

Rekomendacja nr 36/2022

z dnia 15 kwietnia 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Ravicti (fenylomaślan glicerolu)
w ramach programu lekowego: „Leczenie wspomagające zaburzeń
cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ravicti (fenylomaślan glicerolu) w programie lekowym „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu fenylomaślanu glicerolu (GPB) z fenylomaślanem sodu (NaPBA).

W randomizowanym badaniu typu cross-over HPN-100-006 wyniki wskazywały na równowagę fenylomaślanu glicerolu i fenylomaślanu sodu, m.in.: pod względem wartości AUC dla amoniaku w czasie 24 godzin [MD= -110,70 (-432,37; 210,97); p=0,50], maksymalnego stężenia NH₃ w ciągu 24 godz. [MD= -9,89 (-33,87; 14,09); p=0,42], odsetka wartości NH₃ powyżej górnej granicy normy (35,6% vs 36,2%) czy liczby przełomów hiperamonemicznych [OR= 0,33 (0,01; 8,41); p=0,50]. Przedstawiona informacja ma jednak ograniczoną użyteczność, ponieważ fenylomaślan sodu nie jest finansowany ze środków publicznych.

Ocenę kliniczną uzupełniają badania jednoramienne, w których zestawiono wyniki w schemacie „przed-po”.

Przedstawione wyniki w analizie klinicznej mają jednak ograniczoną użyteczność, z uwagi na fakt, że nie przedstawiono oceny klinicznej względem innych dostępnych komparatorów.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dotyczących poważnych zdarzeń niepożądanych czy zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy schematami leczenia w badaniach krótkoterminowych (HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012). Jednakże są to wyniki z obserwacji krótkoterminowych. Profil bezpieczeństwa uzupełnia opublikowany na stronie FDA w 2018 dokument, w którym wskazano jednak poważne działania niepożądane, w szczególności problemy z układem nerwowym. Ww. zastrzeżenia są szczególnie istotne w kontekście zawartej w ChPL informacji,

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

Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów, stosowanie fenylomaślanu glicerolu jest droższe niż fenylomaślanu sodu z perspektywy płatnika publicznego. Koszt terapii preparatem Ravicti oszacowano na [REDAKTOWANE]. Z perspektywy NFZ dodatkowy roczny koszt wynosi [REDAKTOWANE] na pacjenta, a z perspektywy wspólnej roczny koszt zmniejsza się [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE] Założenie o równoważności terapii stanowi argument za zrównaniem także kosztów terapii.

[REDAKTOWANE]

W ocenie ostatecznego wpływu na budżet płatnika należy mieć na uwadze niepewności dotyczące przedstawionych oszacowań, związane, m. in.: wielkością populacji docelowej czy założeniem o stałej wielkości populacji w rozpatrywanym horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet (BIA). Należy również pamiętać, iż parametry masy i powierzchni ciała pacjentów wpływają na oszacowania zużycia leku, obniżając ich dokładność.

Wytyczne kliniczne dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego zalecają stosowanie wymiataczy amoniaku, wśród których wymieniają benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, fenylomaślan glicerolu i fenylooctan sodu. Jednocześnie leczenie podstawowe polega na przestrzeganiu przez pacjentów diety niskobiałkowej z uzupełnieniem brakujących aminokwasów.

Zebrane w procesie oceny informacje dotyczące efektów stosowania ocenianego leku uznano za niewystarczające, by uzasadnić klinicznie i kosztowo finansowanie produktu leczniczego Ravicti w analizowanym wskazaniu.

Mając na uwadze powyższe, istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji sugeruje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Ravicti, [REDAKTOWANE].

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ravicti, Glyceroli phenylbutyras, Płyn doustny, 1,1 g/ml, 1, butelka 25 ml + 1 nasadka, kod EAN: 07350110580354; proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]

w programie lekowym „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. [REDAKTOWANE]

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 są związane z deficytem enzymów lub 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 niezbędne do syntezy mocznika z amoniaku, a tym samym pozwalają na prawidłowe usuwanie nadmiaru azotu z organizmu. W przypadku braku lub niewystarczającej ilości wyżej wymienionych enzymów lub transporterów, dochodzi do nagromadzenia się amoniaku we krwi i mózgu, co prowadzi do hiperamonemii.

