

Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, 2021

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]: koncepcja analizy, gromadzenie i opracowywanie danych wejściowych do analizy, przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, budowa kalkulatora, analiza danych, dyskusja i wnioski

[REDACTED]: przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

[REDACTED]: koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Immedica Pharma. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

[REDACTED]
[REDACTED]

Immedica Pharma Polska Sp. z o.o.

Towarowa 28,

00-839 Warszawa

tel: +48 512 99 88 30

www.immedica.com

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wstęp.....	6
1.1 Cel analizy	6
1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	6
2 Metody	8
2.1 Strategia i technika analityczna	8
2.2 Perspektywa analizy	9
2.3 Horyzont analizy	9
2.4 Populacja	10
2.5 Efekty zdrowotne	12
2.6 Analizowane koszty	12
2.6.1 Koszty leków	13
2.6.2 Koszty leczenia w programie.....	13
2.6.3 Koszty leczenia poza PL	15
2.7 Dyskontowanie	17
2.8 Analiza wrażliwości	17
2.9 Analiza progowa	22
2.10 Podsumowanie tabelaryczne założeń	22
2.11 Walidacja	23
3 Wyniki	24
3.1 Analiza podstawowa	24
3.2 Analiza wrażliwości	25
4 Ograniczenia.....	28
5 Dyskusja	29
5.1 Metody.....	29
5.2 Wyniki	29
5.3 Wyniki innych analiz	29
6 Wnioski.....	31
7 Aneks numerowany	32
7.1 Program lekowy.....	32
7.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	34
7.3 Przegląd użyteczności	38
7.4 Siatki centylowe	43
7.5 Opis modelu	44
7.6 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	44
Spis rysunków.....	47

Spis tabel	48
Bibliografia	50

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARG	arginaza I (ang. <i>arginase</i>)
ASL	liaza argininobursztynianowa (ang. <i>argininosuccinate lyase</i>)
ASS	syntetaza argininobursztynianowa (ang. <i>arginosuccinic acid synthetase</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. <i>area under curve</i>)
AWMSG	walijska agencja HTA (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
CADTH	kanadyjska agencja HTA (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CPS I	syntetaza karbamoilofosforanowa I (ang. <i>carbamoyl phosphate synthetase</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
HAC	przełom hiperamonemiczny (ang. <i>hyperammonemic crise</i>)
HHH	translokaza ornitynowa (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NAGS	syntaza N-acetyloglutaminianowa (ang. <i>N-acetylglutamate synthase</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORNT1	translokaza ornitynowa
OTC	karbamoilotransferaza ornitynowa (ang. <i>ornithine transcarbamylase</i>)
PL	program lekowy
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SF-15	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Short form-15 general health survey</i>)
SMC	szkocka agencja HTA (ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TAUC	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu znormalizowane czasem (ang. <i>time-normalized Area Under the Curve</i>)
UCD	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorders</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel i zakres analizy

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

Metodyka

Ocena opłacalności stosowania fenylomaślanu glicerolu w porównaniu z fenylomaślanem sodu została wykonana techniką minimalizacji kosztów. Zastosowanie tej techniki było możliwe z uwagi na wyniki analizy klinicznej wskazujące na brak różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii.

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjenta).

Zużycie leków oszacowano na podstawie zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz siatek centylowych dla populacji Polski.

W analizie uwzględniono koszty leków, diagnostyki i monitorowania.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych, scenariuszową analizę wrażliwości oraz analizę progową.

Wyniki

Obecnie fenylomaślan sodu (Ammonaps) nie jest refundowany tym samym koszty leku ponosi pacjent. Stąd też właściwa do oceny opłacalności terapii jest analiza z perspektywy wspólnej. W niniejszym streszczeniu opisano wyniki z perspektywy wspólnej.

Terapia fenylomaślanem glicerolu (lek Ravicti®) wiąże się z mniejszym kosztem leku oraz diagnostyki i monitorowania względem leczenia fenylomaślanem sodu. Różnica w koszcie leku dla rocznej terapii to ██████ na korzyść leku Ravicti®. Koszt całkowity terapii lekiem Ravicti® jest mniejszy o ██████ zł w porównaniu z terapią lekiem Ammonaps.

Pięć z sześciu scenariuszy analizy wrażliwości wskazuje na opłacalność leku Ravicti® względem leku Ammonaps.

Wnioski

Terapia lekiem Ravicti® jest opłacalna względem terapii lekiem Ammonaps. Stosowanie leku Ravicti® wiąże się z mniejszymi kosztami. Koszt leku stanowi 98% całkowitych kosztów leczenia.

1 Wstęp

1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania fenylomaślanu glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w ramach programu lekowego. Analizę kosztów terapii preparatem Ravicti® przeprowadzono na tle kosztów terapii fenylomaślanem sodu.

Uzasadnienie wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego (APD 2021).

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

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-hiperornitynemii-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów
Interwencja	Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) stosowany zgodnie z ChPL
Komparator	Fenylomaślan sodu stosowany zgodnie z ChPL
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpośrednie koszty medyczne • Iloraz kosztu i efektu

1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wniosek refundacyjny dotyczy leku Ravicti® (fenylomaślanu glicerolu) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w ramach programu lekowego.

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 fenylomaślan glicerolu (brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 Ustawy refundacyjnej).

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny jak fenylomaślan glicerolu pomimo odmiennych mechanizmów działania leków (brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 Ustawy refundacyjnej).

Stąd też wnioskuje się o refundację leku Ravicti® w ramach nowej grupy limitowej.

Wnioskowane jest objęcie refundacją w ramach programu lekowego. W związku z tym lek kwalifikuje się do odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, 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 była wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna).

Dla wnioskowanego wskazania refundacyjnego nie zidentyfikowano technologii medycznych dotychczas refundowanych, w związku z czym nie zachodzą powyższe okoliczności.

W odnalezionym badaniu randomizowanym potwierdzono podobną skuteczność i bezpieczeństwo leku Ravicti® w porównaniu z komparatorem. W konsekwencji przyjmując technikę minimalizacji kosztów do porównania opłacalności terapii. Szczegółowe uzasadnienie wyboru techniki analitycznej znajduje się w rozdziale 2.1.

Wnioskowana cena leku Ravicti® została zamieszczona w rozdziale 2.6.1.

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Ze względu na istnienie dowodów pochodzących z analizy klinicznej (AK 2021), wskazujących na równoważność fenylomaślanu sodu w porównaniu z fenylomaślanem sodu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, w populacji z zaburzeniami cyklu mocznikowego, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Równoważność fenylomaślanu glicerolu i fenylomaślanu sodu wykazano we wszystkich poszczególnych badaniach, w których raportowano dany punkt końcowy (z wyjątkiem badań, w których niemożliwe było wyznaczenie *p-value*), w zakresie:

- 24-godzinnej kontroli stężenia amoniaku we krwi żyłnej pacjentów ostatniego dnia leczenia daną interwencją (4 badania; średnia wartość AUC w poszczególnych badaniach wynosiła od 603,8 do 865,9 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{L}$ dla fenylomaślanu glicerolu i od 814,6 do 1303,5 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{L}$ dla fenylomaślanu sodu);
- znormalizowanej czasem 24-godzinnej kontroli stężenia amoniaku we krwi żyłnej pacjentów ostatniego dnia leczenia daną interwencją (2 badania; średnia wartość TNAUC w poszczególnych badaniach wynosiła od 26,5 do 28,7 $\mu\text{mol}/\text{L}$ dla fenylomaślanu glicerolu i od 37,8 do 38,4 $\mu\text{mol}/\text{L}$ dla fenylomaślanu sodu);
- maksymalnej wartości amoniaku we krwi żyłnej pacjentów zarejestrowanej w ciągu 24 godzin ostatniego dnia leczenia daną interwencją (3 badania; średnia wartość maksymalnego stężenia w poszczególnych badaniach wynosiła od 39 do 60,9 $\mu\text{mol}/\text{L}$ dla fenylomaślanu glicerolu i od 53 do 79,1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ dla fenylomaślanu sodu);
- liczby przełomów hiperamonemicznych (2 badania; u jednego z pacjentów w trakcie leczenia fenylomaślanem sodu zanotowano jeden przełom hiperamonemiczny);
- stężenia glutaminy w osoczu (4 badania; średnia wartość stężenia w poszczególnych badaniach wynosiła od 630,3 do 761,2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ dla fenylomaślanu glicerolu i od 725,1 do 815,2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ dla fenylomaślanu sodu).

Odsetek próbek, w których poziom amoniaku przekraczał górną granicę normy, mieścił się w zakresie od 15,0 do 35,6% w grupie przyjmującej fenylomaślan glicerolu oraz od 18,4 do 39,6% w grupie fenylomaślanu sodu.

W publikacjach zbiorczych Longo 2017, Berry 2014, Diaz 2013 obejmujących włączone do głównej części analizy klinicznej badania krótko- i długoterminowe: wykazano istotną statystycznie i klinicznie różnicę na korzyść terapii fenylomaślanem glicerolu w porównaniu do fenylomaślanu sodu w zakresie 24-godzinnej kontroli poziomu amoniaku we krwi pacjentów ostatniego dnia leczenia daną interwencją. Podczas leczenia GPB odnotowano także znacząco mniej nieprawidłowych wartości amoniaku (powyżej 35 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 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 przekalkulowanie tej różnicy. Oszacowany zysk zdrowotny na podstawie różnic w zakresie 24-godzinnej kontroli poziomu amoniaku we krwi

więzały się z niepewnością. W związku z tym podjęto decyzję o wykonaniu analizy techniki 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.

