASS, ASL, ARG, HHH, których nie można skutecznie leczyć ty ko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów. Ravicti należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach

²⁸ <https://www.ncpe.ie/drugs/glycerol-phenylbutyrate-ravicti/> [dostęp: 25.02.2022 r.]

²⁹ <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Block-scoping-reports/Batch-49-block-scoping-report.pdf> [dostęp: 25.02.2022 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).</p> <p>Rekomendacja AWMSG ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonej umowy ramach PAS (ang. patient access scheme), na podstawie której określono wyniki dotyczące opłacalności, zgodnie z którymi podjęto decyzję lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.</p> <p>AWMSG uznał, że fenylomaślan glicerolu (Ravicti) spełnia kryteria AWMSG dla statusu leku ultrasierocego.</p> <p>Firma składająca wniosek przedstawiła analizę minimalizacji kosztów, w której porównano fenylomaślan glicerolu z tabletkami fenylomaślanu sodu.</p> <p>AWMSG uznał zastosowanie analizy minimalizacji kosztów jako niewłaściwe, biorąc pod uwagę brak dobrze zaprojektowanych badań równoważności oraz różnice w bezpieczeństwie leków i ich postaci.</p>
CADTH 2017	<p>Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (ang. Canadian Drug Expert Committee, CDEC) zaleca refundację fenylomaślanu glicerolu (GPB) jako leku wiążącego azot w przewlekłym leczeniu dorosłych i dzieci w wieku ≥ 2 lat z UCD, których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów, jeśli spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • koszt planu lekowego nie może przekroczyć kosztu planu lekowego fenylomaślanu sodu (NaPBA); • pacjent, ma być leczony przy udziale lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z UCD. <p>Powody rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jedno badanie fazy III, z podwójnie ślepą próbą, krzyżowe, z aktywną kontrolą, RCT, wykazało, że GPB nie jest gorszy od NaPBA pod względem wpływu na poziom amoniaku; • przy cenie zaproponowanej przez producenta cena GPB jest o 46% wyższa niż cena NaPBA (Pheburane). <p>Uwagi:</p> <p>Oceniane badanie kliniczne obejmowało tylko pacjentów z trzema podtypami UCD obejmującymi niedobory syntetazy fosforanu karbamoilu 1, transkarbamylazy ornityny lub syntetazy argininobursztynianowej. Jednak CDEC uznał, że populacja dotknięta UCD jest niewielka; dlatego też wyzwaniem jest włączenie wystarczającej liczby pacjentów do badań klinicznych, a refundacja nie powinna ograniczać się do tych trzech podtypów.</p> <p>CDEC dyskutował, że w przypadku pacjentów otrzymujących lek przez gastrostomię (ang. g-tube), podawanie GPB może być bardziej praktyczne niż NaPBA, ale nie były dostępne żadne dane do oceny stosowania leku w tej podgrupie pacjentów.</p> <p>Inne punkty dyskusji:</p> <p>CDEC zauważył, że zarówno GPB, jak i NaPBA muszą być stosowane w połączeniu z optymalną kontrolą dietetyczną.</p> <p>Wpływ GPB na poziom amoniaku we krwi oceniano również u pacjentów, u których zdiagnozowano UCD w okresie niemowlęcym oraz u pacjentów, u których rozpoznano UCD po okresie niemowlęcym. Wyniki analizy podgrup sugerują, że dorośli z wczesnym początkiem UCD (≤ 2 lat) lepiej reagowali na leczenie GPB w odniesieniu do kontroli amoniaku niż dorośli z początkiem UCD w wieku 2 lat lub starszych, liczba pacjentów w podgrupach były małe, co ograniczało wnioski dotyczące wpływu GPB w tych subpopulacjach.</p> <p>Producent przedstawił analizę użyteczności kosztów przeprowadzoną w horyzoncie dożywnym pacjenta (do 100 roku życia) z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznego.</p>
HAS 2018	<p>Roztwór doustny Ravicti uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego obejmujących niedobór syntetazy I karbamylfosforanu, ornityny, transferazy karbamoilowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy I i translokazy ornityny, zespołu hiperornityny-hiperammonemii, lek należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją aminokwasów.</p> <p>Ravicti to podstawowa terapia dla dzieci (>2 miesiące) i dorosłych z zaburzeniami cyklu mocznikowego z niedoborami enzymów, w połączeniu z bardzo restrykcyjną dietą niskobiałkową.</p> <p>Wykazano, że Ravicti nie jest gorszy od Ammonaps (fenylomaślanu sodu) w kontrolowaniu stężenia amoniaku w osoczu u dzieci i dorosłych. Jego profil bezpieczeństwa charakteryzują zaburzenia żołądkowo-jelitowe: biegunka, wzdęcia, bóle brzucha, wymioty, niestrawność, dyskomfort w jamie brzusznej, nudności i dyskomfort w jamie ustnej. Zatwierdzono do leczenia szpitalnego.</p>
HAS 2019	<p>Opinia dotyczy rozszerzenia wskazania pediatrycznego: dzieci w wieku od 0 do 2 miesięcy.</p> <p>Pozytywna opinia na rzecz refundacji w danym wskazaniu.</p> <p>Ravicti jest wskazany jako terapia uzupełniająca w długotrwałym leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), obejmującymi niedobory: CPS, OTC, ASS, ASL, ARG i translokazy ornityny, zespołu HHH, którego nie można opanować za pomocą diety niskobiałkowej i/lub suplementacji aminokwasami. Ravicti należy przyjmować z dietą niskobiałkową oraz w niektórych przypadkach z suplementami diety (np. aminokwasy egzogenne, arginina, cytrulina, odżywki kaloryczne niebiałkowe).</p> <p>Po uwagę wzięto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane opisowe badania przeprowadzonego u dzieci w wieku od 0 do 2 lat; • badania porównawcze podkreślające równorzędność preparatu Ravicti w porównaniu z Ammonaps (fenylomaślan sodu) pod względem kontroli stężenia amoniaku w osoczu u dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy i dorosłych; • profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 0 do 2 miesięcy;