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 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.

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

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego zalecane jest stosowanie wymiataczy amoniaku (benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, fenylomaślan glicerolu, fenylloctan sodu), a także suplementacja L-argininą, L-cytruliną i karbamylloglutaminianem.

Ekspert kliniczny jako technologie opcjonalne wymienił: dietę z ograniczeniem białka naturalnego, leki odtruwające, tj. wiążące amoniak, suplementacje aminokwasów egzogennych, zewnątrzustrojową detoksykację, przeszczep wątroby i przeszczep hepatocytów.

Jako komparator Wnioskodawca przyjął fenylomaślan sodu. Wskazanie fenylomaślanu sodu pokrywa się ze wskazaniem omawianej interwencji w 3 z 6 schorzeń (niedobór syntetazy karbamoilofosforanowej (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ARG)). Wskazanie rejestracyjne leku Ammonaps nie obejmuje niedoborów liazy argininobursztynianowej (ASL), arginazy I (ARG) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia [HHH]).

Należy mieć na uwadze, że benzoesan sodu jest zarejestrowany w Polsce jako surowiec farmaceutyczny i dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Leki recepturowe przygotowywane z surowców farmaceutycznych są wydawane z odpłatnością ryczałtową zgodnie z art. 6 ust. 5 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Benzoesan sodu został wskazany przez eksperta jako aktualnie dostępna opcja leczenia.

Wybór komparatora przez Wnioskodawcę uznano za zasadny, jednak niewystarczający do przedstawienia właściwego spektrum terapii, które mogą być zastąpione, w szczególności zastrzeżenie dotyczy zastosowania benzoesanu sodu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Fenylomaślan glicerolu jest produktem leczniczym wiążącym azot. Jest to trójgliceryd zawierający 3 cząsteczki kwasu 4-fenylomasłowego związane ze szkieletem glicerolu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ravictii jest zarejestrowany do stosowania 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. arininosuccinate lyase, ASL),
- arginazy I (ARG),
- translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemiahomocytrulinemia [HHH]),

których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.

Ravicti należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).

Wnioskowane wskazanie jest zbliżone do wskazania rejestracyjnego. [REDACTED]

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Populację docelową analizy stanowią 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 jedynie poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.

W przeglądzie systematycznym odnaleziono badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo fenylomaślanu glicerolu (GPB), m. in. w porównaniu z fenylomaślanem sodu (NaPBA).

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie na podstawie danych z badań klinicznych:

- HPN-100-006 (GPB vs NaPBA) - randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy typu cross-over u pacjentów w wieku $18 \leq$ z deficytem enzymów cyklu mocznikowego (CPS, OTC, ASS). Liczba pacjentów: 46 pacjentów (22 pacjentów rozpoczęło terapię od NaPBA + GPB placebo; a 24 pacjentów rozpoczęło terapię od GPB + NaPBA placebo). Okres obserwacji: 28 dni (zmiana podawanego leku nastąpiła po 14 dniach)
- HPN-100-003 (GPB vs NaPBA) – otwarte badanie II fazy typu switch-over u pacjentów w wieku ≥ 18 lat ze zdiagnozowanym deficytem enzymu cyklu mocznikowego. Liczba pacjentów: 13 pacjentów. Okres obserwacji: 10 tygodni
- HPN-100-005 (GPB vs NaPBA) – otwarte badanie II fazy typu switch-over u pacjentów w wieku 6-17 lat ze zdiagnozowanym zaburzeniem cyklu mocznikowego. Liczba pacjentów: 11 pacjentów. Okres obserwacji: 2 tygodnie
- HPN-100-012 (GPB vs NaPBA) – otwarte badanie typu switch-over u pacjentów od 29 dnia do 6 roku życia z zaburzeniem cyklu mocznikowego, z wyjątkiem niedoboru syntetazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS). Liczba pacjentów: 15 pacjentów. Okres obserwacji: 10 dni

oraz badań jednoramiennych:

- HPN-100-005 SE - Liczba pacjentów: 17 dzieci (pacjenci z 005 + nowi pacjenci)
- HPN-100-007 - Liczba pacjentów: 51 dorosłych i 9 dzieci (pacjenci z 006 + nowi pacjenci)
- HPN-100-009 - Liczba pacjentów: 26 dzieci w wieku < 2 lat
- HPN-100-012 SE - Liczba pacjentów: 23 dzieci (pacjenci z 012 + nowi pacjenci)
- HPN-100-011 - Liczba pacjentów: 43 dorosłych i 45 dzieci (pacjenci z badań 007, 005 SE i 012 SE).

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono za pomocą skali Cochrane Collaboration, a ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na niskie, z wyjątkiem domeny „zaślepienie oceny efektów”, gdzie zostało określone jako nieznanne.

W przypadku badań otwartych bez randomizacji typu switch-over Wnioskodawca nie dokonał oceny ich jakości ze względu na brak zidentyfikowanej właściwej do tego celu skali. Wskazał, 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 ukończyło badania ze względu na naruszenie protokołu lub wycofanie zgody (łącznie 3 pacjentów)”.

Ocenę jakości włączonych badań jednoramiennych przeprowadzono przy pomocy skali NICE:

- HPN 100 005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE - 7/8 punktów;
- HPN-100-011 - 8/8 punktów.

Opracowanie wtórne CADTH 2017 (zawierające badanie HPN-100-006) oceniono jako przegląd umiarkowanej jakości wg skali AMSTAR II.

Skuteczność

Badania krótkoterminowe (badania HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012)

Odnotowano brak występowania istotnie statystycznych różnic między ocenianymi interwencjami (fenylomaślan glicerolu (GPB) vs fenylomaślan sodu (NaPBA), m. in. pod względem:

- wartości AUC dla amoniaku w czasie 24 godzin od otrzymania pierwszej dawki leku w ostatnim dniu leczenia daną interwencją;
- maksymalnego stężenia NH₃ w ciągu 24 godz.;
- odsetka wartości NH₃ powyżej górnej granicy normy (stężenie NH₃ powyżej 35 μmol/L);
- liczby przełomów hiperamonemicznych (definiowanych jako co najmniej jednokrotnie zarejestrowane stężenie amoniaku ≥100 μmol/L).

Różnice istotne statystycznie na korzyść GPB w porównaniu z NaPBA wykazano w ocenie preferencji pacjentów odnośnie do leczenia zaburzeń cyklu moczniowego po 2 tygodniach obserwacji w badaniach 003 i 005 (wartości RD (95% CI) wyniosły odpowiednio 0,80 (0,54; 1,06) i 1,00 (0,84; 1,16)).

Badania długoterminowe do 2 lat (badania HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE)

Analizowane badania są jednoramienne, a więc wszyscy pacjenci przyjmowali fenylomaślan glicerolu.

Wyniki badania HPN-100-007 wskazały na brak różnicy istotnej statystycznie w zakresie stężenia amoniaku we krwi między początkiem badania a 12. miesiącem obserwacji.

W badaniu HPN-100-009 zaobserwowano zmniejszenie stężenia amoniaku w czasie 3 dni od rozpoczęcia terapii GPB, jednak nie był to wynik istotny statystycznie.

Na podstawie badań HPN-100-007, HPN-100-012 SE, HPN-100-009 (populacja dzieci w wieku <2 miesięcy) odsetek pacjentów z przełomami hiperamonemicznymi, zarejestrowanymi w trakcie 12. (007, 012 SE) lub 24. miesięcy (009) trwania badań, wyniósł odpowiednio 20,0%, 52,2% i 43,8%.

