



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Sephience (sepiapteryna)
we wskazaniu:
w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych
i dzieci z fenylketonurią (PKU)**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.10
Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BH4	tetrahydrobiopteryna (ang. <i>tetrahydrobiopterin</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
cPKU	klasyczna fenyloketonuria (ang. <i>classical phenylketonuria</i>)
DHFR	reduktaza dihydrofolianowa (ang. <i>dihydrofolate reductase</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FAS	pełny zestaw analiz (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HPA	hiperfenyloalaninemia (ang. <i>hyperphenylalaninemia</i>)
LS	najmniejsze kwadraty (ang. <i>least squares</i>)
MMRM	model mieszany dla pomiarów powtarzanych (ang. <i>mixed model for repeated measures</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PAH	hydroksylaza fenyloalaninowa (ang. <i>phenylalanine hydroxylase</i>)
Phe	fenyloalanina (ang. <i>phenylalanine</i>)
PKU	fenyloketonuria (ang. <i>phenylketonuria</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SR	reduktaza sepiapteryny (ang. <i>sepiapterin reductase</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
Podsumowanie	6
1. Przedmiot analizy	7
1.1. Informacje podstawowe	7
1.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	8
1.2.1. Przeciwwskazania	8
1.2.2. Diagnostyka	8
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	8
1.2.2.2. Monitorowanie.....	8
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	9
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	10
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	11
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	12
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	12
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	12
3. Wielkość populacji docelowej.....	13
3.1. Szacowanie wielkości populacji	13
3.1.1. Opis metodyki	13
3.1.2. Wyniki oszacowań	13
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	13
4. Dowody naukowe	14
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
4.2. Opis badań	15
4.2.1. Opis komparatora	19
4.2.2. Opis punktów końcowych	19
4.3. Kryteria populacji docelowej.....	19
4.4. Ocena jakości badań.....	20
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	20
5. Ocena siły interwencji.....	21
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	21
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	24
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	25
5.4. Podsumowanie siły interwencji	25
6. Ocena wpływu na budżet.....	27
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	27

6.1.1.	Założenia	27
6.1.2.	Wyniki	27
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	27
6.2.1.	Założenia	27
6.2.2.	Wyniki	28
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	28
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	29
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	29
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	30
8.	Źródła.....	31
9.	Załączniki.....	33
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	33
9.2.	Strategia wyszukiwania	35
9.3.	Diagram selekcji publikacji	36
9.4.	Kryteria populacji docelowej.....	38
9.5.	Ocena jakości badań.....	39
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA.....	39
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	40

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Fenyloketonuria (PKU) to rzadka, poważna choroba metaboliczna prowadząca do nieodwracalnych zaburzeń neurologicznych, jeśli nie jest odpowiednio leczona. W Polsce dostępność nowoczesnych terapii farmakologicznych (sapropteryna – sprowadzana w ramach importu docelowego, pegwaliaza) jest bardzo ograniczona – obecnie refundowane są jedynie środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

2. Siła interwencji

- Skuteczność
 - **Badanie rejestracyjne PTC923-MD-003-PKU (III faza, randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo):**
 - U pacjentów z odpowiedzią na leczenie ($\geq 30\%$ redukcji Phe w fazie otwartej), średnia redukcja stężenia fenyloalaniny po 6 tygodniach wyniosła **-410,07 $\mu\text{mol/L}$** w grupie sepiapteryny vs **-16,19 $\mu\text{mol/L}$** w grupie placebo (różnica: -395,87 $\mu\text{mol/L}$; **$p < 0,0001$**).
 - **84,1%** pacjentów z wyjściowym Phe $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ osiągnęło poziom $< 360 \mu\text{mol/L}$ (vs. 9,3% w grupie placebo).
 - **92,9%** pacjentów z wyjściowym Phe $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ osiągnęło poziom $< 600 \mu\text{mol/L}$ (vs. 30% w grupie placebo).
 - **Badanie PKU-301 (III fazy, randomizowane, porównawcze z sapropteryną):**
 - Sepiapteryna w dawce 60 mg/kg/dzień wykazała większą redukcję Phe niż sapropteryna 20 mg/kg/dzień (-355,5 $\mu\text{mol/L}$ vs. -174,4 $\mu\text{mol/L}$; **$p < 0,0001$**).
 - **89,7%** pacjentów przyjmujących sepiapterynę z wyjściowym Phe $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ osiągnęło poziom $< 600 \mu\text{mol/L}$ (vs. 51,3% w grupie sapropteryny).
 - **Badanie PKU-002 (II fazy, randomizowane, porównawcze z sapropteryną):**
 - Sepiapteryna w dawce 60 mg/kg/dzień wykazała większą redukcję Phe niż sapropteryna 20 mg/kg/dzień (**-210,1 $\mu\text{mol/L}$ vs -90,8 $\mu\text{mol/L}$** ; **$p = 0,0098$**).
 - W niższej dawce (20 mg/kg/dzień) sepiapteryna nie różniła się istotnie od sapropteryny.
 - **Badanie PTC923-MD-004-PKU (III fazy, długoterminowe, otwarte):**
 - Po 26 tygodniach leczenia średnie spożycie Phe w diecie wzrosło z 27,6 do 62,5 mg/kg/dobę przy utrzymaniu docelowych poziomów Phe we krwi ($< 360 \mu\text{mol/L}$).
- Bezpieczeństwo
 - Najczęstsze działania niepożądane (na podstawie zbiorczej analizy 222 pacjentów): infekcje górnych dróg oddechowych (20,8%), bóle głowy (14,9%), biegunka (13,1%), ból brzucha (4,2%), odbarwienie stolca (4,2%).
 - Większość działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany i ustępowała samoistnie.
 - Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem ani zgonów.
 - Profil bezpieczeństwa był porównywalny we wszystkich grupach wiekowych, w tym u dzieci < 2 lat.

3. Jakość dowodów naukowych

Główne dowody pochodzą z randomizowanego badania III fazy z niskim ryzykiem błędu systematycznego. Ograniczeniem jest selekcja do fazy randomizowanej wyłącznie pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz krótki czas obserwacji (6 tygodni). Brakuje danych dotyczących długoterminowej skuteczności i wpływu na jakość życia.

4. Wielkość populacji docelowej

Szacuje się, że w Polsce populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia sepiapteryną wynosi ok. 23 osoby w pierwszym roku (zakres: 18 – 28), z przewidywanym wzrostem do ok. 29 osób w drugim roku. Rocznie diagnozowanych może być 6 – 7 nowych przypadków PKU z hiperfenyloalaninemią. Ze względu na nieuleczalny charakter choroby, oceniana technologia będzie przyjmowana długotrwale. W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Sephience 250 mg proszku doustnego w saszetce – każda saszetka zawiera 400 mg izomaltu. Sephience 1 000 mg proszku doustnego w saszetce – każda saszetka zawiera 1 600 mg izomaltu.
Substancja czynna	sepiapteryna
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Sephience jest wskazany w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci z fenyloketonurią (PKU). ICD-10: E70.1 Inne hiperfenyloalaninemie ICD-11: 5C50.0 Fenyloketonuria ORPHA: 716 Fenyloketonuria
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Zalecana dawka (mg/kg mc./dobę) produktu leczniczego Sephience, którą należy podawać doustnie raz na dobę zależy od wieku i masy ciała. Maksymalna zalecana dawka wynosi 60 mg/kg mc./dobę. Zalecana dawka produktu leczniczego Sephience u pacjentów w wieku ≥ 2 lat wynosi 60 mg/kg mc./dobę. Jednak dawkę można zmniejszyć, jeśli lekarz uzna to za konieczne lub właściwe. W przypadku dawek podtrzymujących większych lub równych 1 000 mg obliczoną dawkę dobową należy odpowiednio zaokrąglić do najbliższej wielokrotności 250 mg lub 1 000 mg. Na przykład obliczoną dawkę w przedziale od 1 251 do 1 374 mg należy zaokrąglić w dół do 1 250 mg, co odpowiada 1 saszetce 250 mg i 1 saszetce 1 000 mg. Obliczoną dawkę w przedziale od 1 375 do 1 499 mg należy zaokrąglić do 1 500 mg, co odpowiada 2 saszetkom 250 mg i 1 saszetce 1 000 mg.
Droga podania	Podanie doustne. Produkt leczniczy Sephience należy podawać raz na dobę, doustnie z posiłkiem. Produkt jest dostępny w pojedynczych saszetkach 250 mg lub 1 000 mg i należy go wymieszać z wodą, sokiem jabłkowym lub niewielką ilością pokarmu o delikatnej konsystencji, takiego jak mus jabłkowy lub dżem.
Mechanizm działania	Sepiapteryna jest naturalnym prekursorem kofaktora enzymatycznego BH4, kluczowego kofaktora hydroksylazy fenyloalaninowej (ang. <i>phenylalanine hydroxylase</i> , PAH). Sepiapteryna działa jako farmakologiczny chaperon o podwójnym działaniu (sepiapteryna i BH4, każda z własnym powinowactwem wiązania z wariantem PAH, w tym z wariantami PAH powszechnie występującymi w PKU, które nie są wrażliwe na BH4), co ma na celu nasilenie aktywności wadliwego enzymu PAH dzięki osiągnięciu wysokiego wewnątrzkomórkowego stężenia BH4. Poprzez zwiększenie stabilności konformacyjnej nieprawidłowo sfaldowanego enzymu PAH i podwyższenie wewnątrzkomórkowych stężeń BH4, sepiapteryna jest w stanie skutecznie obniżyć stężenie fenyloalaniny we krwi.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu. Kod ATC: A16AX28
Status leku sierocego	TAK. Decyzja wykonawcza KE z dnia 29 kwietnia 2025 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/21/2435.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	19 czerwca 2025 r. EU/1/25/1939/001 EU/1/25/1939/002
Podmiot odpowiedzialny	PTC Therapeutics International Limited Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay Dublin 2, D02 NA07 Irlandia

Źródło: ChPL Saphience, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sephience> [dostęp: 26.09.2025]

Substancją czynną leku Sephience jest sepiapteryna. Lek ten wskazany jest dla pacjentów od 1 miesiąca życia, u których zdiagnozowano fenyloketonurię z hiperfenyloalaninią.

Sephience (sepiapteryna) działa jako prekursor tetrahydrobiopteryny (BH4), która jest kofaktorem hydroksylazy fenyloalaninowej, zwiększając jej aktywność i stabilność, co umożliwia skuteczniejsze przekształcanie fenyloalaniny w tyrozynę. W efekcie obniża stężenie fenyloalaniny we krwi u pacjentów z fenyloketonurią.

Lek stosuje się raz dziennie, doustnie, w połączeniu z dietą ubogą w fenyloalaninę.

Mechanizm działania ocenianej technologii jest zbliżony do działania leku Kuvan, również stosowanego w leczeniu fenyloketonurii. Kuvan zawiera syntetyczny analog BH4, natomiast Sephience stanowi jego prekursor, co stanowi różnicę w sposobie działania obu preparatów. Dodatkowo, Kuvan ma szersze zastosowanie — może być również stosowany u pacjentów z niedoborem BH4.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

Sephience jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na sepiapterynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w ChPL (izomalt, celuloza mikrokryształiczna, mannitol, kroskarmeloza sodowa, guma ksantanowa, krzemionka koloidalna, sukraloza, magnezu stearynian);
- z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją fruktozy (ze względu na obecność izomaltu).