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> • potrzebę medyczną w tej rzadkiej i poważnej chorobie. <p>Komitet uważa, że Ravicti nie zapewnia poprawy rzeczywistych korzyści w porównaniu z Ammonaps, jako leczenie uzupełniające, w długotrwałym leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), obejmującymi niedobory: CPS, OTC, ASS, ASL, ARG, translokazy ornityny, zespołu HHH, którego nie można opanować za pomocą diety niskobiałkowej i/lub suplementacji aminokwasami.</p>
	<p>Ocena dotyczy określenia liczby pacjentów oraz kosztów terapii.</p> <p>Ze względu na status leku sierocego dodatkowa korzyść kliniczna jest poświadczona poprzez zezwolenie na dopuszczenie do obrotu.</p> <p>Populacja pacjentów: pacjenci dorośli i dzieci w wieku ≥ 2 miesięcy z zaburzeniami cyklu mocznikowego, których nie można leczyć samym ograniczeniem białka w diecie i (lub) suplementacją aminokwasów.</p> <p>Liczba pacjentów: 94–234^a</p> <p>Roczne koszty terapii na pacjenta: 7 077,95 – 131 255,44 €^b</p>
IQWIG 2018	<p>^a Określony przez firmę zakres nie może być oceniany z następujących powodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjęta niejasna zasadność rozpowszechnienia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w UE wykorzystywanych przez firmę oraz rozbieżne informacje w na portalu Orphanet; • niejasna zasadność szacowanego odsetka pacjentów w UE, którzy są diagnozowani i leczeni fenylomaślanem sodu, a także niepewność co do możliwości przeniesienia tych proporcji na populację Niemiec; • ponadto firma w odniesieniu do górnego limitu nie wykluczyła tych pacjentów, którzy mogliby być leczeni samą dietą z ograniczeniem białka i/lub suplementacją aminokwasów. <p>^b Podane przez firmę informacje o kosztach leków są niedoszacowane z następujących powodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaniedbanie strat związanych z trwałością produktu; • zaniedbywanie zaokrąglania każdej dawki do 0,5 ml; • Firma zaniedbała uwzględnienie kosztów dodatkowych wymaganych świadczeń związanych z ustawowym ubezpieczeniem zdrowotnym.
	<p>Ocena dotyczy określenia liczby pacjentów oraz kosztów terapii.</p> <p>Ze względu na status leku sierocego dodatkowa korzyść kliniczna jest poświadczona poprzez zezwolenie na dopuszczenie do obrotu.</p> <p>Populacja pacjentów: pacjenci w wieku od 0 do < 2 miesięcy z zaburzeniami cyklu mocznikowego, których nie można leczyć samym ograniczeniem białka w diecie i (lub) substytucją aminokwasów.</p> <p>Liczba pacjentów: 10–18^a</p> <p>Roczne koszty terapii na pacjenta: 874,26 – 2 598,85^b</p>
IQWIG 2019	<p>^a Zakres jest obciążony niepewnością z następujących kluczowych powodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potencjalne niedoszacowanie górnej granicy, gdyż możliwa jest wyższa zapadalność na zaburzenia cyklu mocznikowego; • niepewność wynikająca z niejasnej możliwości przeniesienia wskaźników zachorowalności na niemiecki kontekst opieki zdrowotnej; • potencjalne przeszacowanie zarówno dolnej, jak i górnej granicy; • brak uwzględnienia wysokiej śmiertelności; • włączenie dzieci, które mogą być leczone wyłącznie poprzez ograniczenie białka w diecie i/lub suplementacji aminokwasów. <p>^b niższy limit kosztów leków: zawyżony, ponieważ firma oszacowała konsumpcję za zbyt wysoką:</p> <ul style="list-style-type: none"> • górna granica kosztów leków: niedoszacowana, ponieważ firma oszacowała medianę spożycia, która była zbyt niska; • Firma twierdzi, że nie są wymagane żadne dodatkowe świadczenia z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego. Należy zauważyć, że w przypadku stosowania standardowych opakowań ponoszone są koszty dodatkowych wymaganych strzykawek aplikacyjnych.
SMC 2018	<p>Rekomendowany do użytkowania w ramach NHS Scotland.</p> <p>Wskazanie poddane ocenie:</p> <p>U pacjentów dorosłych i pacjentów pediatrycznych ≥ 2 miesiąca życia do stosowania przewlekłego jako terapia wspomagająca u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym CPS, OTC, ASS, ASL, ARG, HHH, których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów. Fenylomaślan glicerolu należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).</p> <p>Fenylomaślan glicerolu jest nie jest gorszy (ang. non-inferior) od fenylomaślanu sodu do kontroli poziomu amoniaku we krwi u pacjentów z UCD.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Rekomendacja SMC ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonej umowy ramach PAS (ang. patient access scheme), na podstawie której określono wyniki dotyczące opłacalności, zgodnie z którymi podjęto decyzję lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.</p> <p>Firma składająca wniosek przedstawiła analizę minimalizacji kosztów, w której porównano fenylomaślan glicerolu z tabletkami fenylomaślanu sodu u pacjentów z UCD w zarejestrowanym wskazaniu.</p>
ZIN 2017	<p>Fenylomaślan glicerolu jest dopuszczony do wspomagającego przewlekłego leczenia dorosłych i dzieci w wieku ≥ 2 miesięcy z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), których nie można leczyć wyłącznie dietą niskobiałkową i (lub) suplementacją aminokwasów.</p> <p>Fenylomaślan glicerolu należy stosować wraz z dietą niskobiałkową oraz w niektórych przypadkach suplementami diety (np. aminokwasy egzogenne, arginina, cytrulina, odżywki bezbiałkowe). Zalecana dzienna dawka wynosi od 4,5 ml/m² do 11,2 ml/m² [5,3 g/m² – 12,4/m²].</p> <p>Ocena wyników:</p> <p>Fenylomaślan glicerolu (Ravicti) można uznać za zamienny z fenylomaślanem sodu. Ammonaps i Pheburane, oba z fenylomaślanem sodu jako składnikiem aktywnym, są już zawarte w grupie GVS 0A16AXAO V .</p> <p>Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) nie ustanowiła DDD dla fenylomaślanu glicerolu. DDD fenylomaślanu sodu zostało ustalone i wynosi 20,0 g/dzień. W oparciu o ustalony współczynnik konwersji dla DDD fenylomaślanu sodu wskazany w ChPL, standardowa dawka glicerolu fenylomaślanu wynosi 18,92 g/dobę (co odpowiada 17,2 ml/dobę produktu Ravicti 1,1 g/ml).</p> <p>Rekomendacja:</p> <p>W oparciu o powyższe, fenylomaślan glicerolu (Ravicti) można umieścić w Załączniku 1A w grupie 0A16AXAO V w standardowej dawce 18,92 g/dzień, co odpowiada 17,2 ml/dzień Ravicti® 1,1 g/ml.</p>

AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; **CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **IQWiG** – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **SMC** – Scottish Medicine Consortium; **ZIN** – Zorginstituut Nederland.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku Ravicti ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 29.03.2022 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Ravicti

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.01.2022 r., znak PLR.4500.3297.2021.11.AJA (data wpływu do AOTMiT 26.01.2022 r.), 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 2021 r., poz. 523, z późn zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ravicti (fenylomaślan glicerolu), płyn doustny, 1,1 g/ml, 1 butelka 25 ml + 1 nasadka, kod GTIN: 07350110580354;

w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”.