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

Żaden z pacjentów z badania 009 (dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat oraz dzieci w wieku <2 mies.) nie wykazał objawów wskazujących na hiperamonemię oraz nie przekroczył poziomu amoniaku powyżej 100 μmol/L w ciągu 4 dni od rozpoczęcia badania.

U pacjentów z badania 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 (średnia zmiana o 4 punkty; 15 z 17 pacjentów; SD=10,7).

Badania długoterminowe powyżej 5 lat (badanie HPN-100-011)

Stężenie amoniaku w czasie 66-miesięcznego leczenia fenylomaślanem glicerolu w grupie dorosłych oraz dzieci mieściło się w granicach normy (do 35 μmol/L).

W 66-miesięcznym okresie obserwacji odnotowano łącznie 44 przełomy hiperamonemiczne wśród 88 pacjentów. Wskaźnik przełomów hiperamonemicznych w ujęciu rocznym był niższy podczas leczenia GPB w porównaniu z odsetkiem zarejestrowanym przed włączeniem pacjentów do badania. Do najczęściej zgłaszanych czynników ryzyka wywołujących przełom hiperamonemiczny należały: choroba współistniejąca (22,7%), zakażenie (13,6%) oraz niestosowanie się do zaleceń lekarza (13,6%).

Zmiany w zakresie neuropsychologii monitorowano przy pomocy:

- 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*).

Poprawę istotną statystycznie zaobserwowano:

- w zakresie funkcji poznawczych wg skali BRIEF pomiędzy początkiem leczenia a 12. miesiącem badania.

Poprawa utrzymywała się po 24 miesiącach leczenia.

- pod względem zdolności uczenia się i zapamiętywania materiału werbalnego z Listy A powtórnego bezpośrednio po prezentacji, następnie po krótkim odroczeniu, po długim odroczeniu oraz na koniec rozpoznania na liście zapamiętanych słów wg testu CVLT-II przeprowadzonego od punktu początkowego do 24. miesiąca.

Wyniki WASI i CBCL nie zmieniły się w czasie badania.

Bezpieczeństwo

Badania krótkoterminowe (badania HPN-100-006, HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-012)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia dla zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych i zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz dla większości poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

W grupie pacjentów leczonych GPB w porównaniu do grupy NaPBA istotnie statystycznie:

- częściej występowały wzdęcia (badanie HPN-100-006; 13,6% vs 2,2% pacjentów,
- rzadziej występowały:
 - nieprzyjemny zapach skóry (badanie HPN-100-012; 0% vs 40% pacjentów)
 - zawroty głowy (badanie HPN-100-006; 0% vs 8,9% pacjentów)
 - nietolerancja białka (badanie HPN-100-012; 0% vs 26,7% pacjentów).

Badania długoterminowe do 2 lat (badania HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE)

Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u ok. 80% - 100% pacjentów z badań 007,009 i 012 SE (w tym u 100% dzieci w wieku < 2 mies. z badania 009).

Poważne zdarzenia niepożądane najczęściej wystąpiły u dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat z badania 009 (6 z 10 uczestników).

W każdym z badań jeden pacjent musiał zakończyć leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badania długoterminowe powyżej 5 lat (badanie HPN-100-011)

Po 66 miesiącach obserwacji:

- co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 75,6% dzieci i 93% dorosłych;
- poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 26,7% dzieci i 44,2% dorosłych;

- 1 dziecko i 2. dorosłych zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza zbiorcza EMA

Została ona przeprowadzona w dokumencie EPAR 2015 na podstawie krótkoterminowych badań kontrolowanych (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-006, HPN 100 012).

Wskazano na klinicznie istotną i statystycznie solidną różnicę (ang. *statistically robust difference*) na korzyść fenylomaślanu glicerolu w porównaniu z fenylomaślanem sodu w kontrolowaniu poziomu amoniaku we krwi mierzoną za pomocą AUC_{0-24} oraz istotną statystycznie korzyść w zakresie: kontroli maksymalnych poziomów amoniaku we krwi, średniego dziennego poziomu amoniaku oraz poziomu glutaminy we krwi.