Dodatkowe ostrzeżenia:

- Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby — należy zachować ostrożność w tych populacjach.
- Ze względu na niedostateczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania sepiapteryny w ciąży, jej podawanie ciężarnym pacjentkom jest niewskazane.
- Brak informacji o przenikaniu do mleka — należy rozważyć przerwanie karmienia lub leczenia, uwzględniając korzyści dla matki i dziecka.
- Ostrożność u osób w podeszłym wieku (brak danych klinicznych).
- Ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu z inhibitorami reduktazy dihydrofolianowej (ang. *dihydrofolate reductase*, DHFR) oraz inhibitorami reduktazy sepiapteryny (ang. *sepiapterin reductase*, SR).

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

- Rozpoznanie fenyloketonurii (PKU) z hiperfenyloalaninemią (HPA) — potwierdzone badaniami biochemicznymi (stężenie fenyloalaniny we krwi powyżej normy).
- Wykluczenie niedoboru BH4 (pierwotny niedobór tetrahydrobiopteryny) — ponieważ lek jest wskazany w PKU, a nie w niedoborach BH4.
- Diagnostyka różnicowa innych przyczyn hiperfenyloalaninemii (np. inne defekty metaboliczne).
- Ocena stanu klinicznego, w tym wywiad dotyczący nietolerancji cukrów.

1.2.2.2. Monitorowanie

- Regularne oznaczanie stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi — celem jest utrzymanie stężenia Phe w zalecanym zakresie wiekowym (<360 µmol/L u dzieci <12 lat i kobiet w ciąży, <600 µmol/L u dorosłych).
- Ocena spożycia składników odżywczych — w tym ilości fenyloalaniny w diecie; leczenie może umożliwić liberalizację diety, ale wymaga kontroli.
- Monitorowanie objawów niepożądanych — najczęstsze to: zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, biegunka, ból brzucha, zmiana zabarwienia stolca, hipofenyloalaninemia (zbyt niskie stężenie Phe).
- Częstsza kontrola Phe w przypadku jednoczesnego stosowania leków wpływających na metabolizm BH4 (np. inhibitory DHFR: trimetoprym, metotreksat, pemetreksed, pralatreksat, trimetreksat; inhibitory SR: sulfasalazyna, sulfametoksazol).
- Monitorowanie neurologiczne u pacjentów leczonych lewodopą (możliwość nasilenia drgawek, pobudliwości).

- Monitorowanie objawów hipofenyloalaninemii – szczególnie u dzieci i młodzieży, gdyż długotrwałe niskie stężenia Phe mogą prowadzić do zaburzeń rozwoju neurologicznego.
- Ocena odpowiedzi na leczenie: w badaniach klinicznych kwalifikowano pacjentów, u których po 14 dniach leczenia sepiapteryną uzyskano $\geq 15\%$ redukcję stężenia fenyloalaniny we krwi.

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Sephience (sepiapteryna) wskazany jest w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci z fenyloketonurią (PKU).

Substancją czynną produktu Sephience jest sepiapteryna, która stanowi prekursor dla tetrahydrobiopteryny (BH4) i poprzez zwiększenie poziomu BH4 aktywowany zostaje enzym hydroksylaza fenyloalaninowa (PAH), umożliwiając rozkład fenyloalaniny do tyrozyny i tym samym obniżenie jej stężenia we krwi.

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

Na rynku jest już dostępny podobny preparat stosowany w ocenianym wskazaniu, jednak ma on trochę inny skład i odmienny mechanizm działania, może być również stosowany w szerszej populacji.

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: E70.1 Inne hiperfenyloalaninemie

ICD-11: 5C50.0 Fenyloketonuria

ORPHA: 716 Fenyloketonuria

Fenyloketonuria (ang. *phenylketonuria*, PKU) jest rzadkim, poważnym, autosomalnym wrodzonym błędem metabolizmu fenyloalaniny (ang. *phenylalanine*, Phe), charakteryzującym się niedoborem i/lub zmniejszoną funkcjonalnością hydroksylazy fenyloalaniny (ang. *phenylalanine hydroxylase*, PAH), która metabolizuje Phe do tyrozyny, z tetrahydrobiopteryną (ang. *tetrahydrobiopterin*, BH4) jako niezbędnym kofaktorem. Zmniejszenie aktywności PAH z powodu ekspresji wariantów PAH u pacjentów z PKU powoduje nietolerancję na spożycie niezbędnego aminokwasu w diecie i wiąże się z podwyższonym stężeniem Phe we krwi, które może powodować spektrum objawów, w tym deficyty neurokognitywne.

PKU, znana jako "klasyczna PKU" (ang. *classical phenylketonuria*, cPKU), charakteryzuje się wysoce podwyższonym stężeniem Phe we krwi ($\geq 1200 \mu\text{mol/l}$), które nieleczone stanowi istotny czynnik ryzyka poważnych nieodwracalnych zaburzeń neurologicznych i niepełnosprawności intelektualnej z zaburzeniami funkcji poznawczych. Nasilenie PKU określa się na podstawie stężenia Phe we krwi, tolerancji Phe w diecie i funkcji PAH.

Średnią częstość występowania wszystkich hiperfenyloalaninemii (ang. *hyperphenylalaninemia*, HPA) wykrytych w ramach programów badań przesiewowych noworodków w Europie szacuje się na około 1:10000. W większości przypadków (98% pacjentów) HPA wynika z mutacji w genie PAH (PKU i warianty), podczas gdy pozostałe przypadki HPA są w dużej mierze związane z niedoborami BH4. Oblicza się, że częstość występowania HPA wynosi od 0,09/10000 do 2,55/10000 w Europie i na świecie różni się w zależności od regionu geograficznego i populacji.

W fenyloketonurii (PKU) niesprawne PAH nie przekształca Phe w tyrozinę, lecz w neurotoksyczne związki, takie jak fenylopirogronian. Nadmiar Phe w mózgu prowadzi do zaburzeń mielinizacji, zmniejszenia plastyczności synaptycznej i niedoboru neuroprzekazników (np. dopaminy), co wpływa na rozwój poznawczy.

PKU powoduje opóźnienia rozwojowe i trwałą niepełnosprawność intelektualną, jeśli nie zostanie wcześniej leczona. Każde 4 tygodnie opóźnienia terapii mogą obniżyć IQ dziecka o około 4 punkty, co pokazuje, jak szybko dochodzi do uszkodzeń neurologicznych po urodzeniu.

U pacjentów z PKU, którzy nie przestrzegają diety lub mają niewystarczającą kontrolę metaboliczną, utrzymuje się podwyższone stężenie fenyloalaniny (Phe) we krwi, co działa neurotoksycznie. Wysoki poziom Phe wiąże się z zaburzeniami poznawczymi, trwałą niepełnosprawnością intelektualną, problemami z pamięcią oraz objawami psychiatrycznymi i behawioralnymi – także u młodzieży i dorosłych.

PKU wykrywa się tuż po urodzeniu w ramach badań przesiewowych noworodków. Dzieci z PKU mogą początkowo wyglądać zdrowo, a objawy (np. jasna skóra, egzema, drgawki, drżenia, nadpobudliwość) pojawiają się po kilku miesiącach.

Pomimo wczesnej diagnozy i leczenia dietetycznego, dzieci z PKU nadal wykazują deficyty poznawcze w porównaniu do zdrowych rówieśników. Mają niższe wyniki IQ, częstsze problemy z uwagą, funkcjami wykonawczymi i motoryką. Trudności te wpływają na edukację, zatrudnienie, relacje społeczne i jakość życia – nawet przy stałym przestrzeganiu diety.

Leczenie PKU opiera się głównie na ograniczeniu spożycia fenyloalaniny (Phe) w diecie. Jednak długoterminowe przestrzeganie diety jest trudne, a jej skuteczność często niewystarczająca. Dlatego wielu pacjentów wymaga leczenia farmakologicznego, które pozwala lepiej kontrolować poziom Phe i potencjalnie złagodzić restrykcje dietetyczne.

W przypadkach PKU wrażliwych na BH4 stosuje się chlorowodorek sapropteryny, możliwe jest też leczenie enzymatyczne z zastosowaniem liazy amonowej Phe.

Pomimo dostępnych terapii, około 2/3 pacjentów nie osiąga zalecanych poziomów Phe we krwi. Potrzebne są nowe, bezpieczne i skuteczne leki, które umożliwią lepszą kontrolę choroby i bardziej elastyczną dietę.

PKU diagnozuje się tuż po urodzeniu, a leczenie dietetyczne należy rozpocząć w ciągu 10 dni, aby zapobiec trwałym uszkodzeniom neurologicznym. Dieta polega na ograniczeniu naturalnego białka i stosowaniu specjalnych preparatów aminokwasowych bez Phe.

Wyzwania leczenia dietetycznego to m.in. trudności z przestrzeganiem diety, niedobory żywieniowe oraz wpływ fizyczny i psychiczny. Badania pokazują, że przestrzeganie diety pogarsza się z wiekiem – szczególnie u nastolatków i dorosłych.

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia rekomendacji oraz wytycznych praktyki klinicznej użyto ogólnodostępnej wyszukiwarki Google, wykorzystując słowa kluczowe: *guidelines, phenylketonuria*.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.10.2025 r., aktualizację wykonano 16.02.2026 roku. Odnaleziono 2 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci z fenylketonurią (PKU). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia hiperfenyloalaninemii (HPA) i fenylketonurii (PKU) u dzieci i dorosłych, zarówno amerykańskie (z 2023 roku), jak i europejskie (z 2025 roku), podkreślają fundamentalne znaczenie wczesnego rozpoznania, dożywotniego leczenia oraz indywidualizacji terapii. Oba dokumenty są zgodne co do tego, że leczenie powinno być prowadzone przez całe życie u wszystkich pacjentów z poziomem fenyloalaniny przekraczającym 360 $\mu\text{mol/L}$, niezależnie od wieku. Celem terapeutycznym jest utrzymanie stężenia Phe na poziomie zapewniającym ochronę funkcji intelektualnych i neurologicznych – w wytycznych amerykańskich jest to $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ przez całe życie, natomiast wytyczne europejskie dopuszczają szerszy zakres (120–600 $\mu\text{mol/L}$) u młodzieży i dorosłych, choć dla dzieci do 12. roku życia rekomendują zakres 120–360 $\mu\text{mol/L}$.

W obu dokumentach podkreślono, że kobiety w wieku rozrodczym oraz w ciąży wymagają szczególnej troski – konieczne jest osiągnięcie i utrzymanie poziomu Phe $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ (USA) lub 120–360 $\mu\text{mol/L}$ (Europa) przed poczęciem i przez cały okres ciąży, aby zapobiec powikłaniom u potomstwa. W przypadku nieplanowanej ciąży należy jak najszybciej wdrożyć leczenie dietetyczne i monitorować poziom Phe, a także zapewnić wsparcie psychologiczne i edukacyjne.

Diagnostyka powinna obejmować nie tylko oznaczenie poziomu Phe, ale również badania genetyczne genu PAH oraz wykluczenie deficytów BH4 i DNAJC12, co jest szczególnie istotne w przypadku nietypowych fenotypów lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie. W obu wytycznych zaleca się indywidualizację terapii – podstawą pozostaje dieta niskofenyloalaninowa, stosowanie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz w razie potrzeby, farmakoterapia. Sapropteryna (syntetyczny BH4) jest rekomendowana u pacjentów z odpowiedzią na lek, również w ciąży, jeśli dieta nie pozwala osiągnąć docelowego poziomu Phe. Pegwaliaza, enzymatyczna terapia zastępcza, jest zarejestrowana do stosowania u dorosłych (USA) lub osób od 16. roku życia (Europa), ale nie jest zalecana w ciąży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa.