Problem zdrowotny

ICD-10: E72.2 Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego.

Zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorders, UCD) to rzadkie, poważne i zagrażające życiu wrodzone schorzenia metaboliczne, które związane są z deficytem enzymów i transporterów wątrobowych takich jak: liaza argininobursztynianowa (ASL), syntetaza argininobursztynianowa (ASS), syntetaza karbamoilofosforanu (CPD1), karbamoilotransferaza ornitynowa (OTC), arginaza 1 (ARG1), syntetaza N acetyloglutaminianowa (NAGS), translokaza ornitynowa (ORNT1), cytryn. Są one potrzebne do syntezy mocznika z amoniaku i tym samym pozwalają na prawidłowe usuwanie nadmiaru azotu z organizmu człowieka. W przypadku braku lub niewystarczającej ilości, któregoś z wyżej wymienionych enzymów i transporterów dochodzi do nagromadzenia się amoniaku we krwi i mózgu w szkodliwym stężeniu, co prowadzi do hiperamonemii.

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu $>50 \mu\text{mol/l}$ ($>100 \mu\text{mol/l}$ u noworodków). Gromadzenie amoniaku w ciele pacjenta jest skutkiem zaburzenia działania cyklu mocznikowego. Przyczyny mogą być pierwotne (wrodzone) lub wtórne (np. na skutek innych zaburzeń, pośrednio wpływających na cykl mocznikowy). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły.

Poza niedoborem OTC, który jest chorobą sprzężoną z płcią, wszystkie zaburzenia cyklu mocznikowego są dziedziczone autosomalnie recesywnie.

Częstość występowania hiperamonemii szacuje się na 1:35 000 – 1:69 000 żywych urodzeń. Częstość występowania poszczególnych niedoborów szacuje się na:

- acyduria argininobursztynianowa (ASL) – 1:70 000 – 1:218 000 na świecie;
- niedobór syntazy argininobursztynianowej (ASS) – 1:57 000 urodzeń;
- niedobór cytrynu (cytrulinemia typu 2) – 1:100 000 żywych urodzeń w Japonii;
- niedobór syntazy 1 karbamoilofosforanowej (CPS1) – 1:526 000 – 1:1 300 000 żywych urodzeń;
- niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC) – 1:50 000 – 1:113 000 żywych urodzeń;
- niedobór arginazy 1 (ARG1) – ok. 1:300 000 – 1:1 000 000;
- niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) – choroba ultra rzadka, do 2020 roku opisano ok.100 przypadków, częstotliwość szacuje się na mniej niż 1:2 000 000;
- zespół HHH – dotychczas (dane do roku 2019) w literaturze opisano około 100 przypadków, jednak w Kanadzie, w północnym Saskatchewan częstość występowania w lokalnej populacji szacuje się na 1:1 550 żywych urodzeń, ze względu na efekt założyciela.

Objawy kliniczne w zaburzeniach cyklu mocznikowego mogą mieć przebieg ostry, przewlekły i występować z przerwami, o różnym nasileniu od lekkich, ustępujących samoistnie do bardzo ciężkich. Mogą pojawić się w każdym wieku, choć najczęściej ma to miejsce w okresie noworodkowym. Charakterystycznym objawem jest przełom hiperamonemiczny, do którego dochodzi podczas silnego dla organizmu stresu (np. poród, epizody kataboliczne, przeciążenie białkami, przyjęcie niektórych leków).

Większość objawów jest niespecyficzna i obejmuje w przypadkach (wyróżniono najczęstsze):

- ostrych: **zaburzenia świadomości (od letargu i senności do śpiączki) zbliżone do objawów zapalenia mózgu lub zatrucia narkotykami; ostrą encefalopatię; napady drgawek i ataksja** (często przy

zaburzeniach świadomości); epizody udaropodobne; przemijająca utrata wzroku; **wymioty i brak apetytu**; niewydolność wątroby, koagulopatia (szczególnie w niedoborze OTC i zespole HHH); **niewydolność wielonarządowa; niewydolność krążenia obwodowego; objawy psychiatryczne (omamy, paranoja, zmiany emocjonalne lub osobowości)**; „psychoza poporodowa”; **u noworodków: obraz kliniczny podobny do posocznicy, labilność temperatury, niewydolność oddechowa, hiperwentylacja**;

- przewlekłych: **dezorientacja, letarg, zawroty głowy; bóle głowy, migreny, drżenie, ataksja, dysartia (zaburzenia wymowy), asteriksje (obustronne drżenie/trzepotanie dłoni u dorosłych); trudności w uczeniu się, zaburzenia poznawcze**; padaczka; płasawica, porażenie mózgowe; przedłużająca się korowa utrata wzroku; postępująca diplegia spastyczna lub porażenie czterokończynowe rozpoczynające się w dzieciństwie (opisane w niedoborze ARG1 i zespole HHH); **niechęć do spożywania białka, samodzielnie wybierana dieta niskobiałkowa; nawracający ból brzucha, wymioty; nieprawidłowy rozwój; powiększona wątroba, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych; objawy psychiatryczne: nadpobudliwość, zmiany nastroju, zmiany w zachowaniu, agresja**; skłonność do samookaleczania; objawy podobne do autyzmu; delikatne włosy (głównie w niedoborze ASL); zapalenie skóry; **epizodyczny charakter objawów**; specyficzny fenotyp neuropsychologiczny u heterozygot płci żeńskiej w niedoborze OTC.

Celem jest utrzymywanie normalnego stężenia amoniaku we krwi. Leczenie polega na stosowaniu diety niskobiałkowej (ograniczającej podaż naturalnego białka i uzupełnianej wskazanymi aminokwasami) oraz w zależności od konkretnego schorzenia, suplementacja i farmakoterapia.