Preferencje pacjentów odnośnie leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego spośród stosowanych uprzednio fenylomaślanu sodu oraz fenylomaślanu glicerolu oceniane były w ostatnim dniu dwóch badań (HPN-100-003 oraz HPN-100-005). Ponad 95% pacjentów uczestniczących w obu badaniach wolałoby przyjmować fenylomaślan glicerolu. Ocena preferencji pacjentów, bazująca na ich postrzeganiu choroby i leczenia, stanowi element PRO (ang. *Patient-reported outcome*). Raportowanie wyników skuteczności leczenia z perspektywy pacjenta staje się coraz powszechniejsze. Większa staje się świadomość, iż leczenie powinno być nie tylko skuteczne pod względem klinicznym, ale również akceptowalne i pożądane przez pacjentów.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że szansa na wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w większości badań nie różniła się istotnie między fenylomaślanem glicerolu a fenylomaślanem sodu. W jednym z badań wykazano większą szansę na wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego w grupie fenylomaślanu glicerolu w porównaniu z fenylomaślanem sodu, co wynikać może z faktu, iż zdarzenia niepożądane w grupie fenylomaślanu sodu odnotowywano tylko 1. dnia (wcześniej pacjenci przyjmowali fenylomaślan sodu przez co najmniej 5 dni), a zdarzenia w grupie fenylomaślanu glicerolu przez 10 dni trwania leczenia. Dane dla poważnych zdarzeń niepożądanych pozwoliły stwierdzić brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia takich zdarzeń w porównaniu fenylomaślanu glicerolu z fenylomaślanem sodu. Analiza zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych również nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy obiema terapiami.

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 r. analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (Wytyczne AOTMiT 2016).

Zleceniodawca ubiega się o refundację preparatu Ravicti® w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego w ramach programu lekowego, co nie będzie wiązało się z wydatkami pacjentów. Komparator w analizie jest lekiem nier refundowanym, tym samym jego koszt ponoszony jest przez pacjenta. Stąd też analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

2.3 Horyzont analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. „w przypadku gdy analiza ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównawczych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość

horyzontu czasowego, np. 1 rok”. Ze względu na charakter niniejszej analizy (analiza minimalizacji kosztów) oraz stałość kosztów terapii w ramach analizowanego programu lekowego, w niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

2.4 Populacja

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

Zgodnie z ChPL dawkowanie leku Ravicti® a także fenylomaślanu sodu jest zindywidualizowane w oparciu o powierzchnię ciała oraz zapotrzebowanie organizmu. Nie odnaleziono danych dla polskiej populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.

Z uwagi na rzadki charakter choroby trudno o objęcie badaniem reprezentatywnej grupy chorych. W odnalezionych analizach HTA sposób oszacowania zużycia leków opierał się na arbitralnych założeniach. Przedstawiono wyniki oszacowania dla pacjenta o średniej masie ciała 70 kg i powierzchni ciała 1,6 m² (AWMSG 2019, SMC 2018). Przedstawiono kilka wariantów analizy wrażliwości dotyczących zużycia leku poprzez zmianę założeń dotyczących masy i powierzchni ciała. W analizie CADTH 2016 opisano zakres zmienności kosztu leku bez szczegółowego opisu przyjętych założeń dotyczących zużycia leków.

Tab. 2. Założenia dotyczące zużycia leku w odnalezionych analizach ekonomicznych złożonych do agencji HTA.

Organizacja	Komparator	Metoda szacowania zużycia
AWMSG 2019 (Walia)	Ammonaps (fenylomaślan sodu)	Średnia masa ciała 70 kg, średnia powierzchnia ciała 1,6 m ² , dawka dla Ammonaps 9,9 g/m ² . Podział dawki dobowej Ammonaps na 3 dawki dzienne i zaokrąglenie dawki do 500 mg. Dawka leku Ravicti® zgodnie z przelicznikiem z ChPL, 1g Ammonaps = 0,86 ml Ravicti®. Zaokrąglenie dawki Ravicti® zgodnie z ChPL Przedstawiono analizę wrażliwości: m.in. dla populacji pediatrycznej (masa ciała 10 kg) oraz dla pacjenta o masie 60 kg i powierzchni ciała 1,48 m ² .
SMC 2018 (Szkocja)	Ammonaps (fenylomaślan sodu)	Założenia jak w AWMSG 2019, ponadto dodatkowe analizy wrażliwości, tj. dla pacjenta o masie 90 kg i powierzchni ciała 1,82 m ² oraz dziecka o masie ciała 30 kg i powierzchni ciała 1,05 m ² . Średnia dawka Ammonaps 11 lub 13 g/m ² w scenariuszu analizy wrażliwości. Tylko pacjenci nieleczeni wcześniej fenylomaślanem sodu
CADTH 2016 (Kanada)	Sama dieta lub Pheburane (fenylomaślan sodu)	Brak szczegółów dotyczących przyjętych założeń w analizie podstawowej

Wykluczono dane dotyczące zużycia z badań klinicznych z uwagi, że do badania kwalifikują się pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), ale w badaniu podczas kwalifikacji nie wymaga się by populacja badania odzwierciedlała populację chorych pod względem wieku, masy ciała czy wzrostu. Żadne badanie kliniczne włączone do analizy klinicznej nie obejmowało całej populacji chorych (AK 2021), np. jedno z badań dotyczyło dzieci poniżej

2. r.ż. Ponadto wszystkie badania krótkoterminowe uwzględniały populację pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu.

Charakterystyka populacji pacjentów z UCD z Hiszpanii wskazuje, że populacja ta odbiega od polskiej. Średni wzrost pacjentów powyżej 18. r.ż. wynosi tylko 161 cm. Podczas, gdy zgodnie z siatkami centylowymi dla Polski wzrost w 18. r.ż. dla mężczyzn to 179 cm natomiast dla kobiet 165 cm.

Biorąc pod uwagę powyższe dawkę leków oszacowano na podstawie zapisów ChPL leku Ravicti® i Ammonaps oraz siatek centylowych dla Polski. Szczegóły oszacowania opisano poniżej.

Do określenia zużycia leków wykorzystano dane o masie ciała oraz wzroście dla populacji polskiej z siatek centylowych (Oblacińska 2017). Powierzchnię ciała obliczono stosując równanie Haycocka. Przyjęto dawkowanie zgodne z opisanym w ChPL, tj.:

- dla leku Ravicti® 8,5 ml/m²/dobę dla dzieci o powierzchni ciała <1,3 m² oraz 7 ml/m²/dobę dla osób o powierzchni ciała >1,3 m²;
- dla leku Ammonaps średnia z przedziału 450-600 mg/kg m.c./dobę dla dzieci o masie ciała <20 kg oraz średnia z przedziału 9900-13000 mg/kg m.c./dobę dla osób o masie ciała >20 kg.

Oszacowanie wymagało przyjęcia założeń dotyczących struktury wiekowej populacji ze względu na brak danych dotyczących charakterystyki populacji chorych w Polsce. Założono, że:

- dorośli pacjenci stanowić będą 10% populacji;
- roczniki w grupie pediatrycznej są równoliczne;
- udział mężczyzn i kobiet w populacji jest taki sam.

ChPL Ravicti® różnicuje sposób dawkowania w zależności od wcześniejszego stosowania fenylomaślanu sodu. U pacjentów stosujących wcześniej fenylomaślan sodu dawka fenylomaślanu glicerolu stanowi 0,86 dawki dawki fenylomaślanu sodu. Założono, że odsetek pacjentów stosujących fenylomaślan sodu będzie wynosił 5% z uwagi na wysoką cenę leku dla pacjenta. Nie odnaleziono polskich danych, które pozwoliłyby na zmianę założeń.

Szczegóły oszacowania zamieszczono w pliku Ms Excel dołączonym do wniosku. Zczytane wartości z siatek centylowych zamieszczono w aneksie.

Z uwagi na konieczność przyjęcia arbitralnych założeń zużycie leku będzie parametrem różnicowanym w ramach analizy wrażliwości.

Zaplanowano następujące warianty analizy wrażliwości:

- w oparciu o dane dotyczące charakterystyki populacji za badaniem Hernandez 2014 (populacja hiszpańska);
- analiza tylko dla populacji pediatrycznej;
- analiza tylko dla dorosłych (>18. r.ż.);
- brak wcześniejszego leczenia fenylomaślanem sodu w populacji polskiej.

Odstąpiono od szacowania kosztów na podstawie DDD z uwagi na metodykę WHO dotyczącą wyznaczania DDD. Zgodnie z informacją dla leków z dawką zależną od masy ciała zużycie

leku szacuje się dla dorosłego o średniej masie ciała wynoszącej 70 kg (WHO 2020). Podczas gdy fenylomaślan sodu i fenylomaślan glicerolu są stosowane głównie w populacji pediatrycznej (Hernandez 2014).

Dane dotyczące masy ciała, wzrostu i oszacowanej powierzchni ciała w badaniu Hernandez 2014 zamieszczono w Tab. 3.

Tab. 3. Dane dotyczące charakterystyki populacji w badaniu Hernandez 2014 wykorzystane do oszacowania zużycia leków.

Grupa wiekowa [wiek]	0-1	1-6	6-12	12-18	>18
Odsetek w grupie	4%	21%	34%	17%	24%
Średnia masa ciała [kg]	8,25	13,70	28,00	54,10	60,00
Średni wzrost [cm]	67,50	95,00	124,00	160,00	161,00
Oszacowana powierzchnia ciała [m ²]*	0,54	0,79	1,21	1,81	1,89

* na podstawie równania Haycocka

2.5 Efekty zdrowotne

Wykonano przegląd systematyczny użyteczności zgodnie z wytycznymi AOTMiT w celu wyszukania użyteczności stanu zdrowia osób z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Szczegóły przeglądu zamieszczono w aneksie 7.3.

Użyteczność stanu zdrowia osób z zaburzeniami cyklu mocznikowego została określona w analizie użyteczności kosztów złożonej do kanadyjskiej agencji HTA. Wartość użyteczności dla pacjentów określono na 0,55 (CADTH 2016). Użyteczność została wyznaczona na podstawie wskazań klinicystów. Nie odnaleziono innych publikacji zawierających użyteczności dla populacji docelowej.

Efekty zdrowotne zostaną oszacowane w horyzoncie rocznym, tj. w horyzoncie niniejszej analizy ekonomicznej.

Biorąc pod uwagę użyteczność wynoszącą 0,55 efekty zdrowotne będą wynosiły 0,55 QALY w horyzoncie analizy. W niniejszej analizie przyjęto technikę minimalizacji kosztów. Wybór tej techniki zakłada taką samą skuteczność porównywanych technologii. Tym samym oszacowane efekty zdrowotne będą takie same dla obu leków.

2.6 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy będą szacowane koszty różnicujące porównywane technologie lekowe, tj.:

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

- o koszt diagnostyki
- o koszt porad ambulatoryjnych.