W obu dokumentach pojawia się temat nowych terapii. Sepiapteryna, będąca prekursorem BH4, jest wymieniana jako obiecująca opcja terapeutyczna, jednak zarówno wytyczne amerykańskie, jak i europejskie nie rekomendują jej obecnie do rutynowego stosowania – jest ona na etapie badań klinicznych i wymaga dalszej oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Sephience i substancja czynna sepiapteryna nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: chlorowodorek sapropteryny, pegwaliaza;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: sapropteryna, pegwaliaza;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: sapropteryna/placebo.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. we wskazaniu: w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci z fenyloketonurią (PKU) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego;
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: brak.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Fenyloketonuria stanowi rzadką chorobę metaboliczną, dla której w Polsce dostępność alternatywnych opcji terapeutycznych jest znacząco ograniczona. Aktualnie żadna z nowoczesnych terapii farmakologicznych, takich jak sapropteryna czy pegwaliaza, nie jest finansowana ze środków publicznych. Jediną refundowaną opcją pozostają środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie raportu AOTMiT nr OT.4211.10.2024 dotyczącego leku Kuvan³, w którym odnotowano, że w roku 2023 wydano 23 zgody na import docelowy dla tej technologii. Biorąc pod uwagę badanie PKU-002 oraz PKU-301, w których porównywano skuteczność preparatu Sephience z preparatem Kuvan, założono, że populacje dla obu technologii będą zbliżone. W ramach analizy scenariuszy przyjęto +/-20% populacji wyjściowej jako wariant minimalny i maksymalny.

Tabela 2. Wielkość populacji docelowej

Wariant	Wielkość populacji
Minimalny (-20%)	18
Optymalny	23
Maksymalny (+20%)	28

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Ze względu na fakt, że Kuvan dostępny jest dla pacjentów jedynie w ramach importu docelowego, przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii, całość populacji zostanie objęta nowym leczeniem.

Częstość łagodnej hiperfenyloalaninemii w populacji polskiej okazuje się stosunkowo niska. Jest około 5 razy mniejsza w porównaniu z postacią klasyczną – wynosi 1:36 000 noworodków⁴. Opierając się na danych udostępnionych przez GUS⁵ dotyczących urodzeń żywych dzieci, za pomocą arkusza Excel i jego funkcji progностycznych oszacowano roczną liczbę nowych przypadków na 6 – 7 osób.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 6 – 7.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 23 (18 – 28) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 29 (24 – 32) osobo-lat.

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków fenylketonurii z hiperfenyloalaninemią oszacowana została na 6 – 7 osób rocznie.

Lek stosowany jest u pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie sepiapteryną. Ze względu na nieuleczalny charakter choroby, oceniana technologia będzie przyjmowana długotrwale. W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 23 (18 – 28) osobo-lat. W trakcie drugiego roku populacja docelowa wyniesie ok. 29 (24 – 32) osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

³ https://www.bjp.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/078/RPT/OT_4211_10_2024_Kuvan_BIP.pdf [dostęp: 13.10.2025].

⁴ S. Jarocho-wicz, A. Mazur, *Fenylketonuria – choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie*, Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego Rzeszów 2007, 1, 76–90, Wydawnictwo UR 2007 ISSN 1730-3524, https://www.eicem.ur.edu.pl/system/tdf/09_z1_2007.pdf?file=1&type=node&id=285&force= [dostęp: 29.10.2025 r.].

⁵ <https://ssqk.stat.gov.pl/Ludnosc.html> [dostęp: 29.10.2025 r.].

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących sepiapteryny we wskazaniu w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci z fenylketonurią (PKU), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniach 7–14.10.2025 roku, aktualizację wykonano 16.02.2026 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2 Strategia wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli i dzieci z fenylketonurią i hiperfenyloalaninemią	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	sepiapteryna	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

Do analizy włączono trzy pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące sepiapterynę z placebo (APHENITY) i dwa porównujące sepiapterynę z sapropteryną (PTC923-PKU-301, ACTRN12618001031257) oraz jednoramienne badanie PTC923-MD-004-PKU. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Skuteczność sepiapteryny oceniano w ramach czterech badań klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów z PKU.

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
APHENITY (PTC923-MD-003-PKU, NCT05099640) Muntau 2024, Zori 2024 Badanie interwencyjne, pivotalowe <u>Źródło finansowania:</u> PTC Therapeutics	<u>Badanie:</u> - wieloośrodkowe, globalne, - III fazy, - zakończone, - składało się z 2 części: fazy otwartej, której celem była ocena odpowiedzi pacjentów na sepiapterynę, a następnie fazy podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, <u>Hipoteza:</u> typu <i>superiority</i> (względem placebo). <u>Okres obserwacji:</u> 28-35 dni oceny odpowiedzi na sepiapterynę (część 1) 42 dni (randomizowana faza leczenia [część 2]).	Mediana wieku w momencie udzielania świadomej zgody wynosiła 14 lat (zakres: 2-54), a uczestnicy byli w większości rasy białej (91,8%). Mężczyźni stanowili 54,1% populacji. U ponad połowy (65,5%) ze 110 uczestników PKU rozpoznano tuż po urodzeniu, a u większości (82,7%) występowała „definiowana biochemicznie” nieklasyczna postać PKU. <u>Liczba pacjentów w 2. części badania którzy w części 1 wykazali co najmniej 30% redukcję poziomu fenyloalaniny</u> Grupa interwencji: 49 Grupa placebo: 49	I. W części 1., uczestnicy (n=157) otrzymywali codziennie sepiapterynę w otwartym schemacie leczenia przez 14 dni, w dawkach zależnych od wieku: 0 do <6 miesięcy: 7,5 mg/kg/dzień, 6 do <12 miesięcy: 15 mg/kg/dzień, 12 miesięcy do <2 lat: 30 mg/kg/dzień, ≥2 lata: 60 mg/kg/dzień. II. W części 2. badania, po dwutygodniowym okresie wypłukania (washout), uczestnicy w wieku 2 lat i starsi, którzy w części 1 wykazali co najmniej 30% redukcję poziomu fenyloalaniny (Phe) we krwi, zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup: - Grupa leczona sepiapteryną (n=49): - Tydzień 1.-2.: 20 mg/kg/dzień - Tydzień 3.-4.: 40 mg/kg/dzień - Tydzień 5.-6.: 60 mg/kg/dzień - Grupa placebo (n=49): leczenie przez 6 tygodni. Uczestnikom zalecono kontynuację dotychczasowej diety bez zmian.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Średnia zmiana poziomu fenyloalaniny we krwi względem wartości wyjściowej w tygodniach 5. i 6. (średnia z dwutygodniowych okresów) w fazie podwójnie zaślepionej części 2. badania. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - Odsetek uczestników z wyjściowym poziomem fenyloalaniny (Phe) ≥600 μmol/L, którzy osiągają poziom <600 μmol/L na koniec okresu leczenia w fazie podwójnie zaślepionej. - Odsetek uczestników z wyjściowym poziomem Phe ≥360 μmol/L, którzy osiągają poziom <360 μmol/L na koniec okresu leczenia w fazie podwójnie zaślepionej. - Średnia zmiana oraz procentowa zmiana poziomu Phe we krwi względem wartości wyjściowej dla każdego poziomu dawkowania. - Liczba i nasilenie działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i>, TEAE), wyniki badań laboratoryjnych, parametrów

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
				życiowych, badań fizykalnych oraz EKG.
PTC923-MD-004-PKU NCT05166161 <i>Sacharow 2024, Hollander 2024</i> Badanie interwencyjne <u>Źródło finansowania:</u> PTC Therapeutics	<u>Badanie:</u> • trwające (szacowana data ukończenia: 30.04.2026 r.), • III fazy, • wielośrodkowe, • otwartej próby, • głównym celem tego badania jest ocena długoterminowego bezpieczeństwa PTC923 u uczestników z fenylketonurią oraz ocena zmian w stosunku do wartości wyjściowej w spożyciu fenylalaniny (Phe)/białka w diecie. <u>Hipoteza:</u> testowanie hipotezy dla głównego punktu końcowego skuteczności zostanie przeprowadzone po zakończeniu badania, natomiast analiza śródkresowa miała charakter opisowy i miała na celu dostarczenie danych wspierających procesy rejestracyjne. <u>Czas trwania badania:</u> minimum 12 miesięcy.	Uczestnicy kwalifikujący się do badania to: • Uczestnicy z badania wstępnego (feeder): osoby, które ukończyły badanie wstępne fazy 3 sponsorowane przez PTC Therapeutics (PTC). • Uczestnicy bez badania wstępnego z kontrolowanym poziomem Phe: osoby, które nie brały udziału w badaniu wstępnym, a u których poziom fenylalaniny (Phe) we krwi wynosi $<360 \mu\text{mol/L}$ na początku badania. • Uczestnicy bez badania wstępnego z niekontrolowanym poziomem Phe: osoby, które nie brały udziału w badaniu wstępnym, a u których poziom fenylalaniny (Phe) we krwi wynosi $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ na początku badania.	Wszyscy uczestnicy otrzymywali sepiapterynę w postaci proszku do stosowania doustnego, pakowaną w saszetki po 250 mg i 1000 mg. Po włączeniu do badania, dawka leku jest ustalana na podstawie masy ciała i wieku pacjenta, zgodnie z poniższym schematem: • 0 do <6 miesięcy: do 7,5 mg/kg/dobę • 6 do <12 miesięcy: do 15 mg/kg/dobę • 12 miesięcy do <2 lat: do 30 mg/kg/dobę • ≥ 2 lata: do 60 mg/kg/dobę <u>Grupa A</u> – uczestnicy z poziomem fenylalaniny (Phe) we krwi $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ <u>Grupa B</u> – uczestnicy z poziomem fenylalaniny (Phe) we krwi $<360 \mu\text{mol/L}$	<u>Pierwszorzędowe:</u> • dot. bezpieczeństwa: nasilenie i liczba TEAE, kliniczne badania laboratoryjne, parametry życiowe i badania fizykalne w okresie leczenia, • dot. skuteczności: średnia zmiana spożycia fenylalaniny (Phe) względem wartości wyjściowej do 26. tygodnia. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • zmiana względem wartości wyjściowej w wyniku PKU-QOL (jakość życia w fenylketonurii) według grupy wiekowej, • zmiana względem wartości wyjściowej w wyniku EQ-5D według grupy wiekowej.
PTC923-PKU-301 AMPLIPHY Numer EUCT: 2023-506238-61-00 <i>Giżewska 2026</i> Badanie interwencyjne <u>Źródło finansowania:</u> PTC Therapeutics	<u>Badanie:</u> • wielośrodkowe (również przeprowadzane w Polsce), • III fazy, • randomizowane, • typu crossover, • otwartej próby, • zakończone, • badanie zostało przeprowadzone w 2 częściach; w części 1 badania uczestnicy przyjmowali sepiapterynę; w części 2 badania uczestnicy przyjmowali sepiapterynę oraz sapropterynę, • w 1 części badania sprawdzano wrażliwość na leczenie sepiapteryną przez 2 tygodnie (jeśli u uczestników podczas leczenia nie stwierdzono	W badaniu mogły brać udział pacjenci z jakąkolwiek mutacją PAH, przy czym osoby z klasyczną PKU (≥ 2 historyczne stężenia Phe $\geq 1200 \mu\text{mol/L}$) będą stanowić maksymalnie 30% grupy bezpieczeństwa. • W badaniu wzięło udział 82 uczestników z PKU, w tym 43 kobiety i 39 mężczyzn, w wieku od 2 do 66 lat w momencie włączenia do badania. Średni wiek uczestników wynosił 15 lat. • 10 uczestników pochodziło z Polski. • Spośród tych 82 uczestników 38 przyjmowało sapropterynę w momencie przystąpienia do badania. Uczestnicy zgodzili się przerwać przyjmowanie sapropteryny na 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia w ramach tego badania.	• Część 1: Wszyscy uczestnicy otrzymywali 60 mg/kg/dobę sepiapteryny przez 14 dni. Włączono 82 pacjentów. • Część 2: Wszyscy uczestnicy otrzymywali 60 mg/kg/dobę sepiapteryny przez 4 tygodnie i 20 mg/kg/dobę sapropteryny przez 4 tygodnie (kolejność ustalona w drodze randomizacji). Randomizowano 62 pacjentów. • Każdy cykl leczenia był oddzielony 24-30 dniowym okresem wypłukania (washout). • Badanie ukończyło 60 pacjentów.	<u>Pierwszorzędowe:</u> • średnia zmiana poziomu Phe we krwi od wartości wyjściowej do tygodnia 3 i 4 (średnia z okresu 2 tygodni) u uczestników z obniżeniem poziomu Phe od wartości wyjściowej $\geq 30\%$ podczas części 1 • średnia zmiana stężenia Phe we krwi od wartości wyjściowej do tygodnia 3 i 4 (średnia z okresu 2 tygodni)- część 2 badania. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • odsetek uczestników z wyjściowym poziomem Phe we krwi $\geq 600 \mu\text{mol/L}$, którzy osiągnęli poziom Phe $<600 \mu\text{mol/L}$ wśród uczestników z obniżeniem poziomu Phe o $\geq 30\%$ w stosunku