Rokowanie zależy od ciężkości choroby i typu zaburzenia, ale w większości przypadków jest niekorzystne. Wczesna diagnoza, odpowiednie prowadzenie i leczenie epizodów hiperamonemii pozwalają uniknąć powikłań. Mimo to długotrwałe powikłania (tj. opóźnienie rozwoju, zaburzenia neurologiczne, choroby wątroby) są dość częste i mają negatywny wpływ na jakość i długość życia.

We wszystkich odnalezionych dokumentach jako przewlekłą terapię farmakologiczną pacjentów z UCD zaleca się stosowanie tzw. wymiataczy azotu. Benzoesan sodu oraz fenylomaślan sodu wymieniane są jako opcje terapeutyczne we wszystkich dokumentach, w których sprecyzowano substancje stosowane jako wymiatacze azotu. W wytycznych AWMF 2018, Haberle 2019 i NCIMD 2020 wskazano na możliwość zastosowania fenylomaślanu glicerolu. Dodatkowo wskazuje się na możliwość zastosowania fenylooctanu sodu (AWMF 2018, Haberle 2019). W wytycznych NORD 2013 i UCDC ogólnie odniesiono się do stosowania wymiataczy azotu.

We wszystkich dokumentach opublikowanych po dacie rejestracji fenylomaślanu glicerolu (oprócz pracy Dobrzańska 2020) wskazuje się na możliwość jego zastosowania w leczeniu przewlekłym pacjentów z UCD.

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologie alternatywną dla produktu leczniczego Ravicti we wnioskowanym wskazaniu Wnioskodawca wskazał fenylomaślan sodu. W ocenie analityków Agencji wybór komparatora jest zasadny.

Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych klinicznych oraz jego szerokie zastosowanie w zaburzeniach cyklu mocznikowego (zgodnie z opinią pani Małgorzata Maćkowiak) brak uwzględnienia benzoesu sodu jako komparatora należy uznać za pewne ograniczenie analiz Wnioskodawcy. Należy mieć na uwadze także ograniczenia związane z tym, że stosowany przez pacjentów benzoesan sodu nie jest lekiem (zgodnie z opinią pani Małgorzata Maćkowiak), a możliwość finansowania ze środków publicznych benzoesu sodu istnieje wyłącznie hipotetycznie. Wyniki przeglądu Wnioskodawcy wskazują na brak badań umożliwiających dokonanie wiarygodnego porównania benzoesu sodu z fenylomaślanem glicerolu. Wnioskodawca w tej kwestii przedstawił najlepsze dostępne dowody.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskowana populacja to pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego potwierdzonym badaniem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, obejmującym niedobór: syntetazy karbamoilofosforanowej I lub karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej lub liazy argininobursztynianowej lub arginazy lub translokazy ornitynowej (tzw. zespół HHH tj. hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinuria), u których wykazano brak skutecznego leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.

Analiza kliniczna opiera się na jednym randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym typu cross-over (HPN-100-006) porównującym przyjmowanie GPB z NaPBA. Badanie to zostało ocenione narzędziem Cochrane Collaboration jako badanie o niskim ryzyku popełnienia błędów systematycznych. Do analizy klinicznej włączono także 3 otwartych badań klinicznych typu switch-over bez randomizacji (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012) oraz 5 badań jednoramiennych (HPN 100 005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE, HPN-100-011). Kryteria włączenia nie uwzględniały możliwości włączenia do przeglądu danych na temat skuteczności praktycznej fenylomaślanu glicerolu. Jedynym badaniem włączonym do odnalezionego

przeglądu systematycznego (wykonanym na potrzeby rekomendacji refundacyjnej CADTH 2017) było badanie HPN-100-006.

Pierwszorzędownym punktem końcowym randomizowanego badania klinicznego HPN-100-006 była wartość AUC dla amoniaku w czasie 24 godzin od otrzymania pierwszej dawki leku w ostatnim dniu leczenia daną interwencją. GPB okazał się być równoważny do NaPBA pod względem wartości AUC dla amoniaku w czasie 24 godzin. Do tej analizy włączono 44 pacjentów. Średnia wartość AUC w czasie 24 godzin dla stężenia amoniaku we krwi żyłnej podczas dawkowania w stanie równowagi wynosiła odpowiednio 866 $\mu\text{mol h/L}$ i 977 $\mu\text{mol h/L}$ odpowiednio dla GPB i NaPBA [n = 44, stosunek średniej geometrycznej 0,91 (95% CI: 0,799; 1,034)].

W badaniu HPN-100-006 (006) oraz 3 otwartych badaniach klinicznych typu switch-over [HPN-100-003 (003), HPN-100-005 (005), HPN-100-012 (012)] nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią GPB w NaPBA w zakresie poziomu NH_3 w osoczu.

W badaniu HPN-100-006 oraz w otwartych badaniach klinicznych typu switch-over (HPN-100-003, HPN 100 005, HPN-100-012) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią GPB w NaPBA w zakresie odsetek wartości NH_3 powyżej ULN (definiowanego jako steż. NH_3 powyżej 35 $\mu\text{mol/L}$) oraz liczby przełomów hiperamonemicznych (definiowanych jako co najmniej jednokrotnie zarejestrowane stężenie amoniaku $\geq 100 \mu\text{mol/L}$). W ocenie preferencji pacjentów odnośnie leczenia zaburzeń cyklu moczniowego spośród stosowanych uprzednio GPB oraz NaPBA odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii za pomocą GPB w badaniach krótkoterminowych.

W badaniach HPN-100-007, HPN-100-012 SE, HPN-100-009 (populacja dzieci w wieku <2 miesięcy) ocenie poddano liczbę przełomów hiperamonemicznych (ang. hyperammonemic crises, HAC) zarejestrowanych w ciągu 12 lub 24 miesięcy trwania badania. Przy założeniu, iż liczba przełomów równa jest liczbie pacjentów, którzy doświadczyli omawianego punktu końcowego odsetek pacjentów z tym zdarzeniem wyniósł odpowiednio od 20,0 do 52,2%.

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej jednego przełomu hiperamonemicznego w ciągu 12 miesięcy obserwacji rejestrowany był w badaniu HPN-100-005 oraz HPN-100-009 (populacja dzieci w wieku <2 miesięcy) i wyniósł odpowiednio 17,6% oraz 31,3%.

W badaniu HPN-100-009 wyznaczono częstość wystąpienia przełomu hiperamonemicznego, jako iloraz sumy HACs i liczby dni od dnia 8. badania do 6 miesięcy lub dni podczas których pacjenci przyjmowali GPB (w zależności od tego, która liczba jest mniejsza). Wyniki zaprezentowano dla dwóch różnych grup wiekowych: dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat oraz dzieci poniżej 2 miesięcy. Częstość wystąpienia HACs wyniosła odpowiednio 0,005 oraz 0,003.