Nie analizowano kosztów leczenia wspomagającego. Uznano te koszty za nieróżnicujące ze względu na brak różnicy w skuteczności leczenia pomiędzy porównywanymi lekami (AK 2021) a także brak przesłanek o modyfikacji leczenia wspomagającego w zależności od stosowanej terapii.

Odstąpiono od szacowania kosztów zdarzeń niepożądanych z uwagi na brak różnicy w bezpieczeństwie stosowania porównywanych leków (AK 2021).

2.6.1 Koszty leków

Koszt leku Ravicti® oszacowano na podstawie ceny przekazanej przez wnioskodawcę (Tab. 4). Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Ravicti® w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego zgodnie z ustawą refundacyjną za odpłatnością bezpłatnie.

Tab. 4. Koszt leku Ravicti®.

Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]
1 butelka zawierająca 25 ml	■	■	■	■

Koszt fenylomaślanu sodu został określony na podstawie kosztu leku Ammonaps opublikowanego na stronie Ogólnopolskiego Systemu Zdrowia (OSOZ).

Tab. 5. Koszt leku Ammonaps (OSOZ).

Opakowanie	Cena brutto [zł]
250 tabletek po 500 mg	3 800,00

2.6.2 Koszty leczenia w programie

Pacjent będący w programie lekowym odbywa regularne porady ambulatoryjne związane z kontrolą stanu zdrowia oraz uzyskaniem recepty na kontynuację terapii.

Liczbę porad określono na podstawie zapisów PL oraz biorąc po uwagę wytyczne kliniczne Haberle 2019. W programie lekowym znajduje się zapis o konieczności monitorowania leczenia w zależności od potrzeb klinicznych, wieku i stabilności pacjenta, nie rzadziej niż raz w roku. Wytyczne Haberle 2019 wskazują, że porady u młodszych pacjentów lub u pacjentów z mniej stabilnym stanem powinny się odbywać co 3 miesiące natomiast u pacjentów ustabilizowanych porady mogą być rzadkie, tj. raz na rok. Na potrzeby analizy przyjęto, że porady odbywają się co pół roku. Koszt porady zamieszczono w Tab. 8.

Koszty monitorowania stanu zdrowia to również koszt diagnostyki w PL. W procesie ustalenia kosztu ryczałtu za diagnostykę wykorzystano dane o ryczałcie za diagnostykę dla obecnie funkcjonujących programów lekowych. Do analizy wybrano zbliżone programy lekowe, tj. dotyczące rzadkich wrodzonych chorób metabolicznych. Wybrane programy lekowe

posortowano zgodnie z rosnącym kosztem za diagnostykę (Tab. 6). Zbliżony profil badań laboratoryjnych miał program lekowy B.109, jednakże podczas monitorowania w PL nie są konieczne konsultacje - dietetyczna, neurologiczna i psychologiczna. Diagnostyka kolejnego programu lekowego jest wyceniona znacznie wyżej, jednak w ramach monitorowania przebiegu leczenia wykonuje się badania kosztochłonne (rezonans magnetyczny), przewidziano inne badania obrazowe, a także większą liczbę konsultacji lekarskich. Tym samym koszt diagnostyki w programie lekowym dla pacjentów z UCD powinien się znajdować pomiędzy kosztem dla programu lekowego B.109 i B.24. Koszt ryczałtu za diagnostykę w PL dla pacjentów z UCD oszacowano dodając koszt konsultacji dietetyka, neurologa i psychologa do kosztu ryczałtu za diagnostykę dla programu lekowego B.109. Koszt konsultacji lekarskich oszacowano zgodnie z opisem w rozdziale 2.6.3. Wynik oszacowania zamieszczono w Tab. 7.

Tab. 6. Dane dotyczące diagnostyki w istniejących programach lekowych dotyczących rzadkich wrodzonych chorób metabolicznych (Zarządzenie 162/2020/DGL).

Nazwa programu lekowego	Koszt ryczałtu za diagnostykę [zł]	Komentarz, decyzja
B.109. Leczenie uzupełniające l-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych (ICD-10 E71.1, E71.3, E72.3)	492,00	Badania z tej samej listy (W4) badań ambulatoryjnych, badania realizowane co pół roku jak dla PL dla pacjentów z UCD. Brak konsultacji z dietetykiem, neurologiem i psychologiem.
B.24. Leczenie choroby Hurler (ICD-10 E76.0)	1 297,92	Badania laboratoryjne oraz badania obrazowe (w tym rezonans magnetyczny)
B.23. Leczenie choroby Gauchera typu I oraz typu III (ICD-10 E75.2)	1 460,16	Wykluczenie z oszacowań
B.22. Leczenie choroby Pompego (ICD-10 E74.0)	1 973,92	Wykluczenie z oszacowań
B.25. Leczenie mukopolisacharydozy typu II (zespół Huntera) (ICD-10 E76.1)	2 487,68	Wykluczenie z oszacowań
B.104. Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.2)	2 493,00	Wykluczenie z oszacowań
B.21. Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E72.1)	3 352,96	Wykluczenie z oszacowań
B.96. Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)	4 083,00	Wykluczenie z oszacowań
B.76. Leczenie tyrozinemii typu I (HT-1) (ICD-10 E70.2)	4 542,72	Wykluczenie z oszacowań

Tab. 7. Oszacowanie kosztu ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym dla pacjentów z UCD.

Nazwa	Koszt [zł]
Ryczałt roczny za diagnostykę w programie lekowym B.109	492,00
Konsultacje psychologa (ocena stopnia rozwoju), neurologa, dietetyczne*	317,96
Suma	809,96

* założono, że monitorowanie odbywa się raz na pół roku (tj. 2 razy w roku); koszt konsultacji jak w Tab. 10.

W ramach kosztów programu lekowego uwzględniono jednorazowo koszt kwalifikacji do programu (Tab. 8). Świadczenie to jest możliwe do rozliczenia dla pozostałych programów lekowych dla wrodzonych rzadkich chorób metabolicznych.

Zgodnie z ChPL rozpoczęcie terapii fenylomaślanem wymaga ustabilizowania dawki i dłuższej, regularnej obserwacji poziomu amoniaku, co wiąże się z hospitalizacją. Czas hospitalizacji ustalono na podstawie statystyk jednorodnych grup pacjentów (JGP) z 2020 roku. Zgodnie z danymi dla grupy K28F wrodzone wady metaboliczne <66 r.ż. zarówno dominanta jak i mediana czasu hospitalizacji wskazuje na średni czas hospitalizacji pacjentów wynoszący 3 dni (JGP 2020). Koszt osobodnia hospitalizacji w ramach programu lekowego zamieszczono w Tab. 8.

Tab. 8. Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego (Zarządzenie 162/2020/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	338,00
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72
5.08.07.0000002	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80	540,80
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16

* 1 punkt = 1 zł

2.6.3 Koszty leczenia poza PL

Pacjenci stosujący leczenie fenylomaślanem sodu z uwagi na taki sam mechanizm działania leku jak lek Ravicti® wymagają takiego samego monitorowania stanu zdrowia. Tym samym koszt monitorowania określono na podstawie listy badań i konsultacji przewidzianych w PL.

Tab. 9. Koszt monitorowania raz na pół roku.

Nazwa	Przypisane świadczenie	Koszt [zł]
Badania laboratoryjne i konsultacje lekarskie raz na pół roku	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu, porada psychologiczna (5.00.04.0000002), W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (porada neurologa), W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (porada dietetyczna)*	330,98

* szczegóły oszacowania patrz Tab. 10.

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL § 2 ust. 1 pkt 17 koszt badań genetycznych jest wyłączony z kosztu ryczałtu za diagnostykę. Stąd też koszt badań genetycznych został pominięty, gdyż koszt tych badań jest taki sam w przypadku interwencji i komparatora (koszt nieróżnicujący porównywanych interwencji).

Tab. 10. Lista badań programu lekowego wraz z przypisanymi świadczeniami.

Badanie	Lista	Dopasowane świadczenie	Koszt [zł]
Badania przy kwalifikacji			
stężenie amoniaku we krwi	W1	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172,00
profil aminokwasowy w osoczu	W4 Badania dodatkowe - grupa 3		
profil kwasów organicznych metodą GC/MS w moczu	W4 Badania dodatkowe - grupa 3		
profil acylokarnityn metodą tandem MS w surowicy/suchej kropli krwi	W4 Badania dodatkowe - grupa 3		
przy podejrzeniu deficytu OTC - wydalanie kwasu orotowego w moczu (ilościowo)	W1		
przy podejrzeniu zespołu HHH - profil aminokwasowy w moczu	W4 Badania dodatkowe - grupa 3		
badania genetyczne	-	pominięto	-
konsultacja psychologa (ocena stopnia rozwoju)	-	porada psychologiczna (5.00.04.0000002)	70,98
konsultacja neurologa	-	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00
konsultacja dietetyczna (ocena ilości białka w diecie)	-	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00
SUMA			330,98
Badania wykonywane w ramach monitorowania			
stężenie amoniaku we krwi	W1	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172,00
stężenie glutaminy w osoczu	W4 Badania dodatkowe - grupa 3		
konsultacja psychologa (ocena stopnia rozwoju),	-	porada psychologiczna (5.00.04.0000002)	70,98
konsultacja neurologa	-	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00
konsultacja dietetyczna	-	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00
SUMA			330,98

Tab. 11. Koszt świadczenia na podstawie Zarządzenia nr 129/2021/DSOZ.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172	172,00
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00

* 1 punkt = 1 zł

Tab. 12. Świadczenia z zakresu świadczeń psychologicznych (Zarządzenie nr 119/2021/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.00.04.0000002	porada psychologiczna	8,40	70,98

* 1 punkt = 8,45 zł oszacowano na podstawie 6 kontraktów z losowo wybranych oddziałów NFZ (patrz Tab. 13)

Tab. 13. Koszt punktu w opiece psychiatrycznej i leczeniu uzależnień: świadczenia psychologiczne.