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	średniego spadku poziomów Phe o co najmniej 20%, nie mogli wziąć udziału w części 2 badania), następnie pacjenci przechodzili okres eliminacji; - w części 2 badania uczestnicy przyjmowali 1 lek (sepiapterynę lub sapropterynę) codziennie przez 4 tygodnie; po tym następował 2-tygodniowy okres eliminacji przed zmianą leczenia na inne, trwające również przez 4 tygodnie; - głównym celem było porównanie skuteczności sepiapteryny i sapropteryny w obniżaniu poziomu fenyloalaniny we krwi u uczestników z PKU; - uczestnicy, którzy ukończyli zarówno część 1, jak i część 2, brali udział w badaniu przez okres do około 5,5 miesiąca; - rozpoczęło się w kwietniu 2024 r., a zakończyło w marcu 2025 r.	- Podczas badania uczestnicy: - przestrzegali swojej zwykłej diety, upewniając się, że nie zmieniają ilości spożywanego białka; - prowadzili dziennik dotyczący swojej diety, aby dietetyk mógł go przejrzeć i pomóc w kontrolowaniu ilości spożywanego białka.		do wartości wyjściowej w części 1. - odsetek uczestników z wyjściowym poziomem fenyloalaniny we krwi ≥ 600 $\mu\text{mol/l}$, którzy osiągnęli poziom fenyloalaniny < 600 $\mu\text{mol/l}$. - liczba uczestników z TEAE.
PKU-002 ACTRN12618001031257 Bratkovic 2022 Badanie interwencyjne <u>Źródło finansowania:</u> Censa Pharmaceuticals Australia Pty Ltd	<u>Badanie:</u> - wieloośrodkowe (Australia + 1 ośrodek w Europie – Gruzja), - zakończone, - fazy II, - randomizowane, - typu <i>double crossover</i>, - otwartej próby, - z aktywną kontrolą. <u>Hipoteza:</u> typu <i>superiority</i>. <u>Okres obserwacji:</u> - czas trwania fazy wstępnej (<i>Run-in</i>): 7-dniowy okres przed rozpoczęciem badania, - czas trwania głównej fazy badania: 5 tygodni (obejmujących okres leczenia i wypłukania).	Badanie przeprowadzono na populacji wszystkich osób z potwierdzoną biochemiczną diagnozą PKU, bez dalszej selekcji pod kątem obecności fenotypu PKU reagującego na BH4. Kwalifikującymi się osobami byli dorośli mężczyźni lub kobiety (w wieku 18–60 lat) z PKU, zdefiniowanym jako wcześniejszy pomiar stężenia fenyloalaniny we krwi > 360 $\mu\text{mol/l}$ oraz co najmniej jeden pomiar > 450 $\mu\text{mol/l}$ podczas okresu badań przesiewowych przed badaniem lub średnia z 3 ostatnich pomiarów stężenia fenyloalaniny we krwi > 450 $\mu\text{mol/l}$ na podstawie historii medycznej, w tym co najmniej jeden pomiar wykonany podczas badań przesiewowych. - Średni wiek uczestników wynosił 26 lat, a średnia masa ciała – 69 kg. - Kobiety stanowiły 67% badanej populacji. - Wszyscy uczestnicy nie byli wcześniej leczeni sapropteryną.	Badanie obejmowało 6 grup sekwencyjnych, po 4 pacjentów w każdej, co dało łącznie 24 uczestników. Każda grupa była losowo przydzielona do otrzymywania trzech 7-dniowych cykli leczenia w losowej kolejności: - sepiapteryna 60 mg/kg/dzień - sepiapteryna 20 mg/kg/dzień - sapropteryna 20 mg/kg/dzień Każdy cykl leczenia był oddzielony 7-dniowym okresem wypłukania (<i>washout</i>).	<u>Pierwszorzędowe:</u> - średnia bezwzględna zmiana oraz procentowa średnia zmiana stężenia fenyloalaniny (Phe) w osoczu względem wartości wyjściowej. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - bezpieczeństwo i tolerancja leczenia, obejmujące ocenę badań fizykalnych, EKG, parametrów życiowych, wyników badań laboratoryjnych oraz zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		• 11 z 24 uczestników (46%) miało biochemicznie potwierdzoną klasyczną postać PKU, zdefiniowaną jako dowolny udokumentowany pomiar poziomu Phe we krwi wynoszący co najmniej 1200 $\mu\text{mol/L}$. • Suplementy zawierające aminokwasy stosowane w leczeniu PKU były przyjmowane przez: - o 22 uczestników (92%) przed rozpoczęciem badania, - o 23 uczestników (96%) w trakcie trwania badania.		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Sephience, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> [dostęp: 03.10.2025 r.], <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12618001031257> [dostęp: 03.10.2025 r.], <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506238-61-00> [dostęp: 29.12.2025].

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo. Jednakże w badaniu ACTRN12618001031257 (przeprowadzonym głównie w Australii) oraz PTC923-PKU-301 (przeprowadzonym w Europie), zastosowano sapropterynę jako lek porównawczy. Celem tych badań było wykazanie wyższości ocenianej technologii względem aktywnego komparatora.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie PTC923MD-003-PKU (główne badanie rejestracyjne):

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności.
- Jakości życia:
 - Brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.
- Wyleczenia:
 - Brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Średnia zmiana poziomu fenyloalaniny (Phe) we krwi od wartości wyjściowej do 5. i 6. tygodnia (średnio w okresie 2 tygodni) w części 2. fazy podwójnie ślepej próby – **pierwszorzędowy punkt końcowy**.
 - Odsetek uczestników z wyjściowym stężeniem fenyloalaniny (Phe) $\geq 600 \mu\text{mol/L}$, którzy osiągnęli stężenie Phe $< 600 \mu\text{mol/L}$ na koniec okresu leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby.
 - Odsetek uczestników z wyjściowym stężeniem Phe $\geq 360 \mu\text{mol/L}$, którzy osiągnęli stężenie Phe $< 360 \mu\text{mol/L}$ na koniec okresu leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby.
 - Średnia zmiana oraz procentowa zmiana stężenia Phe we krwi względem wartości wyjściowej dla każdego poziomu dawkowania.
- Bezpieczeństwa:
 - Nasilenie i liczba zdarzeń niepożądanych zaistniały w trakcie leczenia, wyniki badań laboratoryjnych, parametry życiowe, wyniki badań przedmiotowych oraz EKG.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Sephience przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.4.

Podsumowanie

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do leczenia produktem Sephience w badaniu rejestracyjnym były bardzo szczegółowe i rygorystyczne. Wymagano m.in. niekontrolowanego poziomu fenyloalaniny (Phe) we krwi ($\geq 360 \mu\text{mol/L}$), potwierdzonego rozpoznania PKU z HPA, gotowości do niezmienniania diety oraz ścisłego przestrzegania zasad antykoncepcji. Wykluczano osoby z chorobami przewodu pokarmowego, po operacjach żołądka, z alergią na BH4 lub sepiapterynę, uczestniczące w innych badaniach klinicznych, z istotnymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi, poważnymi chorobami neuropsychiatrycznymi, upośledzoną czynnością nerek, leczone lekami hamującymi syntezę folianów, z niedoborem BH4, po rozległych zabiegach chirurgicznych, przyjmujące suplementację BH4 lub pegwaliazę oraz te, które nie były gotowe na okres wypłukania z tych terapii.

W ChPL Sephience kryteria są bardziej ogólne i skoncentrowane na bezpieczeństwie stosowania leku w praktyce klinicznej. Wskazaniem do leczenia jest rozpoznanie HPA u pacjentów z PKU, brak przeciwwskazań oraz potwierdzona skuteczność terapii (spadek Phe o $\geq 15\%$ po 14 dniach). Wyklucza się pacjentów z nadwrażliwością na lek lub jego składniki, dziedziczną nietolerancją fruktozy, kobiety w ciąży i karmiące piersią (zaleca się unikanie), osoby bez skuteczności leczenia, z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz przyjmujące określone leki mogące wchodzić w interakcje z sepiapteryną. W porównaniu do badania rejestracyjnego, ChPL nie precyzuje poziomów Phe, nie wymaga ścisłej kontroli antykoncepcji ani nie wyklucza tak szerokiego zakresu schorzeń i sytuacji klinicznych.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Przeprowadzono jedynie ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego PTC923-MD-003-PKU, którą przedstawiono w załączniku 9.5.

Wnioski

Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu APHENITY, mierzonego narzędziem RoB 2.0, została określona jako niska. Badanie charakteryzowało się scentralizowanym procesem randomizacji i zaślepienia. Wynik pierwotny – zmiana stężenia fenyloalaniny – miał charakter obiektywny. Punkty końcowe zostały jasno określone w projekcie badania i konsekwentnie raportowane w publikacji, bez oznak selektywnego raportowania. Jedyne zastrzeżenie budzi zawężenie populacji w randomizowanej części, ponieważ uczestniczyły w niej tylko osoby, które wcześniej zareagowały na lek. Oznacza to, że choć wyniki są bardzo wiarygodne dla tej wyselekcjonowanej podgrupy pacjentów z fenyloketonurią, ich ekstrapolacja na całą populację pacjentów z PKU jest ograniczona.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- PTC923-MD-003-PKU (badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, podwójnie zaślepienie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania sepiapteryny w porównaniu z placebo u uczestników z fenyloketonurią w każdym wieku;
- PTC923-MD-004-PKU – trwające, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 3 z udziałem pacjentów z PKU, którzy uczestniczyli w badaniu 003-PKU;
- PKU-002 – badanie fazy 2, randomizowane, podwójnie krzyżowe, otwarte, z aktywnym komparatorem, mające charakter badania typu *Proof of Concept*, oceniające preparat CNSA-001 (sepiapteryna) w postaci proszku do sporządzania zawiesiny u pacjentów z fenyloketonurią (PKU).