U pacjentów stosujących GPB w badaniu HPN-100-005 SE obserwowano zmianę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-15 (ang. Short form-15 general health survey) wskazujące na poprawę po okresie 12 miesięcy leczenia. Wyższe wartości punktów w zakresie od 0 do 100 uzyskane w tym kwestionariuszu wskazują na mniejszy wpływ na stan zdrowia.

Stężenie amoniaku w czasie 36-miesięcznego leczenia GPB w badaniu HPN-100-011 u wszystkich pacjentów łącznie mieściło się w granicach przyjętej normy (do 35 $\mu\text{mol/L}$).

W czasie 66-miesięcznego okresu obserwacji zanotowano łącznie 44 przełomy hiperamonemiczne wśród 88 pacjentów w badaniu HPN-100-011. Wskaźnik przełomów hiperamonemicznych w ujęciu rocznym był niższy w przypadku leczenia GPB w porównaniu z odsetkiem zarejestrowanym przed włączeniem do badania w całej grupie poddanej analizie. Do najczęściej zgłaszanych czynników ryzyka wywołujących przełom hiperamonemiczny należały: choroba współistniejąca (22,7%), zakażenie (13,6%) oraz niestosowanie się do zaleceń lekarza (13,6%).

Monitorowane zmiany w zakresie neuropsychologii oceniane były przez okres 66 miesięcy w badaniu HPN-100-011. Testy neuropsychologiczne wykonano na początku badania, następnie co 12 miesięcy oraz podczas ostatniej wizyty. Wyniki badania w skali BRIEF wskazały, iż leczenie GPB związane było z poprawą w zakresie funkcji poznawczych, która utrzymywała się po 24 miesiącach leczenia GPB. Wyniki pozostałych testów neuropsychologicznych (WASI, CBCL) przeprowadzonych w populacji dzieci oraz dorosłych pozostawały niezmiennie w czasie, z wyjątkiem kalifornijskiego testu uczenia się językowego (wyniki CVLT-II, które wskazywały na poprawę od punktu początkowego do 24. miesiąca ($p < 0,05$; $N = 12$) względem zdolności uczenia się i zapamiętywania materiału werbalnego z Listy A powtórzonego bezpośrednio po prezentacji, następnie po krótkim odroczeniu, po długim odroczeniu oraz na koniec rozpoznania na liście zapamiętanych słów).

W kwestii ograniczeń, należy dodać, że:

- Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizy jest ograniczona liczba badań, stanowiących najwyższy poziom wiarygodności wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytoczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r.
- Wszystkie badania przeprowadzone zostały na względnie niewielkiej liczbie uczestników tj. od 11 do 46 pacjentów. Łącznie w badaniach wzięło udział 85 pacjentów cierpiących na zaburzenia cyklu mocznikowego. Jednak niewielka populacja biorąca udział w badaniach jest spowodowana rzadkością występowania zaburzeń cyklu mocznikowego.
- Brak jest dowodów na stosowanie preparatu Ravicti u pacjentów nieleczonych wcześniej oraz u pacjentów przechodzących z wstrzyknięć benzoesu sodu, z wyjątkiem badania HPN-100-009, w którym 2 z 16 pacjentów (13%) nie było wcześniej leczonych. Wszystkie badania kliniczne inne niż HPN-100-009 obejmowały pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego dobrze kontrolowanych przy stałej dawce fenylomaślanu sodu.
- Kontrola poziomu amoniaku we krwi jest zastępczym punktem końcowym. EMA w dokumencie EPAR 2015 przyznał jednak, że kontrola amoniaku we krwi jest głównym celem postępowania klinicznego u pacjentów z UCD, który koreluje z wynikami klinicznymi.

Wnioskodawca wskazał, że ze względu na heterogeniczność badań włączonych do przeglądu nie było możliwe wykonanie wiarygodnej syntezy wyników. Jednakże EMA w dokumencie EPAR 2015 wskazuje, że podobieństwa w projektach krótkoterminowych badań kontrolowanych (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-012) umożliwiły łączenie danych celem wykonania analizy porównawczej GPB i NaPBA. EMA konkluduje, że wyniki analizy zbiorczej wykazały klinicznie istotną i statystycznie solidną różnicę (ang. statistically robust difference) na korzyść GPB w porównaniu z NaPBA w kontrolowaniu poziomu amoniaku we krwi oraz istotną statystycznie korzyść na rzecz GPB, w porównaniu do NaPBA, w zakresie: kontroli maksymalnych poziomów amoniaku we krwi, średniego dziennego poziomu amoniaku oraz poziomu glutaminy we krwi.

Analiza bezpieczeństwa

Dla ocenianych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii (Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, Poważne zdarzenia niepożądane, Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia w badaniach krótkoterminowych.

Dla ocenianych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia w badaniach krótkoterminowych dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Wyjątki stanowią odnotowane na korzyść terapii GPB mniejsza częstość występowania nieprzyjemnego zapachu skóry w badaniu HPN-100-012 oraz odnotowane na niekorzyść terapii GPB większa częstość występowania wzdęć w badaniu HPN-100-006.

Zgodnie z ChPL Ravicti ocenę działań niepożądanych oparto na podstawie ekspozycji na lek u 114 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (65 dorosłych i 49 dzieci w wieku od 2 miesięcy do 17 lat) z niedoborem syntazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i zespołem HHH w trakcie 4 krótkoterminowych i 3 długoterminowych badań klinicznych, w których 90 pacjentów ukończyło 12 miesięczny okres leczenia (mediana czasu ekspozycji na lek = 51 tygodni).

Na początku leczenia mogą wystąpić ból brzucha, nudności, biegunki lub ból głowy; reakcje te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 5%) podczas leczenia fenylomaślanem glicerolu były: biegunka, wzdęcia i bóle głowy (8,8% każdy), zmniejszenie apetytu (7,0%), wymioty (6,1%), zmęczenie, nudności i zaburzenia zapachu skóry (5,3% każdy).

Dodatkowe działania niepożądane oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 16 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku poniżej 2 miesięcy. Mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła 10 miesięcy (zakres od 2 do 20 miesięcy).