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 5%) podczas leczenia fenylomaślanem glicerolu były: biegunka, wzdęcia i bóle głowy, zmniejszenie apetytu, wymioty, zmęczenie, nudności i zaburzenia zapachu skóry.

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

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz 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 Ravicti. Wskazano w nim poważne działania niepożądane, w szczególności problemy z układem nerwowym.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Wnioskodawca w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej nie uwzględnił możliwości pozyskania danych na temat skuteczności praktycznej fenylomaślanu glicerolu. Analiza nie zawiera więc badań skuteczności praktycznej oraz badań typu *real-world* dla fenylomaślanu glicerolu stosowanego w analizowanej populacji, dlatego też nie jest możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.
- Odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne (HPN-100-006). Pozostałe dowody naukowe charakteryzują się niższą jakością. W nierandomizowanych badaniach HPN-100-003, HPN-100-005 i HPN-100-012 w grupach na przemian przyjmowano fenylomaślan glicerolu i fenylomaślan sodu. Badania HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-009, HPN-100-012 SE i HPN-100-011 są jednoramienne, tym samym stanowią dowody naukowe o niższym poziomie wiarygodności.
- 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.
- Brak jest wyników dla stosowania preparatu Ravicti u pacjentów wcześniej nieleczonych oraz u pacjentów zmieniających terapię z wstrzyknięciem benzoesu sodu na fenylomaślan glicerolu.

Badania kliniczne obejmowały pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego dobrze kontrolowanych przy stałej dawce fenylomaślanu sodu. Jedynie w badaniu HPN-100-009 2 z 16 pacjentów (13%) nie było wcześniej leczonych.

- Kontrola poziomu amoniaku we krwi jest zastępczym punktem końcowym. EMA w EPAR 2015 zwraca jednak uwagę, że kontrola amoniaku we krwi jest głównym celem postępowania klinicznego u pacjentów z UCD, który koreluje z wynikami klinicznymi.
- Badania charakteryzują się krótkimi okresami obserwacji.
- Liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka, a badania dotyczą chorób rzadkich.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).

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

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania terapii fenylomaślanem glicerolu (GPB) w wspomagającym leczeniu chorych z zaburzeniami cyklu mocznikowego w programie lekowym.

W ocenie opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis*, CMA) 12-miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej.

W analizie uwzględniono koszty leków oraz monitorowania i diagnostyki (kwalifikacji do programu lekowego, hospitalizacji związanej z rozpoczęciem terapii i koniecznością dostosowania dawki (pomiar amoniaku po każdym posiłku, tj. zażyciu leku), koszt diagnostyki, koszt porad ambulatoryjnych).

Stosowanie fenylomaślanu glicerolu (GPB) porównano z fenylomaślanem sodu (NaPBA, produkt leczniczy Ammonaps), który nie jest refundowany w Polsce.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, stosowanie GPB w miejsce NaPBA w populacji pacjentów jest droższe z perspektywy płatnika publicznego. Roczny koszt leczenia lekiem Ravicti we wnioskowanym programie lekowym wyniesie [REDACTED]

[REDACTED] (cena brutto: 3 800,00 zł za opakowanie Ammonaps zawierające 250 tabletek po 500 mg).

Obliczono wartość parametrów CUR dla porównanych terapii z przyjęciem wartości użyteczności równej 0,55. CUR dla Ravictii z perspektywy wspólnej wyniósł [REDACTED] a dla Ammonaps 9 696,29 zł/QALY.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. W scenariuszu, w którym oszacowano zużycie leków na podstawie charakterystyki populacji z badania Hernandez 2014, zarówno z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej terapia lekiem Ravicti (GPB) jest droższa.

Wnioskodawca odstąpił od oszacowania progowej ceny leku z perspektywy NFZ wskazując, że oszacowanie to nie jest odpowiednie do porównania obu leków.