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego odnaleziono dodatkowe źródła informacji:

- publikacja Muntau 2024 oraz Zori 2024 opisujące wyniki badania rejestracyjnego;
- publikacja Sacharow 2024 oraz abstrakt konferencyjny Hollander 2024 dot. fazy przedłużonej głównego badania rejestracyjnego;
- wyniki z badania rejestracyjnego, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu;
- badanie PTC923-PKU-301⁶, którego celem była ocena skuteczności i wykazanie znacznej korzyści sepiapteryny w porównaniu z zatwierdzoną dawką sapropteryny w zmniejszaniu stężenia fenyloalaniny (Phe) we krwi u uczestników z fenyloketonurią (PKU), wyniki opisano w publikacji Giżewska 2026;
- publikacja Bratkovic 2022, opisująca wyniki badania PTU-002.

Ryzyko błędu systematycznego dla badania rejestracyjnego PTC923-MD-003-PKU oceniono (wg narzędzia RoB dla badań z randomizacją) jako niskie.

⁶ <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506238-61-00> [dostęp: 30.10.2025 r.].

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Skuteczność sepiapteryny oceniano w ramach trzech badań klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów z fenyloketonurią.

Badanie rejestracyjne

Badanie PTC923-MD-003-PKU było 2-częściowym, globalnym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, badaniem klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym uczestniczyło 157 pacjentów w różnym wieku z PKU. W części 1 badania sprawdzano odpowiedź na sepiapterynę, stosując 14-dniowy okres leczenia sepiapteryną prowadzonego metodą otwartej próby, a następnie co najmniej 14-dniowy okres wypłukiwania sepiapteryny. U 73,1% (114/156) uczestników badania wystąpiło obniżenie stężenia fenyloalaniny we krwi o $\geq 15\%$ w odpowiedzi na sepiapterynę. Uczestnikom zalecono kontynuację dotychczasowej diety bez zmian. Pacjenci w wieku ≥ 2 lat, u których nastąpiło obniżenie stężenia fenyloalaniny we krwi o $\geq 15\%$, zostali sklasyfikowani jako wykazujący odpowiedź i przeszli do części 2. (n = 110). Po okresie wypłukiwania w części 1. pacjenci zostali losowo przypisani w równych proporcjach do grupy przyjmującej sepiapterynę w dawce 20 mg/kg mc. na dobę w tygodniu 1. i 2., 40 mg/kg mc. na dobę w tygodniu 3. i 4., 60 mg/kg mc. na dobę w tygodniu 5. i 6. (n = 56) lub placebo (n = 54) przez 6 tygodni. Skuteczność oceniano na podstawie średniej zmiany stężenia fenyloalaniny we krwi od punktu wyjściowego do tygodnia 5. i 6. w grupie leczonej sepiapteryną w porównaniu ze średnią zmianą w grupie otrzymującej placebo u pacjentów, u których wystąpiło $\geq 30\%$ obniżenie stężenia fenyloalaniny we krwi podczas części 1.

Poniżej (Tabela 5 i Tabela 6) przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Tabela 5. Średnia zmiana stężenia Phe we krwi od punktu wyjściowego do tygodnia 5. i tygodnia 6. podczas części 2 (zbiór poddawany analizie głównej z obniżeniem stężenia Phe od punktu wyjściowego $\geq 30\%$ podczas części 1) – pierwszorzędowy punkt końcowy

Grupa leczenia	Sepiapteryna	Placebo
Liczba pacjentów (FAS z $\geq 30\%$ redukcją Phe w Części 1)	49	49
Średnia wartość wyjściowa stężenia Phe ($\mu\text{mol/L}$, SD)*	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)
Średnia wartość stężenia Phe po 5. i 6. tyg. Leczenia ($\mu\text{mol/L}$, SD)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)
Rzeczywista zmiana Phe względem wartości wyjściowej (średnia, $\mu\text{mol/L}$)	-410,07	-16,19
Średnia redukcja stężenia Phe (%)	63	2,5
Odchylenie standardowe (SD)	204,44	198,64
Średnia LS (SE)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)
Średnia LS – różnica pomiędzy sepiapteryną a placebo	-395,87	
SE, 95% CI	33,85; (-463,07; -328,66)	
Wartość p	<0,0001	

FAS – pełny zestaw analiz (ang. *full analysis set*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); LS – najmniejsze kwadraty (ang. *least squares*); MMRM – model mieszany dla pomiarów powtarzanych (ang. *mixed model for repeated measures*); Phe – fenyloalanina (ang. *phenylalanine*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

* Punkt wyjściowy to średnia stężeń Phe we krwi podczas wizyt w dniu -1. i dniu 1. w części 2.

Średnie LS, błędy standardowe, przedziały ufności i wartości p uzyskano w modelu MMRM ze zmianą stężenia Phe we krwi od punktu wyjściowego do ocen po punkcie wyjściowym jako zmiennej odpowiedzi i stałych skutków leczenia, wyjściowej wartości stężenia Phe we krwi, stratyfikacji zależnie od wyjściowego stężenia Phe, wizyty i interakcji pomiędzy leczeniem a wizytą.

Źródło: ChPL Sephience, s. 11, EPAR Sephience, s. 93.

Tabela 6. Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych

Punkt końcowy	Sepiapteryna	Placebo	OR (95% CI)	Wartość p
Odsetek pacjentów z wyjściowym stężeniem Phe $\geq 600 \mu\text{mol/L}$, którzy osiągnęli stęż. $< 600 \mu\text{mol/L}$	26/28 (92,9%)	9/30 (30,0%)	30,33 (5,3; 294,24)	<0,0001

Punkt końcowy	Sepiapteryna	Placebo	OR (95% CI)	Wartość p
Odsetek pacjentów z wyjściowym stężeniem Phe ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$, którzy osiągnęli stęż. < 360 $\mu\text{mol/L}$	37/44 (84,1%)	4/43 (9,3%)	51,54 (12,28; 245,34)	<0,0001

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); Phe – fenyloalanina (ang. *phenylalanine*)

Źródło: EPAR Sephience, s. 93-94.

Badanie PTC923-MD-003-PKU wykazało, że sepiapteryna (Sephience) istotnie obniża stężenie fenyloalaniny we krwi u pacjentów z fenyloketonurią (PKU) w porównaniu do placebo. W populacji pacjentów z odpowiedzią $\geq 30\%$ w fazie wstępnej, średnia redukcja Phe po 6 tygodniach leczenia wyniosła $-410,07$ $\mu\text{mol/L}$ dla sepiapteryny wobec $-16,19$ $\mu\text{mol/L}$ dla placebo (różnica średniej najmniejszych kwadratów: $-395,87$ $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,0001$). Odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości Phe (< 600 $\mu\text{mol/L}$ oraz < 360 $\mu\text{mol/L}$) był wyższy w grupie sepiapteryny niż w grupie placebo.

Badanie PTC923-MD-004-PKU

Trwające, długoterminowe, otwarte badanie fazy 3 PTC923-MD-004-PKU zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu sepiapteryny na tolerancję Phe, potwierdzenia trwałości redukcji Phe we krwi i ustalenia długoterminowego bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Tabela 7. Zmiana spożycia fenyloalaniny z diety (mg/kg/dobę) od wartości wyjściowej do 26. Tygodnia

	Wartość wyjściowa	Tydzień 26
Liczba pacjentów	102	81
Średnie spożycie Phe (mg/kg/dobę)	27,56	62,52
Odchylenie standardowe	18	41,5
Średnia zmiana względem wartości wyjściowej (mg/kg/dobę)	36,47	
Odchylenie standardowe	36,86	

Źródło: EPAR Sephience, s.99.

W badaniu odnotowano średnio 2,3-krotny wzrost spożycia Phe przy utrzymaniu stężenia Phe we krwi < 360 $\mu\text{mol/L}$ w tygodniu 26.

Tabela 8. Odsetek odpowiedzi na leczenie sepiapteryną w zależności od grupy wiekowej (ogółem w badaniu PTC923-MD-003-PKU i badaniu PTC923-MD-004-PKU)

Kategoria	≥ 2 lata	< 2 lata	1– < 2 lata	< 1 rok
Liczba leczonych	154	33	25	8
Odpowiedź $\geq 15\%$	112 (73,2%)	22 (66,7%)	17 (68,0%)	5 (62,5%)
Odpowiedź $\geq 30\%$	101 (66,0%)	18 (54,5%)	13 (52,0%)	5 (62,5%)
Odsetek z Phe < 360 $\mu\text{mol/L}$ w tyg. 2	37/44 (84,1%)	17/23 (74,0%)	13/18 (72,0%)	4/5 (80,0%)

Data odcięcia: 13 lutego 2025 r.

Źródło: EPAR Sephience, s.100.

Wyniki dla dzieci < 2 lat (na podstawie najnowszych danych):

- Liczba dzieci < 2 lat z oceną tolerancji Phe: 8 ukończyło 26 tygodni, 7 w trakcie.
- Wzrost tolerancji Phe: Średnio 2,9-krotny wzrost spożycia Phe w tygodniu 26.
- Odsetek utrzymujących Phe < 360 $\mu\text{mol/L}$ przez 26 tygodni: 86,6% (< 2 lata), 75,1% (≥ 2 lata).
- Wyniki podobne w grupach < 1 roku i 1– < 2 lat.

Dodatkowo, u pacjentów, którzy ukończyli badanie 003-PKU i przystąpili do długoterminowego przedłużenia badania 004-PKU, wykazano trwałe zmniejszenie stężenia Phe we krwi oraz tolerancję zwiększonego stężenia Phe w diecie.

Badanie PTC923-PKU-301

Badanie PKU-301 jest zakończonym badaniem fazy 3, randomizowanym, z zastosowaniem schematu naprzemiennego (crossover), otwartym, z aktywną kontrolą, porównującym sepiapterynę z sapropteryną u uczestników z fenyloketonurią w wieku ≥ 2 lat. Główna analiza badania skupiała się na uczestnikach części 2, u których poziom Phe spadł o co najmniej 30% podczas części 1 badania. W tych wynikach uwzględniono 58

uczestników. Analiza dodatkowa została przeprowadzona w celu zbadania wyników wszystkich 62 uczestników części 2. Sepiapteryna wykazała statystycznie istotne obniżenie poziomu fenyloalaniny, przewyższając skuteczność sapropteryny.

Poniżej zestawiono najważniejsze wyniki.