W dokumencie EPAR Ravicti EMA wskazuje, że wykazano, że ogólnie GPB jest dobrze tolerowany. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events, TEAE) zgłaszane przez pacjentów podczas leczenia GPB w badaniach krótkoterminowych były zasadniczo podobne zarówno pod względem częstości, jak i rodzaju do zgłaszanych przez pacjentów podczas leczenia NaPBA. Większość zdarzeń była na ogół łagodna i nie odnotowano zgonów ani zagrażających życiu TEAE. Nasilenie i charakter zdarzeń niepożądanych miały tendencję do zmniejszania się wraz z ciągią ekspozycją.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawca porównał koszt stosowania przez 12 miesięcy leku Ravicti (fenylomaślan glicerolu, GPB) z kosztem stosowania leku Ammonaps (fenylomaślan sodu, NaPBA). W analizie ekonomicznej Wnioskodawcy wskazano, że ze względu na istnienie dowodów pochodzących z analizy klinicznej, wskazujących na równoważność GPB w porównaniu z NaPBA w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, w populacji z zaburzeniami cyklu mocznikowego, wykonano analizę minimalizacji kosztów (ang. cost minimisation analysis, CMA).

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Ravicti (fenylomaślan glicerolu) ze środków publicznych w ramach odrębnej grupy limitowej we wnioskowanym programie lekowym: Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10 E 72.2). Proponowana cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Ravicti wynosi: [redacted] za 1 butelkę zawierającą 25 ml. Wnioskodawca [redacted].

Oszacowania Wnioskodawcy wskazują, że terapia lekiem Ravicti (GPB) w porównaniu do terapii lekiem Ammonaps (NaPBA) jest droższa z perspektywy płatnika publicznego (dodatkowy roczny koszt w wysokości [redacted] na pacjenta) oraz tańsza z perspektywy wspólnej (mniejszy roczny koszt w wysokości [redacted] na pacjenta).

Z wyjątkiem wariantu I (masa ciała, wzrost i udział dorosłych w populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego na podstawie charakterystyki chorych zamieszczonej w publikacji Hernandez 2014), wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wyniki z analizy podstawowej są stabilne, mianowicie:

- z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) zastąpienie terapii lekiem Ammonaps (NaPBA) przez terapię z udziałem leku Ravicti (GPB) jest droższe;
- z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) zastąpienie terapii lekiem Ammonaps (NaPBA) przez terapię z udziałem leku Ravicti (GPB) jest tańsze.

W wymienionym wyżej wariantcie (wariant I), zarówno z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej terapia lekiem Ravicti (GPB) jest droższa.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne (nowa cena leku Ammonaps; Zużycie leków na podstawie badania Hernandez 2014 i poprawiony wzór Haycock'a; Zmniejszenie odsetka osób wcześniej nieleczonych NaPBA). Do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej Wnioskodawcy dochodzi w przypadku uwzględnienia mniejszego odsetka osób wcześniej nieleczonych NaPBA (obliczenia oparte na odsetku pacjentów leczonych NaPBA w badaniu Hernandez 2014), z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent):

- terapia lekiem Ravicti (GPB) jest [redacted] na jednego pacjenta większy niż terapia lekiem Ammonaps (NaPBA).

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji ze względu na brak refundowanego komparatora.

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) przeprowadzono obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Ravicti (płyn doustny, 1,1 g/ml, 1 butelka 25 ml + 1 nasadka), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (lek Ammonaps; opakowanie zawierające 250 tabletek po 500 mg) jest równa zero.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Ravicti (progowa cena netto za opakowanie) przedstawiono poniżej:

- Ravicti, płyn doustny, 1,1 g/ml, 1 butelka 25 ml + 1 nasadka (GTIN: 07350110580354) – [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

„Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją leku Ravicti (fenylomaślan glicerolu) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. Analizę kosztów terapii lekiem Ravicti (fenylomaślan glicerolu) przeprowadzono na tle kosztów terapii lekiem Ammonaps (fenylomaślan sodu). Dodatkowym celem analizy było przedstawienie wyników oszacowań uwzględniających koszty terapii ponoszone przez pacjentów na lek Ammonaps”.

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano, jako pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym z niedoborem: syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej (tzw. Zespół HHH: hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów, co jest zgodne z zapisami oceniającymi projektu programu lekowego.

Koszt leku Ravicti (GPB) w ramach wnioskowanego programu lekowego oszacowano w scenariuszu nowym analizie podstawowej na: [redacted] w 1 roku oraz na [redacted] w 2 roku obowiązywania decyzji o objęciu refundacją, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

Wprowadzenie finansowania preparatu Ravicti (GPB) w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami z perspektywy NFZ, wynoszącymi: [redacted] w 1 roku i [redacted] w 2 roku;
- dodatkowymi wydatkami z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent), wynoszącymi: [redacted] w 1 roku i [redacted] w 2 roku.

W każdym wariantcie analizie wrażliwości, wprowadzenie refundacji preparatu Ravicti (GPB) spowoduje, tak jak w analizie podstawowej, wzrost całkowitych wydatków zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej (NFZ+pacjent).

Przeprowadzone obliczenia własne Agencji nie wykazały zmiany wnioskowania względem obliczeń przedstawionych przez Wnioskodawcę, tzn. wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Ravicti (GPB) będzie się wiązało z dodatkowymi kosztami, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska nie wskazała uwag co do treści proponowanego programu lekowego.

Zauważono, że wnioskowane wskazanie nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Ravicti. Zgodnie z ChPL Ravicti wskazanie rejestracyjne ogranicza populację docelową dla leku Ravicti do pacjentów z zaburzeniem cyklu mocznikowego z niedoborem enzymu „arginaza I”. Natomiast uzgodniony program lekowy nie zawiera zawężenia i dopuszcza możliwość leczenia pacjentów z niedoborem enzymu „arginaza”. Uwaga ta ma charakter formalny. Szczegółową dyskusję przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono 25.02.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ravicti i glicerol phenylbutyrate. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje 6 agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

Odnaleziono pięć pozytywnych rekomendacji (AWMSG 2019, HAS 2018, HAS 2019, SMC 2018 i ZIN 2017) dotyczących zastosowania fenylomaślanu glicerolu do stosowania przewlekłego jako terapia wspomagająca u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. W rekomendacjach wskazuje się na zastosowanie leku w chorobie występującej rzadko oraz, iż fenylomaślan glicerolu nie jest gorszy od fenylomaślanu sodu (z wyjątkiem dokumentu AWMSG 2019, gdzie wskazano na brak dobrze zaprojektowanych badań równoważności oraz różnice w bezpieczeństwie leków i ich postaci).