Oddział NFZ	Ośrodek	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Centrum Neuropsychiatrii "Neuromed" Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	9,00
Lubelski	Szpital Neuropsychiatryczny im. prof. M. Kaczyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	8,48
Łódzki	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	7,36
Podlaski	Specjalistyczny Psychiatryczny Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Suwałkach	8,31
Mazowiecki	Samodzielny Zespół Publicznych Zakładów Lecznictwa Otwartego Warszawa Ochota	9,00
Pomorski	Niepubliczny Specjalistyczny Psychiatryczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Son"	8,54
Średnia		8,45

Rozpoczęcie leczenia fenylomaślanem wymaga ustalenia dawki, które wiąże się z regularnym badaniem poziomu amoniaku po przyjętych w czasie posiłków dawkach. Takie monitorowanie odbywa się w ramach hospitalizacji. Stan zdrowia pacjenta z zaburzeniami cyklu mocznikowego może być monitorowany w ramach jednorodnej grupy pacjentów K28F (wrodzone wady metaboliczne <66 r.ż.). Zgodnie ze statystyką NFZ zarówno dominanta jak i mediana wskazują, że przeciętnie czas hospitalizacji wynosi 3 dni. W niniejszej analizie uwzględniono koszt 3-dniowej hospitalizacji w ramach JGP K28F (Tab. 14). Z uwagi, że koszt hospitalizacji ulega zmniejszeniu, gdy trwa ona mniej niż 3 dni w ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusz zakładający krótszą hospitalizację.

Tab. 14. Koszt hospitalizacji w ramach JGP pacjentów z zaburzeniami metabolizmu (Zarządzenie 55/2021/DSOZ).

Nazwa JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja planowa	Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa
K28F Wrodzone wady metaboliczne < 66 r.ż.	4 671	12	2 539

2.7 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu analizy nie dyskontowano ani kosztów, ani efektów zdrowotnych leczenia.

2.8 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości zaplanowano scenariusze dla wartości niepewnych, o dużym wpływie na wyniki analizy.

Oszacowanie zużycia leków wymagało wykonania arbitralnych założeń z uwagi na brak danych dla polskiej populacji chorych z zaburzeniami cyklu moczniowego. Wpływ zmiany założeń dotyczących zużycia leku przeanalizowano definiując kilka innych wariantów oszacowania zużycia leków.

W Tab. 15 zamieszczono listę scenariuszy analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

Ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. minimalizację kosztów odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tab. 15. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

Scenariusz	Zmieniany parametr	Wartość w scenariuszu podstawowym	Wartość w scenariuszu analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Oszacowanie zużycia na podstawie charakterystyki pacjentów z publikacji Hernandez 2014	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% (szczegółowy opis oszacowania w rozdziale 2.4).	Masa ciała, wzrost i udział dorosłych w populacji pacjentów z UCD na podstawie charakterystyki chorych zamieszczonych w publikacji Hernandez 2014 (patrz Tab. 3)	Zamiast polskich danych z siatek centylowych wykorzystano dane z badania Hernandez 2014. Badanie to zawiera charakterystykę populacji hiszpańskich pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Dane dla populacji hiszpańskiej mogą dobrze nie odzwierciedlać charakterystyki polskiej populacji. Ponadto dane w badaniu Hernandez 2014 są dostępne dla szerokich przedziałów wiekowych. Masa ciała oraz powierzchnia ciała zmienia się wraz z wiekiem, co może prowadzić do zmniejszenia dokładności różnic w dawkowaniu leków pomiędzy lekami.
Oszacowanie zużycia dla populacji dorosłych	Udział populacji dorosłych w populacji pacjentów z UCD	10%	100%	W scenariuszu podstawowym założono arbitralnie, że odsetek dorosłych będzie wynosił 10%. Sprawdzono w jakim stopniu różnice w zużyciu między dorosłymi a dziećmi wpływają na koszty leczenia.
Oszacowanie zużycia dla populacji dzieci	Udział populacji dorosłych w populacji pacjentów z UCD	10%	0%	
Oszacowanie zużycia przy założeniu, że nie ma pacjentów, którzy stosowaliby wcześniej fenylomaślan sodu	Udział pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu	5%	0%	W scenariuszu podstawowym założono, że odsetek pacjentów stosujących wcześniej fenylomaślan sodu wynosi 5%. Ze względu na wysoki koszt leczenia fenylomaślanem sodu dla pacjenta prawdopodobnie niewielu pacjentów korzysta z tej terapii. Sprawdzono jak zmiana tego założenia wpływa na koszty leczenia.
Skrócenie hospitalizacji związanej z	Czas trwania hospitalizacji	3 dni	2 dni	Czas hospitalizacji przyjęto na podstawie statystyk JGP dla grupy dedykowanej chorym z zaburzeniami

Scenariusz	Zmieniany parametr	Wartość w scenariuszu podstawowym	Wartość w scenariuszu analizy wrażliwości	Uzasadnienie
ustabilizowaniem dawki z 3 do 2 dni				metabolizmu. Zarówno mediana jak i dominanta wskazywały na hospitalizację trwającą 3 dni. Z uwagi na niższą wycenę hospitalizacji trwającej 2 dni sprawdzono czy zmiana tego założenia nie zmieni wniosków analizy.
Brak kosztów diagnostyki związanej z rozpoczęciem leczenia (pacjenci na stabilnej dawce leku)	Koszt hospitalizacji, koszt kwalifikacji do programu lekowego	Uwzględnione	Brak uwzględnienia	Hospitalizacja wynika z konieczności dopasowania dawki fenylomaślanu. Wielokrotnie w ciągu dnia, tj. po każdym posiłku (podaniu leku) kontroluje się poziom amoniaku i dostosowuje dawkę. Podobnie do hospitalizacji koszt kwalifikacji do programu lekowego występuje tylko na początku leczenia. Przedstawiony scenariusz odzwierciedla roczne koszty leczenia pacjentów na dopasowanej dawce.
Zaokrąglenie dawki dla pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu	Zaokrąglenie dawki fenylomaślanu glicerolu dla pacjentów leczonych wcześniej fenylomaślanem sodu	Bez zaokrąglenia	Z zaokrągleniem	Dawkę fenylomaślanu glicerolu dla pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu określono na podstawie przelicznika zamieszczonego w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) Ravicti®. Zgodnie z informacją z ChPL dawkę fenylomaślanu glicerolu równoważną dawce fenylomaślanu sodu szacuje się przy wykorzystaniu współczynnika 0,86. Zaokrąglenia, o których wspomina ChPL wynikają z płynnej formy leku i dokładności strzykawki. Odstąpiono od zaokrąglenia dawki leku w scenariuszu podstawowym tak by zachować równoważność dawek porównywanych technologii. Jest to szczególnie istotne w kontekście analizy minimalizacji

Scenariusz	Zmieniany parametr	Wartość w scenariuszu podstawowym	Wartość w scenariuszu analizie wrażliwości	Uzasadnienie
				<p>kosztów. Zaokrąglenia dawek spowodowałyby, że de facto dawka efektywna fenylomaślanu glicerolu byłaby większa niż fenylomaślanu sodu. Miałyby to jednokierunkowy wpływ na wyniki minimalizacji kosztów, gdyż większa dawka wiąże się z większym kosztem natomiast nie może zostać przełożona na większą skuteczność leku. Również walijska agencja wskazywała, że zaokrąglenie dawki oszacowanej na podstawie współczynnika 0,86 (dla pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu) będzie prowadzić do utraty równowagi dawek w minimalizacji kosztów.</p>

2.9 Analiza progowa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (Rozporządzenie MZ 2012) w ramach analizy ekonomicznej, w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, 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.

Tym samym cena progowa w niniejszej analizie oznacza cenę zbytu netto leku Ravicti® przy której koszty całkowite leczenia lekiem Ravicti® będą takie same jak koszty całkowite leczenia technologią opcjonalną, tj. lekiem Ammonaps.

Wyniki uzyskano korzystając z funkcji „szukaj wyniku” programu MS Excel.

2.10 Podsumowanie tabelaryczne założeń

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie parametry i założenia zastosowane w ramach analizy podstawowej.

Tab. 16. Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie.

Parametr	Wartość	Rozdział
Ogólne		
Perspektywa analizy	NFZ i wspólna	Rozdział 2.2
Horyzont czasowy	1 rok	Rozdział 2.3
Dyskontowanie	Brak z uwagi na przyjęty horyzont czasowy	Rozdział 2.7
Efekt kliniczny		
Skuteczność	Brak różnic między porównywanymi lekami. Na podstawie wyników analizy klinicznej (AK 2021)	Rozdział 2.1
Bezpieczeństwo		
Parametry dotyczące zużycia leku		
Masa ciała i wzrost	Siatki centylowe	Rozdział 2.4
Odsetek dorosłych	10%	
Udział poszczególnych roczników	Jednakowy	
Udział mężczyzn i kobiet	Jednakowy	
Dawkowanie leków	Według ChPL	
Liczba posiłków w ciągu dnia	4	
Odsetek leczonych wcześniej fenylomaślanem sodu	5%	
Koszty		
Koszt leku Ravicti® za opakowanie (limit)	■	Rozdział 2.6.1
Koszt leku Ammonaps za opakowanie	3 800,00	
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach PL	108,16	Rozdział 2.6.2
Koszt kwalifikacji do PL	338,00	
Koszt diagnostyki w ramach PL (ryczał roczny)	809,96	

Parametr	Wartość	Rozdział
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80	
Liczba dni hospitalizacji	3	
Koszt porad i badań lekarskich poza PL	330,98	Rozdział 2.6.3
Koszt hospitalizacji związanej z dostosowaniem dawki leku Ammonaps	4 671,00	
Częstotliwość porad ambulatoryjnych	2 razy w roku	Rozdział 2.6.2, Rozdział 2.6.3

2.11 Walidacja

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie wartości zerowych dla kosztów interwencji i komparatora. Sprawdzono wyniki przy zmianie parametrów na wartości graniczne, np. dla odsetka pacjentów dorosłych.

Walidacja konwergencji

Spośród 3 odnalezionych analiz ekonomicznych 2 najnowsze analizy (Szkocja, Walia) to minimalizacje kosztów, w których komparatorem dla leku Ravicti® był fenylomaślan sodu (szczegóły patrz rozdział 5.3). Metodyka niniejszej analizy ekonomicznej jest zbieżna z metodyką odnalezionych analiz ekonomicznych.