Tabela 9. Zestawienie wyników dla badania PTC923-PKU-301

	Sapropteryna	Sepiapteryna
Średnia zmiana stężenia Phe we krwi od wartości wyjściowej do tygodnia 3 i 4 (średnia z okresu 2 tygodni) u uczestników, u których stwierdzono zmniejszenie stężenia Phe od wartości wyjściowej ≥30% podczas części 1.		
Liczba uczestników objętych analizą	56	58
Średnia LS (SE)	-256,6 (28,22)	-437,0 (27,95)
wartość p	<0,0001	
Średnia LS – różnica (%95 CI)	-180,4 (-229,5; -131,4)	
Średnia zmiana poziomu Phe we krwi od wartości wyjściowej do tygodnia 3 i 4 (średnia z okresu 2 tygodni)		
Liczba uczestników objętych analizą	60	62
Średnia LS (SE)	-174,4 (48,34)	-355,5 (48,42)
wartość p	<0,0001	
Średnia LS – różnica (%95 CI)	-181,1 (-228,5; -133,7)	
Odsetek uczestników z wyjściowym poziomem Phe we krwi ≥600 μmol/l, którzy osiągnęli poziom fenyloalaniny <600 μmol/l wśród uczestników z obniżeniem poziomu fenyloalaniny o ≥30% w stosunku do wartości wyjściowej w części 1.		
Liczba uczestników objętych analizą	39	37
Odsetek (%)	51,3	89,3
Odsetek uczestników z wyjściowym poziomem Phe we krwi ≥600 μmol/l, którzy osiągnęli poziom fenyloalaniny <600 μmol/l		
Liczba uczestników objętych analizą	42	39
Odsetek (%)	52,4	89,7

LS – najmniejsze kwadraty (ang. *least squares*); Phe – fenyloalanina (ang. *phenylalanine*); m SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Źródło: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506238-61-00> [dostęp: 29.12.2025]

Badanie ACTRN12618001031257

Badanie PKU-002 było randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym fazy II z zastosowaniem metody podwójnie krzyżowej, mającym na celu ocenę skuteczności sepiapteryny u 24 pacjentów z PKU. Każdy uczestnik otrzymał trzy różne terapie (sepiapteryna 60 mg/kg, sepiapteryna 20 mg/kg, sapropteryna 20 mg/kg) w losowej kolejności, z 7-dniowym okresem leczenia i wypłukiwania. Skuteczność oceniano na podstawie spadku stężenia fenyloalaniny we krwi. Sepiapteryna wykazała statystycznie istotne obniżenie poziomu fenyloalaniny, przewyższając skuteczność sapropteryny, w przypadku zastosowania najwyższej dawki tj. 60 mg/kg m.c. W przypadku alternatywnego dawkowania (20 mg/kg m.c.) ocenianej technologii, różnica nie była istotna statystycznie.

Tabela 10. Zestawienie wyników

Grupa leczenia	Sepiapteryna 20 mg/kg/d	Sepiapteryna 60 mg/kg/d	Sapropteryna 20 mg/kg/d
Liczba pacjentów	24	24	24
Średnia zmiana stężenia Phe ($\mu\text{mol/l}$)	-143,7	-210,1	-90,8
Odchylenie standardowe	224,79	235,78	226,85
% zmiana względem wyjściowej	-17,4%	-29,3%	-16,8%
Odchylenie standardowe (%)	54,07	37,69	39,09

Źródło: EPAR Sephience, s.75.

- Sepiapteryna 20 mg/kg vs sapropteryna 20 mg/kg: różnica LS = -55,42; SE = 38,95; p = 0,2740.
- Sepiapteryna 60 mg/kg vs sapropteryna 20 mg/kg: różnica LS = -114,91; SE = 38,98; **p = 0,0098**.
- Sepiapteryna 20 mg/kg vs sepiapteryna 60 mg/kg: różnica LS = 59,49; SE = 39,04; p = 0,1349.

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Zaktualizowana analiza zbiorcza danych dotyczących bezpieczeństwa została przedstawiona dla uczestników, którzy byli narażeni na działanie sepiapteryny w badaniach PTC923-MD-003-PKU oraz PTC923-MD-004-PKU (data odcięcia danych: 2 września 2024 r.). Łącznie 222 uczestników otrzymało co najmniej jedną dawkę sepiapteryny. Spośród nich:

- 128 uczestników (57,7%) było leczonych sepiapteryną przez co najmniej 26 tygodni,
- 95 uczestników (42,8%) otrzymywało lek przez co najmniej 52 tygodnie.

Najczęstsze działania niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*, TEAE), (obejmujące wyłącznie 168 uczestników, którzy byli faktycznie narażeni na sepiapterynę – z wyłączeniem osób otrzymujących placebo):

- infekcje górnych dróg oddechowych (20,8%),
- bóle głowy (14,9%),
- biegunka (13,1%),
- ból brzucha (4,2%),
- odbarwienie stolca (4,2%).

Większość działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany i ustępowała samoistnie. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań klinicznych stwierdzono, że sepiapteryna może wywoływać działania niepożądane przede wszystkim ze strony przewodu pokarmowego.

Poważne działania niepożądane i przerwanie leczenia:

- Nie odnotowano żadnych zgonów ani poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem.
- W sumie 3 pacjentów z PKU przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych:
 - W badaniu PTC923-MD-003-PKU 1 pacjent przerwał badanie z powodu lęku (łagodnego), a 1 pacjent przerwał badanie z powodu wymiotów (łagodnych); oba te zdarzenia uznano za potencjalnie związane z badanym leczeniem.
 - W badaniu PTC923-MD-004-PKU 1 pacjent przerwał badanie z powodu łagodnego zaparcia i wzdęć oraz umiarkowanych zaburzeń koncentracji i bólu głowy. Wszystkie 4 zdarzenia TEAE uznano za związane z badanym leczeniem.
- Zgłoszono jeden przypadek poważnego działania niepożądanego (astmatyczny napad u pacjenta z astmą), który nie był związany z leczeniem i ustąpił.

Bezpieczeństwo w różnych grupach wiekowych:

- Nie stwierdzono różnic w częstości i charakterze działań niepożądanych pomiędzy dziećmi <2 lat a starszymi pacjentami. Profil bezpieczeństwa był porównywalny we wszystkich grupach wiekowych, niezależny od pci, rasy i etniczności.

Inne aspekty bezpieczeństwa:

- Nie odnotowano istotnych zmian w badaniach laboratoryjnych, parametrach życiowych ani EKG.
- Nie wykazano istotnych interakcji lekowych z inhibitorami CYP450 czy transporterami leków, choć zaleca się ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów DHFR i SR (np. trimetoprim, metotreksat, sulfasalazyna).
- Nie zgłoszono przypadków immunotoksyczności ani uzależnienia.
- Brak danych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią – zaleca się ostrożność.

W badaniu PTC923-PKU-301 u żadnego z uczestników nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane oraz żaden nie przerwał badania z powodu działań niepożądanych. W części 1 badania u 17 z 82 uczestników (21%) wystąpiło co najmniej 1 inne niż ciężkie działanie niepożądane (głównie ból głowy, biegunka oraz ból brzucha). W części 2 badania:

- Spośród 62 uczestników, którzy przyjmowali sepiapterynę w części 2 badania, u 9 (15%) wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane, które lekarze prowadzący badanie uznali za związane z sepiapteryną.
- Spośród 60 uczestników, którzy przyjmowali sapropterynę w części 2 badania, u 4 (7%) wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane, które lekarze prowadzący badanie uznali za związane z sapropteryną.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁷, na dzień 16.02.2026 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Sephience.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁸ na dzień 16.02.2026 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Sephience oraz substancji sepiapteryna. Zidentyfikowano 41 przypadków zdarzeń niepożądanych, z czego 5 dotyczyło ciężkich przypadków. Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (19) oraz
- urazów, zatruc i powikłań zabiegowych (11).

W bazie EudraVigilance⁹ do dnia 15.02.2026 r. odnotowano 9 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Sephience i dotyczyły one przede wszystkim zaburzeń żołądkowo-jelitowych (6).

W bazie VigiAccess¹⁰ prowadzonej przez WHO, do dnia 16.02.2026 r. odnotowano 12 przypadków działań niepożądanych leku Sephience. Obejmowały one głównie zaburzenia żołądkowo-jelitowe (53%, 8 przypadków), w tym m.in. : wymioty (4), ból brzucha w górnej części (2), nudności (2);

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Do głównych ograniczeń badania należy zaliczyć selekcję do fazy randomizowanej wyłącznie pacjentów z odpowiedzią na leczenie w fazie otwartej ($\geq 15\%$ redukcji Phe), co ogranicza możliwość ekstrapolacji wyników na całą populację chorych z PKU. Ponadto, liczba pacjentów w młodszych grupach wiekowych (< 2 lat) była ograniczona, a czas trwania leczenia w fazie podwójnie zaślepionej wynosił jedynie 6 tygodni, co nie pozwala na pełną ocenę długoterminowej skuteczności terapii.
- W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo, mimo dostępności leczenia alternatywnego.
- Nieliczna populacja (< 100).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- W głównym badaniu rejestracyjnym nie prowadzono oceny jakości życia pacjentów, natomiast w jego przedłużeniu, gdzie jako jeden z punktów końcowych uwzględniono ocenę jakości życia, nie przedstawiono żadnych danych dotyczących tego aspektu.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Zarówno pierwszorzędowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.
- Ograniczone dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa: chociaż badanie PTC923-MD-004-PKU jest w toku, dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa sepiapteryny są wciąż ograniczone.

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Sepiapteryna (Sephience) jest syntetycznym prekursorem tetrahydrobiopteryny (BH4), zatwierdzonym do leczenia hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i pacjentów pediatrycznych z fenyloketonurią (PKU). Główne dowody skuteczności pochodzą z badania rejestracyjnego III fazy, PTC923-MD-003-PKU, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo. Badanie to zostało zaprojektowane w dwóch częściach: otwartej (część I, 14 dni stosowania sepiapteryny) w celu oceny wrażliwości, a następnie podwójnie zaślepionej (część II, 6 tygodni).

Analiza wykazała statystycznie istotną różnicę w redukcji Phe na korzyść sepiapteryny w porównaniu z placebo:

⁷ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 16.02.2026].

⁸ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 16.02.2026].

⁹ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 16.02.2026].

¹⁰ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 16.02.2026].

- Średnia redukcja stężenia Phe w grupie sepiapteryny wyniosła 63% (zmiana średniej najmniejszych kwadratów $-415,75 \mu\text{mol/L}$).
- Różnica średnich najmniejszych kwadratów w stosunku do placebo w tygodniu 5. i 6. wyniosła $-395,87 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: $-463,07$; $-328,66$), $p < 0,0001$.

Kliniczne znaczenie tej redukcji podkreśla fakt, że 89,8% uczestników w grupie sepiapteryny osiągnęło redukcję $\geq 30\%$ w części 2., podczas gdy w grupie placebo tylko 10,2%. Ponadto, leczenie sepiapteryną znacznie zwiększyło odsetek pacjentów osiągających cele terapeutyczne:

- 84,1% pacjentów z Phe $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ osiągnęło poziom $< 360 \mu\text{mol/L}$.
- 92,9% pacjentów z Phe $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ osiągnęło poziom $< 600 \mu\text{mol/L}$.
- 22% pacjentów osiągnęło normalizację stężenia Phe ($< 120 \mu\text{mol/L}$).

W przedłużonej części badania dodatkowo badano ocenę tolerancji spożycia Phe. Codzienne stosowanie sepiapteryny pozwoliło na około 2,3-krotny wzrost średniego dziennego spożycia Phe (27,6 mg/kg/dzień na początku badania w porównaniu do 62,5 mg/kg/dzień w 26. tygodniu). Zdecydowana większość uczestników osiągnęła znaczący wzrost spożycia białka/Phe w diecie w trakcie oceny tolerancji dietetycznej Phe, podczas gdy średni poziom Phe we krwi nie przekroczył poziomu 360 $\mu\text{mol/L}$ do 26. tygodnia.

W badaniu PKU-002, w którym porównywano skuteczność ocenianej interwencji w dwóch dawkach z alternatywnym leczeniem, tj. sapropteryną, wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść sepiapteryny w dawce 60 mg/kg/dzień w zmniejszeniu stężenia Phe w stosunku do wartości początkowych. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu PKU-301.

W trakcie badań klinicznych dla sepiapteryny nie odnotowano żadnych zgonów. W zaktualizowanym zbiorczym zestawieniu analizy bezpieczeństwa 3 uczestników, którzy otrzymali sepiapterynę, doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych. Wszystkie zdarzenia ustąpiły i żadne z nich nie zostało uznane za związane z sepiapteryną.