W odnalezionej rekomendacji pozytywnej warunkowej (CADTH 2017) wskazano, że zaleca się refundację fenylomaślanu glicerolu, jeśli spełnione zostaną następujące warunki: koszt planu lekowego fenylomaślanu glicerolu nie może przekroczyć kosztu planu lekowego fenylomaślanu sodu oraz pacjent, ma być leczony przy udziale lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z UCD.

W opracowaniu IQWIG z 2018 i 2019 roku określono, iż ze względu na status leku sierociego dodatkowa korzyść kliniczna jest poświadczona poprzez zezwolenie na dopuszczenie do obrotu. Ocena dotyczyła określenia liczby pacjentów oraz kosztów terapii.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach wszystkich analiz		
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.	TAK	Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji”
W ramach Analizy klinicznej		
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). <u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy problemu decyzyjnego nie przedstawiono opisu wszystkich technologii opcjonalnych, pominięto opis benzoesanu sodu.	?	Dyskusję w danej kwestii przedstawiono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”
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). <u>Wyjaśnienie:</u> Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z benzoosanem sodu. Substancja ta jest wymieniana obok fenylomaślanu sodu w przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego Wnioskodawcy wytycznych klinicznych, jako surowiec farmaceutyczny jest zarejestrowany do użytku ¹ w Polsce oraz zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w opracowaniu dot. oceny Arginine Veyron w leczeniu m.in. zaburzeń cyklu mocznikowego – deficytu OTC2, benzoesan sodu jest technologią stosowaną w Polsce.	?	
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). <u>Wyjaśnienie:</u> w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych nie przedstawiono informacji dostępnych na stronie FDA.	TAK	-
W ramach Analizy ekonomicznej		
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). <u>Wyjaśnienie:</u> 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 dożywności 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.	?	Dyskusję na dany temat przedstawiono w rozdz. 5.3.1. Ocena danych wejściowych do modelu niniejszego opracowania.”

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	TAK	Wnioskodawca przeprowadził wariant analizy wrażliwości uwzględniający wskazane zaokrąglenia dawki.
<p>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).</p>	TAK	-
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono ceny progowej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.</p>	?	Przedstawiono jednak wyczerpujące wyjaśnienie w ramach odpowiedzi na pismo nr OT.4231.3.2022.MR.11.
<p>W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie testowano wariantu analizy, w którym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; <p>Dodatkowo, biorąc pod uwagę, że Wnioskodawca jest równocześnie podmiotem odpowiedzialnym dla leku Ammonaps, sugeruje się wykorzystanie w analizie rzeczywistych danych kosztowych leku fenylomaślanu sodu.</p>	?	Nie wykorzystane zostały dane dotyczące rzeczywistego dawkowania leków z badań klinicznych - Przedstawiono jednak wyczerpujące wyjaśnienie w ramach odpowiedzi na pismo nr OT.4231.3.2022.MR.11. Wykorzystana została alternatywna cena leku Ammonaps. dostępna na portalu Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia.
W ramach Analizy wpływu na budżet		
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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 programu lekowego 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 programu lekowego 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 programu lekowego opublikowane dnia 09.09.2021 r.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p> <p>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.</p>	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Berry 2014** Berry SA, Lichter-Konecki U, Diaz GA, McCandless SE, Rhead W, Smith W, Lemons C, Nagamani SC, Coakley DF, Mokhtarani M, Scharschmidt BF, Lee B. 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. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.02.007. Epub 2014 Feb 21. PMID: 24630270; PMCID: PMC4382922.
- Berry 2017** Berry SA, Longo N, Diaz GA et al. Safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for management of urea cycle disorders in patients aged 2months to 2years. *Mol Genet Metab* 2017;122(3):46-53.
- Berry 2018** Berry SA, Vockley J, Vinks AA et al. Pharmacokinetics of glycerol phenylbutyrate in pediatric patients 2 months to 2 years of age with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2018 ;125(3):251-257.
- Diaz 2013** Diaz GA, Krivitzy LS, Mokhtarani M, Rhead W, Bartley J, Feigenbaum A, Longo N, Berquist W, Berry SA, Gallagher R, Lichter-Konecki U, Bartholomew D, Harding CO, Cederbaum S, McCandless SE, Smith W, Vockley G, Bart SA, Korson MS, Kronn D, Zori R, Merritt JL 2nd, C S Nagamani S, Mauney J, Lemons C, Dickinson K, Moors TL, Coakley DF, Scharschmidt BF, Lee B. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol pheny butyrate. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2171-9. doi: 10.1002/hep.26058. Epub 2013 Jan 3. PMID: 22961727; PMCID: PMC3557606.
- Diaz 2019** Diaz GA, Schulze A, Longo N et al. Long-term safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for the management of urea cycle disorder patients. *Molecular Genetics and Meabolism* 2019;172(4):336-45.
- Husson 2016** 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.
- Lee 2010** Lee B, Rhead W, Diaz GA et al. Phase 2 comparison of a novel ammonia scavenging agent with sodium pheny butyrate in patients with urea cycle disorders: safety, pharmacokinetics and ammonia control. *Mol Genet Metab* 2010;100(3):221-8.
- Lichter-Konecki 2011** Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); Phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *Mol Genet Metab*. 2011; 103(4): 323–9.
- Longo 2017** Nicola Longo & Robert J. Holt (2017) Glycerol phenylbutyrate for the maintenance treatment of patients with deficiencies in enzymes of the urea cycle, *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 5:12, 999-1010, DOI: 10.1080/21678707.2017.1405807
- Longo 2021** Longo N, Diaz GA, Lichter-Konecki U et al. Glycerol phenylbutyrate efficacy and safety from an open label study in pediatric patients under 2 months of age with urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism* 2021;19–26.
- Maestri 1995** Maestri NE, Clissold DB, Brusilow SW. Long-term survival of patients with argininosuccinate synthetase deficiency. *The Journal of Pediatrics* 1995.
- Maestri 1996** 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.
- Smith 2013** Smith W, Diaz GA, Lichter-Konecki U et al. Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *J Pediatr*. 2013;162(6):1228-34, 1234.e1.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMF 2018** Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Revision UCD Guideline – AWMF-Leitlinien-Registernummer 027/006. 05/2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006l_S3_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen_2018-06.pdf [dostęp: 24.03.2022 r.]
- AWMSG 2019** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation – 1819: Glycerol pheny butyrate (Ravicti®) 1.1 g/ml December 2019. <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-glycerol-phenylbutyrate-ravicti-2127/> [dostęp: 28.02.2022 r.]
- CADTH 2017** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee. Final Recommendation. Glycerol Phenylbutyrate (Ravicti — Horizon Therapeutics Canada). Notice of Final Recommendation – March 21, 2017. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0497_complete_Ravicti_Mar-23-17.pdf [dostęp: 28.02.2022 r.]
- Dobrzańska 2020** Dobrzańska A., Obrycki Ł., Socha P. *Choroby rzadkie. Standardy medyczne*. Warszawa; 2020.
- EIMD 2014** European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases. Urea cycle disorders: Quick reference guide. 2014. https://www.eimd.org/files/medias/files/recommendations/UCD%20guideline_Quick%20reference%20guide_201408.pdf [dostęp: 24.03.2022 r.]
- Haberle 2019** Häberle, Johannes et al. "Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision." *Journal of inherited metabolic disease* vol. 42,6 (2019): 1192-1230. doi:10.1002/jimd.12100. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jimd.12100> [dostęp: 24.03.2022 r.]