Walidacja zewnętrzna

Nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej z uwagi na brak innych danych dla fenylomaślanu glicerolu niż badania kliniczne włączone do analizy klinicznej.

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

Perspektywa NFZ

Analiza z perspektywy NFZ wskazuje na większe koszty leku ze względu na obecny brak refundacji leku Ammonaps. Koszty diagnostyki są mniejsze dla terapii lekiem Ravicti® o ok. 2,4 tys. złotych. Różnica w kosztach całkowitych wyniosła [REDACTED].

Tab. 17. Wyniki analizy scenariusz podstawowy: perspektywa NFZ.

Koszt	Ravicti®	Ammonaps	Różnica
Koszt leku [zł]	[REDACTED]	0,00	[REDACTED]
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia [zł]	2 970,46	5 332,96	-2 362,50
Koszty całkowite [zł]	[REDACTED]	5 332,96	[REDACTED]
QALY	0,55	0,55	0
CUR [zł/QALY]	[REDACTED]	9 696,29	-

Perspektywa wspólna

Terapia fenylomaślanem glicerolu (lek Ravicti®) wiąże się z mniejszym kosztem leku oraz diagnostyki i monitorowania względem leczenia fenylomaślanem sodu. Różnica w koszcie leku dla rocznej terapii to [REDACTED] na korzyść leku Ravicti®. Koszt całkowity terapii lekiem Ravicti® jest mniejszy o [REDACTED] w porównaniu z terapią lekiem Ammonaps.

Oszacowanie ceny progowej zamieszczono w Tab. 19.

Tab. 18. Wyniki analizy scenariusz podstawowy: perspektywa wspólna.

Koszt	Ravicti®	Ammonaps	Różnica
Koszt leku [zł]	[REDACTED]	149 112,00	[REDACTED]
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia [zł]	2 970,46	5 332,96	-2 362,50
Koszty całkowite [zł]	[REDACTED]	154 444,96	[REDACTED]
QALY	0,55	0,55	0
CUR [zł/QALY]	[REDACTED]	280 809,02	-

Tab. 19. Oszacowanie ceny progowej: scenariusz podstawowy.

Perspektywa	Cena zbytu netto [zł]
Wspólna	[REDACTED]
NFZ*	Z uwagi na brak refundacji komparatora odstąpiono od oszacowania ceny progowej dla perspektywy NFZ. Oszacowanie nie jest odpowiednie do porównania obu leków

* z uwagi na brak refundacji komparatora oszacowanie ceny progowej dla perspektywy NFZ nie jest odpowiednie do porównania obu leków

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wskazują, że zmiana założeń nie zmieniła wniosków z analizy dla większości wykonanych scenariuszy. Większy koszt z perspektywy wspólnej dla leku Ravicti® stwierdzono dla scenariusza wykonanego na podstawie charakterystyki populacji hiszpańskiej. Jednakże charakterystyka populacji hiszpańskiej odbiega od charakterystyki populacji polskiej. Zgodnie z siatkami centylowymi dla Polski wzrost osób w 18. r.ż. to 165 cm dla kobiet i 179 cm dla mężczyzn. Średni wzrost hiszpańskiej populacji chorych >18.r.ż. to 161 cm. Dane z badania Hernandez 2014 dotyczące masy i powierzchni ciała, które umożliwiły oszacowanie średniego zużycia dotyczyły grup wiekowych o szerokich przedziałach wiekowych. Takie zróżnicowanie parametrów masy i powierzchni ciała obniża dokładność oszacowania zużycia leku.

Zmiana założenia odnośnie udziału dorosłych w populacji nie zmieni wniosków analizy, podobnie założony udział pacjentów leczonych wcześniej fenylomaślanem sodu.

Pominięcie kosztów związanych z rozpoczęciem leczenia wskazuje, że terapia lekiem Ravicti® jest opłacalna z perspektywy wspólnej także u pacjentów po ustabilizowaniu dawki.

Wyniki analizy dla perspektywy NFZ zamieszczono w Tab. 21 natomiast z perspektywy wspólnej w Tab. 22.

Tab. 20. Oszacowanie ceny progowej: scenariusze analizy wrażliwości.

Perspektywa	Scenariusz	Cena zbytu netto [zł]
Wspólna	Zużycie leków na podstawie charakterystyki populacji z badania Hernandez 2014	■
	Zużycie leków dla populacji dorosłych	■
	Zużycie leków dla populacji dzieci	■
	Brak wcześniejszego leczenia fenylomaślanem sodu w populacji polskiej	■
	Skrócenie hospitalizacji związanej z ustabilizowaniem dawki z 3 do 2 dni	■
	Brak kosztów diagnostyki związanej z rozpoczęciem leczenia (pacjenci na stabilnej dawce leku)	■
	Zaokrąglenie dawki dla pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu	■
NFZ	-	Z uwagi na brak refundacji komparatora odstąpiono od oszacowania ceny progowej dla perspektywy NFZ. Oszacowanie nie jest odpowiednie do porównania obu leków

Tab. 21. Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa NFZ.

	Ravicti®		Ammonaps		Różnica		CUR [zł/QALY]	
	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ravicti®	Ammonaps®
Scenariusz podstawowy	████████	████████	0,00	5 332,96	████████	████████	████████	9 696,29
Scenariusze analizy wrażliwości								
Zużycie leków na podstawie charakterystyki populacji z badania Hernandez 2014	████████	████████	0,00	5 332,96	████████	████████	████████	9 696,29
Zużycie leków dla populacji dorosłych	████████	████████	0,00	5 332,96	████████	████████	████████	9 696,29
Zużycie leków dla populacji dzieci	████████	████████	0,00	5 332,96	████████	████████	████████	9 696,29
Brak wcześniejszego leczenia fenylomaślanem sodu w populacji polskiej	████████	████████	0,00	5 332,96	████████	████████	████████	9 696,29
Skrócenie hospitalizacji związanej z ustabilizowaniem dawki z 3 do 2 dni	████████	████████	0,00	3 200,96	████████	████████	████████	5 819,93
Brak kosztów diagnostyki związanej z rozpoczęciem leczenia (pacjenci na stabilnej dawce leku)	████████	████████	0,00	661,96	████████	████████	████████	1 203,56
Zaokrąglenie dawki dla pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu	████████	████████	0,00	5 332,96	████████	████████	████████	9 696,29

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

Tab. 22. Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna.

	Ravicti®		Ammonaps		Różnica		CUR [zł/QALY]*	
	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Ravicti®	Ammonaps
Scenariusz podstawowy	████████	████████	149 112,00	154 444,96	████████	████████	████████	280 809,02
Scenariusze analizy wrażliwości								
Zużycie leków na podstawie charakterystyki populacji z badania Hernandez 2014	████████	████████	164 160,00	169 492,96	████████	████████	████████	308 169,02
Zużycie leków dla populacji dorosłych	████████	████████	218 880,00	224 212,96	████████	████████	████████	407 659,93
Zużycie leków dla populacji dzieci	████████	████████	142 418,37	147 751,33	████████	████████	████████	268 638,79
Brak wcześniejszego leczenia fenylomaślanem sodu w populacji polskiej	████████	████████	149 112,00	154 444,96	████████	████████	████████	280 809,02
Skrócenie hospitalizacji związanej z ustabilizowaniem dawki z 3 do 2 dni	████████	████████	149 112,00	152 312,96	████████	████████	████████	276 932,65
Brak kosztów diagnostyki związanej z rozpoczęciem leczenia (pacjenci na stabilnej dawce leku)	████████	████████	149 112,00	149 773,96	████████	████████	████████	272 316,29
Zaokrąglenie dawki dla pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu	████████	████████	149 112,00	154 444,96	████████	████████	████████	280 809,02

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

4 Ograniczenia

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 Dyskusja

5.1 Metody

Oplacalność terapii lekiem Ravicti® porównano z lekiem Ammonaps (fenylomaślan sodu). Wyniki analizy klinicznej wskazują na równoważność obu terapii w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (AK 2021). Na tej podstawie podjęto decyzję o przyjęciu techniki minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz z perspektywy wspólnej, tj. płatnika i pacjenta. Obecnie fenylomaślan sodu nie jest refundowany, a tym samym koszt terapii ponoszony jest przez pacjenta. W związku z tym koszt leku Ammonaps określono na podstawie danych z apteki internetowej.

Koszty monitorowania i diagnostyki zostały określone na podstawie zapisów programu lekowego, biorąc pod uwagę zapisy ChPL oraz wytyczne Haberle 2019. Założono, że sposób monitorowania i diagnostyki nie różni się pomiędzy lekami z uwagi na ten sam mechanizm działania. Koszty ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym oszacowano biorąc pod uwagę wyceny diagnostyki dla innych programów lekowych dla rzadkich wrodzonych chorób metabolicznych.

5.2 Wyniki

Obecnie fenylomaślan sodu (Ammonaps) nie jest refundowany tym samym koszty leku ponosi pacjent. Stąd też właściwa do oceny oplacalności terapii jest analiza z perspektywy wspólnej. W niniejszym rozdziale opisano wyniki z perspektywy wspólnej.

Terapia fenylomaślanem glicerolu (lek Ravicti®) jest oplacalna względem leczenia fenylomaślanem sodu. Różnica w koszcie leku dla rocznej terapii to ██████████ na korzyść leku Ravicti®. Koszty leków stanowią ok. 98% kosztów całkowitych dla terapii lekiem Ravicti® i 97% kosztów całkowitych dla terapii lekiem Ammonaps.

Oszacowana przewaga Ravicti® w kosztach diagnostyki i monitorowania wynika z droższej hospitalizacji związanej z rozpoczęciem terapii (konieczność regularnych pomiarów amoniaku po każdym posiłku). Różnica dla kosztów całkowitych wyniosła ██████████ na korzyść leku Ravicti®. Wykluczenie kosztów związanych z rozpoczęciem terapii (w tym kosztów hospitalizacji) nie zmieniło wniosków z analizy, a różnica w kosztach całkowitych wyniosła ██████████. Zmiana udziału dorosłych w populacji nie zmienia wniosków analizy podobnie jak zmiana udziału osób leczonych wcześniej fenylomaślanem sodu i zmiana czasu hospitalizacji.