Cena progowa wnioskowanej technologii z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wynosi [REDACTED]. Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto leku Ravicti, przy której całkowite koszty leczenia będą takie same jak koszty całkowite leczenia technologią opcjonalną, tj. lekiem Ammonaps.

Obliczenia własne Agencji

Zostały one przeprowadzone w następujących wariantach:

- przyjęcie ceny brutto leku Ammonaps zgodnie z ceną przedstawioną na stronie internetowej Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia - 3 687,13 zł za opakowanie zawierające 250 tabletek po 500 mg),
- przyjęcie zużycia leków na podstawie charakterystyki populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego z badania Hernandez 2014 (masa ciała, wzrost oraz odsetek pacjentów dorosłych) wraz z uwzględnieniem poprawek do wzoru Haycock'a, co do którego zidentyfikowano błąd,
- 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).

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). Wtedy z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) terapia lekiem Ravicti (GPB) jest [REDACTED] na jednego pacjenta niż terapia lekiem Ammonaps (NaPBA).

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej to:

- Przyjęty komparator uznano za zasadny, jednak wskazania rejestracyjne leku Ammonaps są węższe niż leku Ravicti i obejmują 3 z 6 zaburzeń (niedobór syntetazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej). Dodatkowo lek Ammonaps jest wskazany u wszystkich pacjentów z chorobą ujawniającą się w okresie noworodkowym, a pacjentów, u których choroba ujawniła się w okresie późniejszym – w przypadku stwierdzenia encefalopatii hiperamonemicznej w przeprowadzonym wywiadzie. Wskazanie rejestracyjne dla leku Ravicti nie ma tego warunku.

- Brak danych dotyczących charakterystyki polskiej populacji chorych z zaburzeniami cyklu moczniowego. Wnioskodawca w analizie wrażliwości wykorzystał dane z badania Hernandez 2014. Badanie to dotyczy populacji hiszpańskiej, która różni się od polskiej pod względem masy ciała czy wzrostu.
- Istnieją argumenty przemawiające za zasadnością przeprowadzenia analizy ekonomicznej techniką kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Kanadyjska analiza ekonomiczna CADTH 2017 dla leku Ravicti została przeprowadzona techniką kosztów-użyteczności. Ponadto EMA w EPAR 2015 przedstawiono analizę porównawczą GPB i NaPBA ze względu na podobieństwa w projektach krótkoterminowych badań kontrolowanych (HPN-100-003, HPN-100-005, HPN-100-006, HPN 100 012). Wyniki analizy zbiorczej wykazały istotnie statystycznie większą skuteczność GPB nad NaPBA w zakresie: kontroli maksymalnego poziomu amoniaku we krwi, średniego dziennego poziomu amoniaku oraz poziomu glutaminy we krwi. Jednocześnie 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.”.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem refundowanego komparatora, w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanych leków przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz

z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów (perspektywa wspólna) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na 49 (34-63) pacjentów w I, jak i II roku analizy.

Objęcie refundacją produktu Ravicti we wnioskowanym programie lekowym, spowoduje wydatków płatnika publicznego w pierwszym roku analizy oraz w roku kolejnym. Kwota refundacji produktu leczniczego Ravicti wynosi odpowiednio

Koszt inkrementalny z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wyniósłby w pierwszym roku i w drugim roku.

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

W scenariuszu maksymalnym dodatkowe wydatki wyniosły:

- w perspektywie NFZ:
- w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent):

Obliczenia własne Agencji

Nie odnotowano zmiany wnioskowania względem obliczeń przedstawionych przez Wnioskodawcę. Finansowanie produktu leczniczego Ravicti (GPB) będzie się wiązało z zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

W przypadku zmniejszenia odsetka osób wcześniej nieleczonych NaPBA z 95% do 42% zaobserwowano większe wydatki dodatkowe z perspektywy płatnika publicznego oraz mniejsze wydatki dodatkowe z perspektywy wspólnej względem analiz Wnioskodawcy.