HAS 2018	Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Opinion Summary. RAVICTI (glycerol phenylbutyrate), digestive tract and metabolism medicinal product. May 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/ravicti_summary_ct16547.pdf [dostęp: 28.02.2022 r.]
HAS 2019	Haute Autorité de Santé. Commission De La Transparence. Avis 17 juillet 2019. phénylbutyrate de glycerol. RAVICTI 1,1 g/ml, liquide oral. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17725_RAVICTI_PIS_EI_Avis2_CT17725.pdf [dostęp: 28.02.2022 r.]
IQWIG 2018	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glycerolphenylbutyrat (Harnstoffzyklusstörungen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung 28.05.2018 https://www.iqwig.de/download/g18-04_glycerolphenylbutyrat_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v-v1-0.pdf [dostęp: 28.02.2022 r.]
IQWIG 2019	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glycerolphenylbutyrat (Harnstoffzyklusstörungen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung 11.04.2019. https://www.iqwig.de/download/g19-02_glycerolphenylbutyrat_nawg_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v-v1-0.pdf [dostęp: 28.02.2022 r.]
NCIMD 2020	National Centre for Inherited Metabolic Disorders. Nursing guidelines for management of children with urea cycle defects. Revision: 1. Approval Date: 11.03.2020. https://metabolic.ie/wp-content/uploads/2020/07/urea-cycle-defects.pdf [dostęp: 24.03.2022 r.]
NORD 2013	National Organization for Rare Disorders. NORD Physician Guide to the Urea Cycle Disorders (UCD) 2013. https://rarediseases.org/physician-guide/urea-cycle-disorders/ [dostęp: 24.03.2022 r.]
SMC 2018	Scottish Medicine Consortium. glycerol phenylbutyrate 1.1g/mL oral liquid (Ravicti®) SMC No 1342/18. Published 13 August 2018. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3649/glycerol-phenylbutyrate-ravicti-final-july-2018-for-website.pdf [dostęp: 28.02.2022 r.]
UCDC	Urea Cycle Disorders Consortium. Urea Cycle Treatment Guidelines. https://www1.rarediseasesnetwork.org/cms/ucdc/Healthcare-Professionals/Urea-Cycle-Treatment-Guidelines [dostęp: 24.03.2022 r.]
ZIN 2021	Zorginstituut Nederland. GVS-advies glycerolfenylbutyraat (Ravicti®) bij ureumcyclusstoornissen (UCD). https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/adviezen/2017/09/12/gvs-advies-glycerolfenylbutyraat-ravicti/GVS-rapport+marginale+toetsing+glycerolfenylbutyraat+%28Ravicti%C2%AE%29.pdf [dostęp: 28.02.2022 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Ammonaps	Charakterystyka Produktu Lekowego Ammonaps. Ostatnia aktualizacja: 11.11.2020 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ammonaps-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.03.2022 r.]
ChPL Ravicti	Charakterystyka Produktu Lekowego Ravicti. Ostatnia aktualizacja 21.01.2022 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ravicti-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.03.2022 r.]
EPAR 2015 / EPAR Ravicti	European Medicines Agency, Assessment Raport, Ravicti International non-proprietary name: glycerol pheny butyrate https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ravicti-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.03.2022 r.]
G-BA 2018	Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI), https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2338/2018-03-01_Modul3A_Glycerolphenylbutyrat.pdf [dostęp: 16.03.2022 r.]
GUS 2020	Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2020), Główny Urząd Statystyczny https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2020,6,29.html [dostęp: 16.03.2022 r.]
Hernandez 2014	Martín-Hernández E., Aldámiz-Echevarría L., Castejón-Ponce E. et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:187. Published 2014 Nov 30. Doi:10.1186/s13023-014-0187-4
INE 2019	Instituto Nacional de Estadística https://www.ine.es/dyns/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981 [dostęp: 16.03.2022 r.]
JGP z 2020	Narodowy Fundusz Zdrowia, dane za rok 2020, https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 16.03.2022 r.]
NFZ nr 119/2021/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 119/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192021dsoz.7381.html [dostęp: 16.03.2022 r.]
NFZ nr 129/2021/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292021dsoz.7390.html [dostęp: 16.03.2022 r.]
NFZ nr 162/2020/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl-tekst-ujednoczony.7412.html [dostęp: 16.03.2022 r.]

NFZ nr 55/2021/DSOZ	Obwieszczeniem Prezesa NFZ nr 55/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/obwieszczenie-prezesa-nfz,7402.html [dostęp: 16.03.2022 r.]
Oblacińska 2017	Oblacińska A, Jodkowska M, Sawiec P. ABC bilansów zdrowia dziecka. Podręcznik dla lekarzy. Medycyna Praktyczna, 2017.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.
OT.4211.34.2021	EAA Supplement we wskazaniu: Hiperamonemia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.34.2021. Data ukończenia: 16 listopada 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/149/RPT/149_OT.4211.34.2021%20EAA%20Supplement%20hiperamonemia%20BIP.pdf [dostęp: 29.03.2022 r.]

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. ██████████ Warszawa 2021.
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. ██████████ Warszawa 2021.
- Zał. 3. Analiza minimalizacji kosztów. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. ██████████ Warszawa 2021.
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. ██████████ Warszawa 2021.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. ██████████ Warszawa 2021.
- Zał. 6. Odpowiedź na pismo nr OT.4231.3.2022.MR.11. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego ██████████, Warszawa 2022.