5.3 Wyniki innych analiz

W dwóch ostatnio opublikowanych analizach ekonomicznych podobnie jak w niniejszej analizie przyjęto technikę minimalizacji kosztów. Komparatorem w tych analizach również był fenylomaślan sodu.

Odnalezione analizy ekonomiczne to analizy złożone do agencji HTA. We wszystkich tych agencjach lek Ravicti® uzyskał pozytywną rekomendację. Warunkiem refundacji był koszt zapewniający oplacalność terapii względem fenylomaślanu sodu.

Przyjęte założenia co do zużycia leków opisano w rozdziale 2.4.

Tab. 23. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących leku Ravicti®.

Organizacja	Technika analityczna	Komparator	Uwzględnione koszty	Rekomendacja
AWMSG (Walia)	Minimalizacja kosztów, horyzont roczny	Ammonaps (fenylomaślan sodu)	Koszty leków	Pozytywna rekomendacja
SMC 2018 (Szkocja)	Minimalizacja kosztów, horyzont roczny	Ammonaps (fenylomaślan sodu)	Koszty leków	Pozytywna rekomendacja
CADTH 2016	Analiza użyteczności kosztów, horyzont dożywotni	Sama dieta lub Pheburane (fenylomaślan sodu)	Koszty leków, monitorowania, leczenia epizodów hiperamoniemii	Pozytywna rekomendacja warunkowana kosztem na poziomie fenylomaślanu sodu

6 Wnioski

Terapia lekiem Ravicti® jest opłacalna względem terapii lekiem Ammonaps. Stosowanie leku Ravicti® wiąże się z mniejszymi kosztami. Koszt leku stanowi 98% całkowitych kosztów leczenia.

7 Aneks numerowany

7.1 Program lekowy

PROGRAM LEKOWY – LECZENIE WSPOMAGAJĄCE ZABURZEŃ CYKLU MOCZNIKOWEGO (ICD-10: E72.2)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) zaburzenie cyklu mocznikowego potwierdzone badaniem enzymatycznym, biochemicznym lub genetycznym, obejmujące niedobór:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemii); <p>2) brak skutecznego leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego tylko poprzez ograniczenie spożycia białka i/lub suplementację aminokwasów.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną; 2) leczenie ostrej hiperamonemii. 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Fenylomaślan glicerolu należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) stężenie amoniaku we krwi; 2) profil aminokwasowy w osoczu; 3) profil kwasów organicznych metodą GC/MS w moczu; 4) profil acylokarnityn metodą tandem MS w surowicy/suchej kropli krwi; 5) przy podejrzeniu deficytu OTC - wydalanie kwasu orotowego w moczu (ilościowo), 6) przy podejrzeniu zespołu HHH - profil aminokwasowy w moczu, 7) badania genetyczne, 8) konsultacja psychologa (ocena stopnia rozwoju), 9) konsultacja neurologa, 10) konsultacja dietetyczna (ocena ilości białka w diecie). <p>2. Monitorowanie leczenia</p>

<p>3. Kryteria wyłączenia z dalszego udziału w programie</p> <p>Spełnienie któregokolwiek z poniższych warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przeszczep wątroby, w tym przeszczep wątrobowokomórkowy; 2) nadwrażliwość na fenyllooctany lub fenylomaślan; 3) ciąża lub karmienie piersią; 4) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację terapii. 		<p>Okresowe monitorowanie (w zależności od potrzeb klinicznych, wieku i stabilności pacjenta; nie rzadziej niż raz w roku):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie amoniaku we krwi, 2) stężenie glutaminy w osoczu (pożądana wartość < 800 umol/L; dopuszczalna wartość <1000 umol/L), 3) konsultacja psychologa (ocena stopnia rozwoju), 4) konsultacja neurologa, 5) konsultacja dietetyczna. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej świadczeniobiorcy danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu.
--	--	--

7.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania fenylomaślanu glicerolu we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 16.09.2021;
- Embase (embase.com): 16.09.2021;
- Cochrane Library: do 16.09.2021.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano analiz ekonomicznych poprzez stronę <https://www.york.ac.uk/crd/>.

Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia – <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications>.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 24, Tab. 25, Tab. 26). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim i angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 1).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne
<i>Populacja:</i>	pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej, których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów
<i>Rodzaj interwencji:</i>	fenylomaślan glicerolu
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Wyniki z włączonych publikacji (Tab. 28) opisano w rozdziale 5.3. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 27.

Tab. 24 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych fenylomaślanu glicerolu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 16.09.2021.

1	glycerol phenylbutyrate[Text Word]	52
2	Ravicti[Text Word]	4
3	HPN-100[Text Word]	6
4	HPN 100[Text Word]	6
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	53

Tab. 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych fenylomaślanu glicerolu, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 16.09.2021.

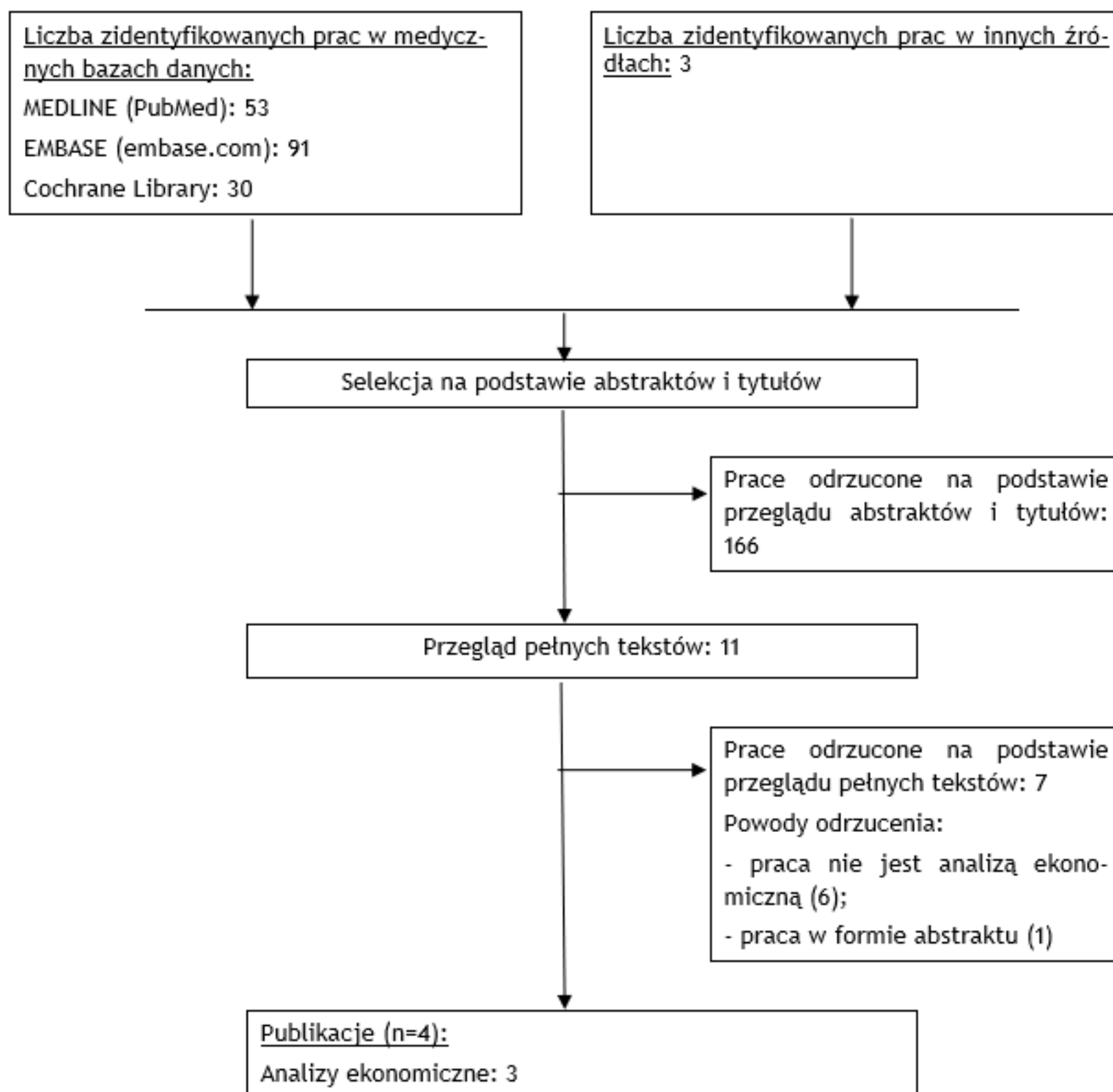
1	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	703 629
2	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	571 759
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	262
4	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	28 141
5	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	14 445
6	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	282 778
7	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	708 823
8	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	47 891
9	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	7 754
10	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	64 930
11	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	5 510
12	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	406 056
13	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	27 136
14	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	28 196
15	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	20 668

16	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	11 649
17	cea:ab,ti AND [embase]/lim	32 400
18	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 260
19	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	271 621
20	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	25 327
21	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	36 639
22	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	155 571
23	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	79 731
24	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	7 048
25	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	2 228 641
26	('glycerol'/exp OR glycerol) AND ('phenylbutyrate'/exp OR phenylbutyrate) AND [embase]/lim	171
27	glycerol AND phenylbutyrate AND [embase]/lim	171
28	glycerol:ab,ti,kw AND phenylbutyrate:ab,ti,kw AND [embase]/lim	89
29	Ravicti:ab,ti,kw AND [embase]/lim	7
30	hpn:ab,ti,kw AND 100:ab,ti,kw AND [embase]/lim	150
31	hpn:ab,ti,kw AND -:ab,ti,kw AND 100:ab,ti,kw AND [embase]/lim	150
32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	308
33	#25 AND #32	91

Tab. 26 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych fenylomaślanu glicerolu w bazie Cochrane Library na dzień 16.09.2021.