Ograniczenia

Do ograniczeń analizy można zaliczyć w szczególności niepewność oszacowania populacji docelowej. Wnioskodawca wykorzystał dane z badania Hernandez 2014. W Hiszpanii istnieje sieć ośrodków leczenia pacjentów z UCD, a dane są raportowane do rejestru European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Disease (EIMD). Jak wskazał również Konsultant Krajowy, obecna liczba chorych w Polsce i liczba nowych zachorowań w ciągu roku jest nieznana z powodu braku rejestru krajowego.

Ponadto:

- Nieznana jest charakterystyka polskiej populacji chorych z UCD. Wnioskodawca oszacował więc zużycie leków na podstawie zapisów ChPL oraz siatek centylowych dla populacji polskiej.
- Analiza podstawowa nie uwzględnia w kolejnych latach refundacji.

W związku z powyższym wyniki oszacowań obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Uzgodniony program lekowy nie zawiera zastrzeżenia niedoboru enzymu arginazy, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi jedynie do arginazy I. Kryteria dopuszczają możliwość leczenia

pacjentów z niedoborem enzymu arginazy bez wskazania jej typu. Należy rozważyć doprecyzowanie tego wskazania zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W analizie racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane wydatki płatnika związane z refundacją leku Ravicti w uzgodnionym programie lekowym.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na wprowadzeniu tańszych odpowiedników dla paliwizumabu stosowanego w programie lekowym, 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 wyniku zastosowania przedstawionego rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Dobrzańska 2020
- National Centre for Inherited Metabolic Disorders - NCIMD 2020
- Haberle 2019
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF 2018
- European registry and network for Intoxication type Metabolic Disease - EIMD 2014
- National Organization for Rare Disorders - NORD 2013
- Urea Cycle Disorders Consortium - UCDC

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi jako przewlekłą terapię farmakologiczną pacjentów z UCD zaleca się stosowanie tzw. wymiataczy azotu. We wszystkich dokumentach, w których wskazano substancje stosowane jako wymiatacze azotu, jako opcje terapeutyczne wymieniono benzoesan sodu oraz fenylomaślan sodu.

W wytycznych AWMF 2018, Haberle 2019 i NCIMD 2020 wskazano na możliwość zastosowania fenylomaślanu glicerolu, a w AWMF 2018 i Haberle 2019 dodatkowo wskazano fenyllooctan sodu. W wytycznych NORD 2013 i UCDC ogólnie odniesiono się do stosowania wymiataczy azotu.

We 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 określono, że fenylomaślan sodu jest lekiem drugiego wyboru w leczeniu długotrwałym i należy go podawać pacjentom nieodpowiadającym na leczenie wyłącznie benzoesaniem sodu.


Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2019, Haute Autorité de Santé – HAS 2018 i HAS 2019, Scottish Medicines Consortium - SMC 2018, Zorginstituut Nederland – ZIN 2017) i jedną rekomendację pozytywną warunkową (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2017).

W rekomendacjach pozytywnych wskazuje się na zastosowanie leku w chorobie rzadko występującej oraz na fakt, 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 rekomendacji CADTH 2017 wskazano na konieczność spełnienia następujących warunków: koszt planu lekowego fenylomaślanu glicerolu nie może przekroczyć kosztu planu lekowego fenylomaślanu sodu oraz pacjenci muszą być leczeni przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z UCD.

W opracowaniach Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę, produkt leczniczy Ravicti (fenylomaślan glicerolu) 

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.01.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3297.2021.11.AJA) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku:

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

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 34/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Ravicti (gliceroli phenylbutyras) w ramach programu lekowego: „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)” .

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Ravicti (gliceroli phenylbutyras) w ramach programu lekowego: „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”.
2. Raport nr : OT.4231.3.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ravicti (fenylomaślan glicerolu) w ramach programu lekowego Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 31.03.2022 r.