1	(glycerol phenylbutyrate):ti,ab,kw	17
2	(Ravicti):ti,ab,kw	3
3	(HPN 100):ti,ab,kw	19
4	(HPN-100):ti,ab,kw	10
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	30

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych fenylomaślanu glicerolu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



Tab. 27 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Craddy P, Foxon G, Walker L, Are acute therapies and curative drugs more affordable than chronic treatments in rare diseases? An analysis of the top 20 most expensive drugs in the US. Value in Health. Elsevier, November 2019	Publikacja w formie abstraktu.
Moreno JM, Shaffer J, Staun M, et al. Survey on legislation and funding of home artificial nutrition in different European countries. Clin Nutr. 2001;20(2):117-123. doi:10.1054/clnu.2000.0363	Przedstawienie ogólnych informacji o finansowaniu Home Artificial Nutrition, nie zawiera danych kosztowych.
Philippidis A. Crafting a robust business model for orphan drug development. Hum Gene Ther. 2011;22(7):781-783. doi:10.1089/hum.2011.2511	Artykuł przeglądowy, określający sposób finansowania Urea Cycle Disorders Consortium, wysokość otrzymanego budżetu, wymienia organizacje, które UCD Consortium wspiera w badaniach.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Rawson NSB. Regulatory approval and public drug plan listing of new drugs for rare disorders in Canada and New Zealand. <i>J Popul Ther Clin Pharmacol.</i> 2020;27(2):e58-e67. Published 2020 Jun 1. doi:10.15586/jptcp.v27i2.673	Opisuje listę leków zatwierdzonych w Kanadzie i Nowej Zelandii, do stosowania w chorobach rzadkich oraz bardzo rzadkich, wraz z datą akceptacji przez organa regulacyjne, rekomendowany zwrot kosztów oraz informację o ukończeniu procesu negocjacji ceny leku.
Rawson NSB. Alignment of health technology assessments and price negotiations for new drugs for rare disorders in Canada: Does it lead to improved patient access?. <i>J Popul Ther Clin Pharmacol.</i> 2020;27(1):e48-e64. Published 2020 Feb 13. doi:10.15586/jptcp.v27i1.658	Zawiera informacje o liście leków stosowanych w Kanadzie w chorobach rzadkich oraz bardzo rzadkich, rekomendację refundacyjną oraz wynik negocjacji ceny leku zakończonych pomiędzy 2014 a 2018 rokiem.
Roberts EA, Herder M, Hollis A. Fair pricing of "old" orphan drugs: considerations for Canada's orphan drug policy. <i>CMAJ.</i> 2015;187(6):422-425. doi:10.1503/cmaj.140308	Zawiera uwagi dla polityki Kanady dotyczące leków sierocych, zmiany w cenach pomiędzy starszymi i dobrze znanymi lekami na choroby sieroce a nowymi, których skuteczność i bezpieczeństwo nadal są poznawane.
Schuller Y, Hollak CEM, Gispén-de Wied CC, Stoyanova-Beninska V, Biegstraaten M. Factors Contributing to the Efficacy-Effectiveness Gap in the Case of Orphan Drugs for Metabolic Diseases. <i>Drugs.</i> 2017;77(13):1461-1472. doi:10.1007/s40265-017-0788-z	Publikacja opisuje w jakim stopniu istnieje luka w skuteczności leków stosowanych w chorobach metabolicznych, jakie czynniki się na to składają. Opisane zostały terapie dopuszczone do obrotu w Unii Europejskiej do 2016 roku.

Tab. 28 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Kod badania	Referencja
Balijepalli 2020*	Balijepalli C, Gullapalli L, Druyts E, et al. Can Standard Health Technology Assessment Approaches Help Guide the Price of Orphan Drugs in Canada? A Review of Submissions to the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Common Drug Review. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2020;12:445-457. Published 2020 Aug 24. doi:10.2147/CEOR.S264589
CADTH 2016	CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0497_Ravicti®_PE_Report.pdf dostęp: 2020.09.15
SMC 2018	SMC. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3649/glycerol-phenylbutyrate-ravict-final-july-2018-for-website.pdf dostęp: 2020.09.15
AWMSG 2019	AWMSG. Appraisal report. http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2127 dostęp: 2020.09.15

* zawiera opis wyników analizy CADTH 2016

7.3 Przegląd użyteczności

Przeszukano bazę MEDLINE (PubMed, do 09.03.2022) pod kątem użyteczności stanu zdrowia pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjnie strategię (Tab. 29).

Zaplanowano poszukiwanie aktualnych przeglądów użyteczności zawierających opis badań użyteczności. W przypadku braku takich przeglądów poszukiwanie zostanie rozszerzone o badania pierwotne.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (I.D. i D.G.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 2).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	Badania użyteczności
<i>Populacja:</i>	Pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego
<i>Typ publikacji</i>	aktualny przegląd systematyczny, tj. opublikowany w ostatnich 5 latach lub badanie użyteczności
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

W przypadku odnalezienia wielu zestawów przeprowadzono dodatkową selekcję jakościową.

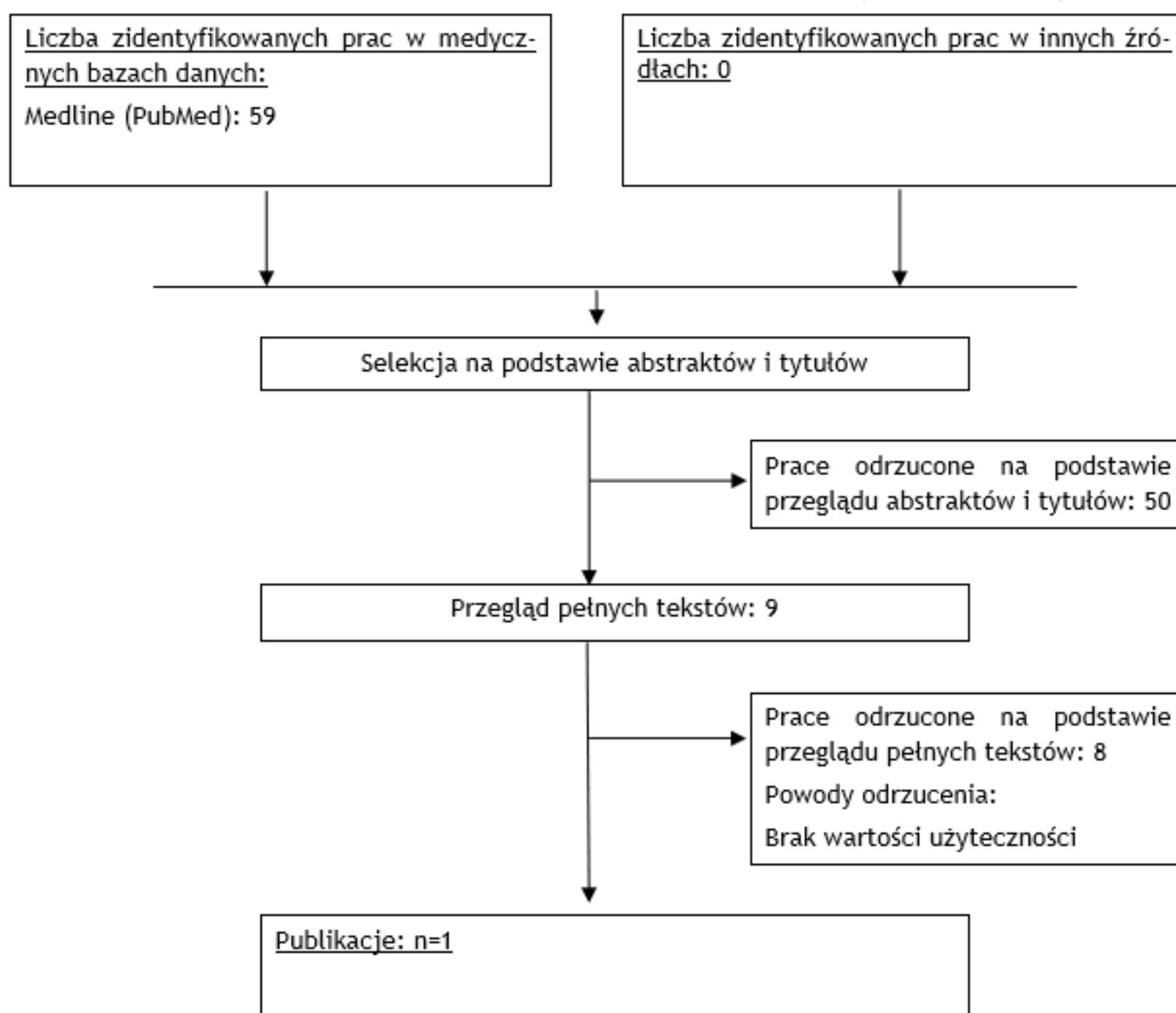
Wyniki z włączonej publikacji (Tab. 30) opisano w rozdziale 2.5.

Tab. 29. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 09.03.2022.

1	urea cycle disorders [MeSH Terms]	1 957
2	urea cycle disorder [MeSH Terms]	1 957
3	urea cycle disorder [Text Word]	332
4	urea cycle disorders [Text Word]	841
5	UCDs [Text Word]	200
6	UCD [Text Word]	1 204
7	carbamoyl phosphate synthase I deficiency [Text Word]	127
8	CPS deficiency [Text Word]	19
9	ornithine carbamoyltransferase deficiency [Text Word]	966
10	OTC deficiency [Text Word]	347
11	argininosuccinate synthetase deficiency [Text Word]	49
12	ASS deficiency [Text Word]	20
13	argininosuccinate lyase deficiency [Text Word]	65
14	ASL deficiency [Text Word]	39
15	arginase I deficiency [Text Word]	8
16	arginase deficiency [Text Word]	118
17	ARG deficiency [Text Word]	17
18	ornithine translocase deficiency [Text Word]	2
19	hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome [Text Word]	6
20	HHH [Text Word]	379
21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	396
22	short form 36[Text Word]	11 196
23	SF36[Text Word]	23 242
24	EQ 5D[Text Word]	10 456

25	EQ5D[Text Word]	828
26	EuroQoL[Text Word]	7 053
27	EQ-5D-3L[Text Word]	1 355
28	EQ-5D-5L[Text Word]	1 844
29	health utilities index[Text Word]	764
30	HUI[Text Word]	1 488
31	HUI-3[Text Word]	105
32	QALY[Text Word]	10 554
33	Time trade-off[Text Word]	1 296
34	tto[Text Word]	1 255
35	standard gamble[Text Word]	886
36	cost-utility[Text Word]	567
37	cost-effectiveness[Text Word]	68 644
38	utility values[Text Word]	1 556
39	quality of life[Text Word]	386 726
40	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #25 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	458 361
41	#21 AND #40	59

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 30. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.

Kod badania	Przypis
CADTH 2016	CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0497_Ravicti_PE_Report.pdf dostęp: 2020.09.15

Tab. 31. Badania odrzucone w przeglądzie użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Przypis	Przyczyny odrzucenia
Bösch F, Landolt MA, Baumgartner MR, et al. Health-related quality of life in paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism: Analysis of an international data set. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2021; 44: 215-25.	Brak danych o użyteczności dla populacji docelowej
Fabre A, Baumstarck K, Cano A, et al. Assessment of quality of life of the children and parents affected by inborn errors of metabolism with restricted diet: preliminary results of a cross-sectional study. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2013; 11: 158.	Brak danych o użyteczności dla populacji docelowej
Jamiolkowski D, Kölker S, Glahn EM, et al. Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients	Brak danych o użyteczności dla populacji docelowej

Przypis	Przyczyny odrzucenia
with organic acidurias and urea cycle disorders. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2016; 39: 231-41.	
Nagamani SC, Diaz GA, Rhead W, et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. <i>Mol Genet Metab.</i> 2015; 116: 29-34.	Brak danych o użyteczności dla populacji docelowej
Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, et al. Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage. <i>Mol Genet Metab.</i> 2013; 109: 9-13.	Brak danych o użyteczności dla populacji docelowej
Yeowell G, Burns DS, Fatoye F. The burden of pharmacological treatment on health-related quality of life in people with a urea cycle disorder: a qualitative study. <i>J Patient Rep Outcomes.</i> 2021; 5: 110.	Brak danych o użyteczności dla populacji docelowej
Zeltner NA, Baumgartner MR, Bondarenko A, et al. Development and Psychometric Evaluation of the MetabQoL 1.0: A Quality of Life Questionnaire for Paediatric Patients with Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism. <i>JIMD Rep.</i> 2017; 37: 27-35.	Brak danych o użyteczności dla populacji docelowej
Zeltner NA, Huemer M, Baumgartner MR, et al. Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism - a systematic review. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2014; 9: 159.	Brak danych o użyteczności dla populacji docelowej

7.4 Siatki centylowe

Poniżej zamieszczono wartości sczytane z siatek centylowych zamieszczonych w Oblacińska 2017.

Tab. 32. Wartości dotyczące wzrostu i masy ciała sczytane z siatek centylowych opublikowanych w Oblacińska 2017.

Wiek [lata]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Mężczyźni																		
Wzrost (50-ty centyl) [cm]	76	88	96	103	110	119	125	130	136	142	147	153	160	167	173	176	177	179
Masa ciała (50-ty centyl) [kg]	9,5	12	14,5	16,5	18,5	21,5	24,5	27,5	31	34	38	42,5	48,5	54	59	63,5	67	70
Kobiety																		
Wzrost (50-ty centyl) [cm]	74	87	95	103	109	117	123	129	135	141	147	154	159	162	164	165	165	165
Masa ciała (50-ty centyl) [kg]	9	11,5	14	16	18	21	23,5	27	30	34	38	43	48	51,5	53,5	55	55,5	56,5

7.5 Opis modelu

Do wniosku dołączono model analizy ekonomicznej umożliwiający prześledzenie i powtórzenie kalkulacji opisanych niniejszym w dokumencie. W modelu wyróżniono następujące arkusze:

- Wprowadzenie: zawierający ogólne informacje dotyczące m.in. celu analizy, przyjętej perspektywy czy horyzontu czasowego,
- Ustawienia: zawierający szczegółowy opis modelu oraz spis przyjętych założeń
- Parametry analizy: zawierający dane dotyczące charakterystyki populacji oraz inne dane pozwalające na określenie zużycia leków a także dane kosztowe (koszt leku oraz diagnostyki i monitorowania)
- Analiza podstawowa: zawierający wyniki analizy dla scenariusza podstawowego;
- Analiza scenariuszy: zawierający wyniki analizy wrażliwości;
- Referencje: zawierający spis referencji wykorzystanych w analizie;
- Zużycie leku - kalkulacja: zawierający szczegóły oszacowania zużycia leku wykorzystywane w modelu do kalkulacji kosztów leków.

7.6 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 33 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. 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.	Leki zgodnie z obwieszczeniem z MZ z dnia 20.08.2021.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1 i rozdział 5.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3.1 dla kosztów i rozdział 1.2 dla wyników zdrowotnych
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Nie dotyczy
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w al. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody
<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	
<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...). 	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Rozdział 2.1
§ 5.4 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.	Rozdział 2.9
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w al. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Nie dotyczy
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Nie dotyczy
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 2.8
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądu w aneksie 7.1

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych fenylomaślanu glicerolu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).	37
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań użyteczności (diagram PRISMA).	41

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.	6
Tab. 2. Założenia dotyczące zużycia leku w odnalezionych analizach ekonomicznych złożonych do agencji HTA.	10
Tab. 3. Dane dotyczące charakterystyki populacji w badaniu Hernandez 2014 wykorzystane do oszacowania zużycia leków.	12
Tab. 4. Koszt leku Ravicti®.	13
Tab. 5. Koszt leku Ammonaps (OSOZ).	13
Tab. 6. Dane dotyczące diagnostyki w istniejących programach lekowych dotyczących rzadkich wrodzonych chorób metabolicznych (Zarządzenie 162/2020/DGL).	14
Tab. 7. Oszacowanie kosztu ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym dla pacjentów z UCD.	14
Tab. 8. Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego (Zarządzenie 162/2020/DGL).	15
Tab. 9. Koszt monitorowania raz na pół roku.	15
Tab. 10. Lista badań programu lekowego wraz z przypisanymi świadczeniami.	16
Tab. 11. Koszt świadczenia na podstawie Zarządzenia nr 129/2021/DSOZ.	16
Tab. 12. Świadczenia z zakresu świadczeń psychologicznych (Zarządzenie nr 119/2021/DSOZ).	16
Tab. 13. Koszt punktu w opiece psychiatrycznej i leczeniu uzależnień: świadczenia psychologiczne.	17
Tab. 14. Koszt hospitalizacji w ramach JGP pacjentów z zaburzeniami metabolizmu (Zarządzenie 55/2021/DSOZ).	17
Tab. 15. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.	19
Tab. 16. Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie.	22
Tab. 17. Wyniki analizy scenariusz podstawowy: perspektywa NFZ.	24
Tab. 18. Wyniki analizy scenariusz podstawowy: perspektywa wspólna.	24
Tab. 19. Oszacowanie ceny progowej: scenariusz podstawowy.	24
Tab. 20. Oszacowanie ceny progowej: scenariusze analizy wrażliwości.	25
Tab. 21. Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa NFZ.	26
Tab. 22. Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna.	27
Tab. 23. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących leku Ravicti®.	30
Tab. 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych fenylomaślanu glicerolu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 16.09.2021.	35
Tab. 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych fenylomaślanu glicerolu, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 16.09.2021.	35
Tab. 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych fenylomaślanu glicerolu w bazie Cochrane Library na dzień 16.09.2021.	36
Tab. 27. Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.	37

Tab. 28 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	38
Tab. 29. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 09.03.2022.	39
Tab. 30. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.	41
Tab. 31. Badania odrzucone w przeglądzie użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	41
Tab. 32. Wartości dotyczące wzrostu i masy ciała sczytane z siatek centylowych opublikowanych w Oblacińska 2017.	43
Tab. 33 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).....	44

Bibliografia

- AK 2021 ██████████. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- AOTM 2009 Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- APD 2021 ██████████. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- OSOZ <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/tanszeZamienniki/szukaj>; dostęp: 2022.03.09
- AWMSG 2019 AWMSG. Appraisal report. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2127> dostęp: 2020.09.15
- Berry 2014 Berry SA, Lichter-Konecki U, Diaz Ga et al. Glycerol Phenylbutyrate Treatment in Children with Urea Cycle Disorders: Pooled Analysis of Short and Long-term Ammonia Control and Outcomes. *Mol Genet Metab* 2014 May;112(1):17-24.
- CADTH 2016 CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0497_Ravicti_PE_Report.pdf dostęp: 2020.09.15
- ChPL Ammonaps Charakterystyka Produktu Leczniczego Ammonaps® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ammonaps-epar-product-information_pl.pdf dostęp: 2020.09.18
- ChPL Ravicti® Charakterystyka Produktu Leczniczego Ravicti® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Ravicti-epar-product-information_pl.pdf dostęp: 2020.09.18
- Diaz 2013 Diaz GA, Krivitzky S, Mokhtarani M et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. *Hepatology* 2013;57(6):2171-9.
- Haberle 2019 Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(6):1192-1230. doi:10.1002/jimd.12100.
- 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
- JGP 2020 NFZ, <https://statystyki.nfz.gov.pl/> dane za 2020 rok, dostęp: 2021.09.15.
- Longo 2017 Longo N, Holt RJ. Glycerol phenylbutyrate for the maintenance treatment of patients with deficiencies in enzymes of the urea cycle. *Expert opinion on orphan drugs* 2017;5(12):999-1010.
- Oblacińska 2017 Oblacińska A, Jodkowska M, Sawiec P. ABC bilansów zdrowia dziecka. Podręcznik dla lekarzy. *Medycyna Praktyczna*, 2017.
- Rozporządzenie MZ 2021 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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.

SMC 2018	SMC. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3649/glycerol-phenylbutyrate-ravict-final-july-2018-for-website.pdf dostęp: 2020.09.15
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
WHO 2020	https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/ dostęp: 2020.09.15
Zarządzenie 162/2020/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL z późniejszymi zmianami https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1622020dgl-tekst-ujednolicony,7412.html , dostęp: 2021.09.15.
Zarządzenie 119/2021/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 78/2020/DSOZ https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192021dsoz,7381.html dostęp: 2021.09.16.
Zarządzenie 55/2021/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 55/2021/DSOZ tekst ujednolicony https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/obwieszczenie-prezesa-nfz,7402.html , dostęp: 2021.09.16.
Zarządzenie nr 129/2020/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 129/2020/DSOZ, https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html dostęp: 2021.09.15