Należy jednak pamiętać, że badania kliniczne, na podstawie których dokonywano oceny skuteczności i bezpieczeństwa, były stosunkowo krótkie, co może budzić wątpliwości w zakresie długofalowego działania leku. Biorąc pod uwagę przewlekły i nieuleczalny charakter choroby, takie informacje są istotne dla pełnej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka związanego z długoterminowym stosowaniem preparatu. Istotnym ograniczeniem do wnioskowania jest również brak danych dotyczących jakości życia pacjentów. Zgodnie ze wskazaniem dla leku Sephience konieczne jest dalsze stosowanie rygorystycznej diety – nie jest jasne zatem jak wprowadzenie ocenianej technologii wpływa na codziennie życie pacjentów i czy obserwują jakieś korzyści.

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Lek przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: maksymalna zalecana dawka wynosi 60 mg/kg mc./dobę.
- Koszt terapii produktem leczniczym Sephience został wyliczony dla 1 roku przyjmowania.
- Na dzień 13.10.2025 cena dla ocenianej technologii była dostępna jedynie na portalu drugs.com¹¹ i wynosiła ona 3 823,53 USD za 30 saszetek po 250 mg każda oraz 15 270,40 USD za 30 saszetek po 1000 mg każda (0,51 USD za 1 mg).
- W badaniu rejestracyjnym nie podano średniej masy ciała pacjenta (średnia wieku: 14 lat), w związku z czym dane zaczerpnięto z portalu Głównego Urzędu Statystycznego¹² – średnia waga dla 14-latków w roku 2019 wynosiła 56 kg i taką wartość przyjęto do obliczeń.
- Założono, że rok liczy 365 dni.
- Średni kurs dolara amerykańskiego na podstawie tabeli nr 198/A/NBP/2025¹³ wynosił 3,6763 PLN.

6.1.2. Wyniki

Tabela 11. Szacowane koszty roczne

Substancja	Masa ciała [kg]	Dawka na kilogram [mg]	Częstotliwość	Cena za mg [PLN]	Liczba dni w roku	Koszt roczny [PLN]
sepiapteryna	56	60	1 raz na dobę	1,87	365	2 293 368

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Szacowane koszty roczne w przeliczeniu na jednego pacjenta mogą wynieść ok. 2,3 mln PLN. Wynik ten jest jednak obarczony wieloma ograniczeniami i należy traktować go z ostrożnością ze względu na:

- Brak dostępnej ceny preparatu na rynku europejskim.
- Różne schematy dawkowania w zależności od wieku i masy pacjenta.
- Średni wiek pacjentów w badaniu rejestracyjnym wynosił 14 lat. W miarę dorastania i zwiększania masy ciała pacjentów, zużycie leku będzie rosło, co z kolei spowoduje wzrost kosztów.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w I. i w II. roku.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.2.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

¹¹ <https://www.drugs.com/price-guide/sephience> [dostęp: 13.10.2025 r.].

¹² <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html> [dostęp: 13.10.2025 r.].

¹³ <https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-198-a-nbp-2025-z-dnia-2025-10-13/> [dostęp: 18.11.2025 r.].

Tabela 12. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	I. rok			II. rok		
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)		Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
Liczebność populacji docelowej	23	min	18	29	min	24
		max	28		max	32
Koszt leku [PLN]	2 293 368	min	1 834 664	2 293 368	min	1 834 664
		max	2 752 042		max	2 752 042

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	I. rok	II. rok
minimalny	33 023 952 PLN	44 031 936 PLN
podstawowy	52 747 464 PLN	66 507 672 PLN
maksymalny	77 057 176 PLN	88 065 344 PLN

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego wskazują, że roczne koszty refundacji leku Sephience dla populacji docelowej pacjentów mogą być bardzo wysokie. W pierwszym roku szacowane wydatki mieszczą się w przedziale od około 33 mln PLN (wariant minimalny) do ponad 77 mln PLN (wariant maksymalny). W drugim roku, ze względu na kumulację pacjentów wymagających przewlekłego leczenia, koszty te wzrastają i wynoszą odpowiednio od 44 mln PLN (wariant minimalny), przez 66,5 mln PLN (wariant podstawowy), do ponad 88 mln PLN (wariant maksymalny).

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Sephience we wskazaniu w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci z fenyloketonurią (PKU), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 3 października 2025 roku, aktualizację wykonano 16 lutego 2026 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: *sephience*, *sepiapterin*, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego oraz analizy materiałów opublikowanych przez zagraniczne agencje i organizacje HTA zidentyfikowano jeden dokument oceniający lek Sephience pochodzący z Niemiec. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w tym raporcie¹⁴, jako że Sephience jest lekiem sierocym, jego dodatkowy efekt terapeutyczny uznaje się za potwierdzony już w momencie dopuszczenia do obrotu. W konsekwencji IQWiG nie wykonuje standardowej analizy kosztowo-efektywności ani porównania kosztów

¹⁴ https://www.iqwig.de/download/q25-23_sepiapterin_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sqb-v_v1-0.pdf [dostęp: 16.02.2026 r.]

z terapiami alternatywnymi. Prezentowane są jedynie dane dotyczące wielkości populacji docelowej oraz koszty ocenianej terapii.

Według IQWiG szacowana liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia wynosi od 4,7 do 6,8 tys., natomiast roczne koszty terapii sepiapteryną mieszczą się w przedziale od ok. 19 tys. EUR do ponad 706 tys. EUR na osobę, zależnie od wieku i masy ciała pacjenta.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Ograniczona dostępność danych epidemiologicznych – brakuje wiarygodnych danych o liczbie pacjentów kwalifikujących się do leczenia, co utrudnia oszacowanie populacji docelowej.
- Cena leku może ulec zmianie w wyniku negocjacji z płatnikiem (np. poprzez instrumenty dzielenia ryzyka), co nie zostało uwzględnione w obliczeniach.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

W trakcie przeglądu systematycznego oraz analizowania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jeden dokument dotyczący produktu Sephience, pochodzący z Niemiec. Zawierał on jednak wyłącznie informacje o wielkości populacji docelowej (4,7–6,8 tys.) oraz rocznych kosztach terapii na pacjenta (19–706 tys. EUR).

Na podstawie obliczeń analityków oszacowano, że roczne koszty terapii na jednego pacjenta mogą wynieść ok. 2,3 mln PLN, natomiast łączny koszt refundacji leku Sephience dla populacji docelowej mieści się w przedziale 44 – 88 mln PLN.

Szacowanie wpływu na budżet utrudnia ograniczona dostępność wiarygodnych danych epidemiologicznych – co uniemożliwia precyzyjne określenie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia. Dodatkową niepewność wprowadzają potencjalne zmiany ceny leku wynikające z negocjacji z płatnikiem, w tym możliwość zastosowania instrumentów dzielenia ryzyka, które nie zostały uwzględnione w obecnych kalkulacjach.

Wszystkie te czynniki sprawiają, że przedstawione szacunki należy traktować z dużą ostrożnością – rzeczywisty koszt refundacji może znacząco różnić się od obecnych prognoz.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Sephience (sepiapteryna) we wskazaniu: w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci z fenyloketonurią (PKU) 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/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3 października 2025 roku, aktualizację wykonano 16 lutego 2026 roku, przy zastosowaniu słowa kluczowego *sephience* i *sepiapterin*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną z Niemiec. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 14.

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
G-BA	w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci z fenyloketonurią (PKU)	pozytywna	G-BA podjął decyzję o włączeniu sepiapteryny (Sephience) do Aneksu XII dyrektywy dotyczącej oceny korzyści zdrowotnych leków (AM-RL) w ramach §35a SGB V. Jako lek sierocy (orphan drug) zgodnie z Regulacją (WE) 141/2000, sam fakt uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oznacza, że jego dodatkowa korzyść jest uznana za udowodnioną (§35a ust.1 zd.11 SGB V). Jednocześnie G-BA stwierdził, że nie ma wystarczających danych pozwalających na ocenienie wielkości korzyści dla leku Sephience. Brakuje danych dotyczących śmiertelności i jakości życia pacjentów.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bratkovic 2022** Bratkovic D, Margvelashvili L, Tchan MC, Nisbet J, Smith N. *PTC923 (sepiapterin) lowers elevated blood phenylalanine in subjects with phenylketonuria: a phase 2 randomized, multi-center, three-period crossover, open-label, active controlled, all-comers study*. *Metabolism*. 2022 Mar;128:155116. doi: 10.1016/j.metabol.2021.155116. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34973284.
- Gizewska 2026** M. Gizewska et al., *Efficacy and safety of sepiapterin versus sapropterin in patients with phenylketonuria: Results from the Phase 3, randomized, crossover, open-label, active-controlled AMPLIPHY trial*, *Metabolism - Clinical and Experimental*, Volume 178, 156513, Published online January 28, 2026, DOI: [10.1016/j.metabol.2026.156513](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2026.156513)
- Hollander 2024** S. Hollander et al., *P.14 APHENITY extension study dietary phe tolerance assessment design using 3-day diet records: an interim report*, *Molecular Genetics and Metabolism* Volume 141, Supplement 1, April 2024, 108380, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108380>
- Muntau 2024** Muntau AC, Longo N, Ezgu F, Schwartz IVD, Lah M, Bratkovic D, Margvelashvili L, Kiykim E, Zori R, Campistol Plana J, Bélanger-Quintana A, Lund A, Guider L, Chakrapani A, Mungan HN, Guimas A, Cabrales Guerra IDC, MacDonald A, Ingalls K, Smith N; APHENITY study group. *Effects of oral sepiapterin on blood Phe concentration in a broad range of patients with phenylketonuria (APHENITY): results of an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*. 2024 Oct 5;404(10460):1333-1345. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01556-3. PMID: 39368841
- Sacharow 2024** S. Sacharow et al., *Preliminary results from the ongoing aphenity extension study: Sepiapterin reduces blood PHE with improved dietary PHE tolerance in participants with phenylketonuria*, *Molecular Genetics and Metabolism* Volume 141, Issue 4, April 2024, 10825, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108251>
- Zori 2024** R. Zori et. al., *Efficacy and safety of oral sepiapterin in participants with phenylketonuria on sapropterin dihydrochloride at time of Phase 3 aphenity study entry*, *Molecular Genetics and Metabolism* Volume 141, Issue 4, April 2024, 108277, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108277>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACMG 2023** W.E. Smith et al., *ACMG PRACTICE GUIDELINE Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*, *Genetics in Medicine* Volume 27, Issue 1, January 2025, 101289, <https://doi.org/10.1016/j.gim.2024.101289>
- G-BA 2026** https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-7657/2026-01-22_AM-RL-XII_Sepiapterin_D-1224_EN.pdf [dostęp: 16.02.2026]
- IQWiG 2026** https://www.iqwig.de/download/q25-23_sepiapterin_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sqb-v_v1-0.pdf [dostęp: 16.02.2026]
- Wegberg 2025** A.M.J. van Wegberg et al., *European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision*, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 145, Issue 2, June 2025, 109125, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109125>

Pozostałe publikacje

- AOTMIT-OT.4211.10.2024** Kuvan, Sapropterinum, tabletki do sporządzania roztworu doustnego 100 mg we wskazaniach: nietypowa postać fenylketonurii–niedoborytetrahydrobiopteryny (BH4), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu(GTP-CH). Data ukończenia: 1 sierpnia 2024 r.
- Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)** <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12618001031257> [dostęp: 29.12.2025]
- ChPL Sephience** Charakterystyka Produktu Leczniczego Sephience, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166289/anx_166289_pl.pdf [dostęp: 18.11.2025]
- clinical.trials** <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> [dostęp: 29.12.2025]
- Drugs.com** <https://www.drugs.com/price-guide/sephience> [dostęp: 13.10.2025]
- EPAR Sephience** European Public Assessment Report Sephience, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sephience-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 18.11.2025]
- EudraVigilance** <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 16.02.2026]
- FAERS** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 16.02.2026]
- Kurs walut NBP** <https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-198-a-nbp-2025-z-dnia-2025-10-13/> [dostęp: 18.11.2025]
- GUS Ludność** <https://ssqk.stat.gov.pl/Ludnosc.html> [dostęp: 29.10.2025 r.]
- GUS Waga** https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat_24,1.html [dostęp: 13.10.2025 r.]
- Jarocho wicz 2007** S. Jarocho wicz, A. Mazur, Fenylketonuria – choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie, *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego Rzeszów* 2007, 1, 76–90, Wydawnictwo UR 2007 ISSN 1730-3524, https://www.ejcem.ur.edu.pl/system/tdf/09_z1_2007.pdf?file=1&type=node&id=285&force= [dostęp: 29.10.2025 r.]

Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r [dostęp: 16.02.2026]
URPL	https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3 [dostęp: 16.02.2026]
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [dostęp: 16.02.2026]

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci z fenylketonurią (PKU)

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) USA 2023	• Recommendation 1: ACMG recommends that treatment for PAH deficiency should be lifelong for individuals with untreated Phe levels $>360 \mu\text{mol/L}$. (Strong recommendation, based on high certainty of evidence.) • Recommendation 2: ACMG recommends maintaining Phe $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ for life in individuals with PAH deficiency because it is associated with higher IQ levels. (Strong recommendation, based on high certainty of evidence.) • Recommendation 3: ACMG recommends achievement of maternal Phe levels $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ in individuals with PAH deficiency before conception to prevent negative gestational outcomes or negative outcomes for the offspring. (Strong recommendation, based on high certainty of evidence.) • Recommendation 4a: ACMG recommends pregnant individuals with PAH deficiency maintain Phe levels $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ for the duration of pregnancy and postpartum time, including the use of medical foods, dietary compliance, or medical treatment to provide optimal maternal and infant outcomes. (Strong recommendation, based on high certainty of evidence.) • Recommendation 4b: ACMG conditionally recommends the use of sapropterin in pregnant individuals with PAH deficiency to prevent negative gestational outcomes or negative outcomes for the offspring. (Conditional recommendation, based on moderate certainty of evidence.) • Recommendation 4c: ACMG cannot recommend nor discourage the use of pegvaliase in pregnant individuals with PAH deficiency to prevent negative gestational outcomes or negative outcomes for the offspring. (No recommendation, due to insufficient evidence.) • Recommendation 4d: ACMG recommends individuals with PAH deficiency be encouraged and supported to breastfeed, if desired, including when babies have PAH deficiency. (Strong recommendation, based on high certainty of evidence.) • Recommendation 5: ACMG strongly recommends confirmatory molecular genetic testing in individuals with PAH deficiency. (Strong recommendation, based on high certainty of evidence.)
Europejskie wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia fenylketonurii: <u>Pierwsza rewizja</u> 2025	Wybrane rekomendacje: • Recommendation 4* In the differential diagnosis of all HPA, defects in BH4 metabolism and DNAJC12 deficiency should be excluded. BH4 deficiencies should be investigated by measurement of pterins in DBS or urine and dihydropteridine reductase activity in dried blood spots. Genotyping of DNAJC12 should be performed in the case of normal pterins and dihydropteridine reductase activity, and when PAH genotyping is not indicative of 2 pathogenic or likely pathogenic variants. Level of evidence: low (C) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (90 %), mostly agree (10 %), partially agree (0 %). • Recommendation 5* Patient genotyping is recommended as it is necessary to distinguish PAH deficiency from DNAJC12-deficiency. It may also help to predict sapropterin-responsiveness and assist in defining the metabolic phenotype. Level of evidence: low (C) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (85 %), mostly agree (15 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 5* Patient genotyping is recommended as it is necessary to distinguish PAH deficiency from DNAJC12-deficiency. It may also help to predict sapropterin-responsiveness and assist in defining the metabolic phenotype. Level of evidence: low (C) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (85 %), mostly agree (15 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 7 Treatment should start as soon as possible, ideally before 10 days of age. Level of evidence: expert Opinion (for 10 days of age) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (100 %), mostly agree (0 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 9* In all children with untreated blood Phe levels $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ treatment should be initiated. Level of evidence: low (C) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (100 %), mostly agree (0 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 10 In treated PKU patients up to the age of 12 years, the recommended therapeutic target Phe levels are $120\text{--}360 \mu\text{mol/L}$. Level of evidence: moderate (B) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (100 %), mostly agree (0 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 11 In treated PKU patients aged 12–18 years, the recommended therapeutic target Phe levels are $120\text{--}600 \mu\text{mol/L}$. Level of evidence: low (C) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (100 %), mostly agree (0 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 12* Lifelong follow-up in a specialist metabolic centre is recommended for any individual with PKU, including adults not on Phe lowering treatment. Level of evidence: low (C) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (100 %), mostly agree (0 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %).

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	• Recommendation 13 In treated PKU patients aged >18 years, the suggested recommended therapeutic target Phe levels are 120–600 µmol/L. Level of evidence: very low (D) Strength of recommendation: conditional Expert opinion: completely agree (75 %), mostly agree (20 %), partially agree (0 %), mostly disagree (5 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 14 No treatment is recommended when untreated blood Phe levels are consistently <360 µmol/L before or during pregnancy. Level of evidence: moderate (B) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (85 %), mostly agree (15 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 15 In pregnancy, the recommended therapeutic target Phe levels are 120–360 µmol/L. Level of evidence: moderate (B) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (100 %), mostly agree (0 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 16* The recommended therapeutic target Phe levels should be achieved pre-conception. If the patient is already pregnant on presentation, all measures should be taken to aim for therapeutic target Phe levels to be reached within 7 days. Level of evidence: moderate (B) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (90 %), mostly agree (10 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 40* In PKU, protein intake should optimize health and functional outcomes. Many factors affect individual protein requirements. Total protein intake should supply at least the age-related safe levels of protein intake [WHO/UNU/FAO 2007, but for patients on dietary treatment additional protein is required as follows: For children (≤17y), an additional 40 % of Phe-free/low Phe protein equivalent from protein substitutes is suggested. For adults (≥18y), an additional 20 % to 40 % of Phe-free/low Phe protein equivalent from protein substitutes is suggested. Level of evidence: low (C) / very low (D) Strength of recommendation: conditional Expert opinion: completely agree (75 %), mostly agree (25 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 41* ○ Phe-free/low Phe protein substitute should be prescribed to any patient with PKU treated with a Phe restricted diet consuming less than the FAO/WHO/UNU 2007 safe levels of natural protein intake. ○ All countries should assure access to a wide variety of protein substitutes to ensure individualized patient care, accommodating for patient developmental age, preferences and natural protein tolerance. ○ Phe-free/low Phe protein substitutes should be evenly administered and given at least 3 times throughout the day. ○ Ongoing patient adherence with protein substitute should be monitored by examining blood Phe control, patient growth, protein and nutritional status, and prescription usage. ○ All manufacturers should provide clinical evidence to support the nutritional composition, efficacy and patient tolerance of any new protein substitutes based on any Phe-free/Low Phe protein source. ○ Level of evidence: low (C) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (85 %), mostly agree (10 %), partially agree (5 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 80* For every PAH-deficient patient, except those with 2 known null-variants, sapropterin responsiveness should be considered, to help increase their Phe tolerance and/or achieve better metabolic control. Level of evidence: moderate (B) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (95 %), mostly agree (5 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 81* A sapropterin response test should be performed to detect patients who may benefit from pharmacological treatment with sapropterin. Testing for sapropterin response should be performed by analysing change in blood Phe levels after the administration of a single dose of sapropterin (20 mg/kg/day). In the neonatal period a sapropterin loading test can be done before starting dietary Phe restriction, but should not be longer than 24 h to avoid delay in treatment. In infants and older patients the test should last 48 h (second sapropterin dose of 20 mg/kg after 24 h). If there is no response, longer test durations can be considered (max 7 days). In general, a Phe decrease of ≥30 % is considered a potential sapropterin response and the patient may proceed to a treatment trial. Level of evidence: low (C) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (75 %), mostly agree (20 %), partially agree (5 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 82* Long-term response should be proven in a treatment trial by adjusting the sapropterin dose, natural protein intake and Phe-free/low Phe protein substitute intake. Long-term benefit is defined as a ≥ 100 % increase in natural protein intake and maintaining blood Phe in recommended therapeutic range or improved biochemical control (≥75 % of Phe levels in the recommended therapeutic target range). Level of evidence: expert opinion Strength of recommendation: conditional Expert opinion: completely agree (70 %), mostly agree (30 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 83** Patients treated with sapropterin -with or without dietary Phe restriction- should have the same clinical, biochemical and nutritional follow-up as all other patients with PKU. Level of evidence: expert opinion Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (90 %), mostly agree (10 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %). • Recommendation 85* Pre-conception: ○ Testing for sapropterin responsiveness may be considered, especially in patients with a suggestive phenotype/genotype and/or patients that fail to achieve target levels with a Phe restricted diet. During pregnancy: ○ Patients treated with sapropterin may continue to use this treatment option during pregnancy. ○ Patients known to be unresponsive to sapropterin (genotype / negative sapropterin response test) should not be given sapropterin during pregnancy.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	- o If it is not known if a patient is sapropterin responsive, but the patient fails to achieve target Phe levels with a low-Phe diet, sapropterin administration should be considered. - o Level of evidence: very low (D) Strength of recommendation: conditional Expert opinion: completely agree (70 %), mostly agree (30 %), partially agree (0 %), mostly disagree (4.6 %), completely disagree (0 %) • Recommendation 86** - o Patients with PKU >16 years of age who are not able to achieve metabolic control with pharmacological treatment with sapropterin dihydrochloride may be offered treatment with pegvaliase. - o Due to the safety profile close follow-up with specific safety measures are required and must be clearly explained to patients. - o Level of evidence: high (A) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (95 %), mostly agree (0 %), partially agree (5 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %) • Recommendation 87** - o The goal of therapy with Pegvaliase is to achieve a safe intake of protein (at least) of 0.8 g/kg/day from a mix of high and low biological protein, without the use of protein substitute or to decrease blood Phe levels in patients that are not on a protein restricted diet. - o Persistent hypophenylalaninemia should be avoided. - o Level of evidence: low (C) Strength of recommendation: strong Expert opinion: completely agree (85 %), mostly agree (15 %), partially agree (0 %), mostly disagree (0 %), completely disagree (0 %)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 16. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Sephience w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 07.10.2025	Liczba rekordów 16.02.2026
#1	(sepiapterin[Title/Abstract] OR Sephience[Title/Abstract]) AND (phenylketonuria[MeSH Terms] OR phenylketonuria[Title/Abstract] OR hyperphenylalaninemia[Title/Abstract] AND (clinical trial[Publication Type] OR randomized controlled trial[Publication Type] OR observational study[Title/Abstract]))	6	7

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Sephience w bazie Cochrane Library

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 14.10.2025	Liczba rekordów 16.02.2026
#1	(sepiapterin OR Sephience OR "SEPHIENCE" OR PTC923 OR PTC-923 OR "PTC 923") AND (phenylketonuria OR PKU OR "hyperphenylalaninemia" OR HPA)	16	17

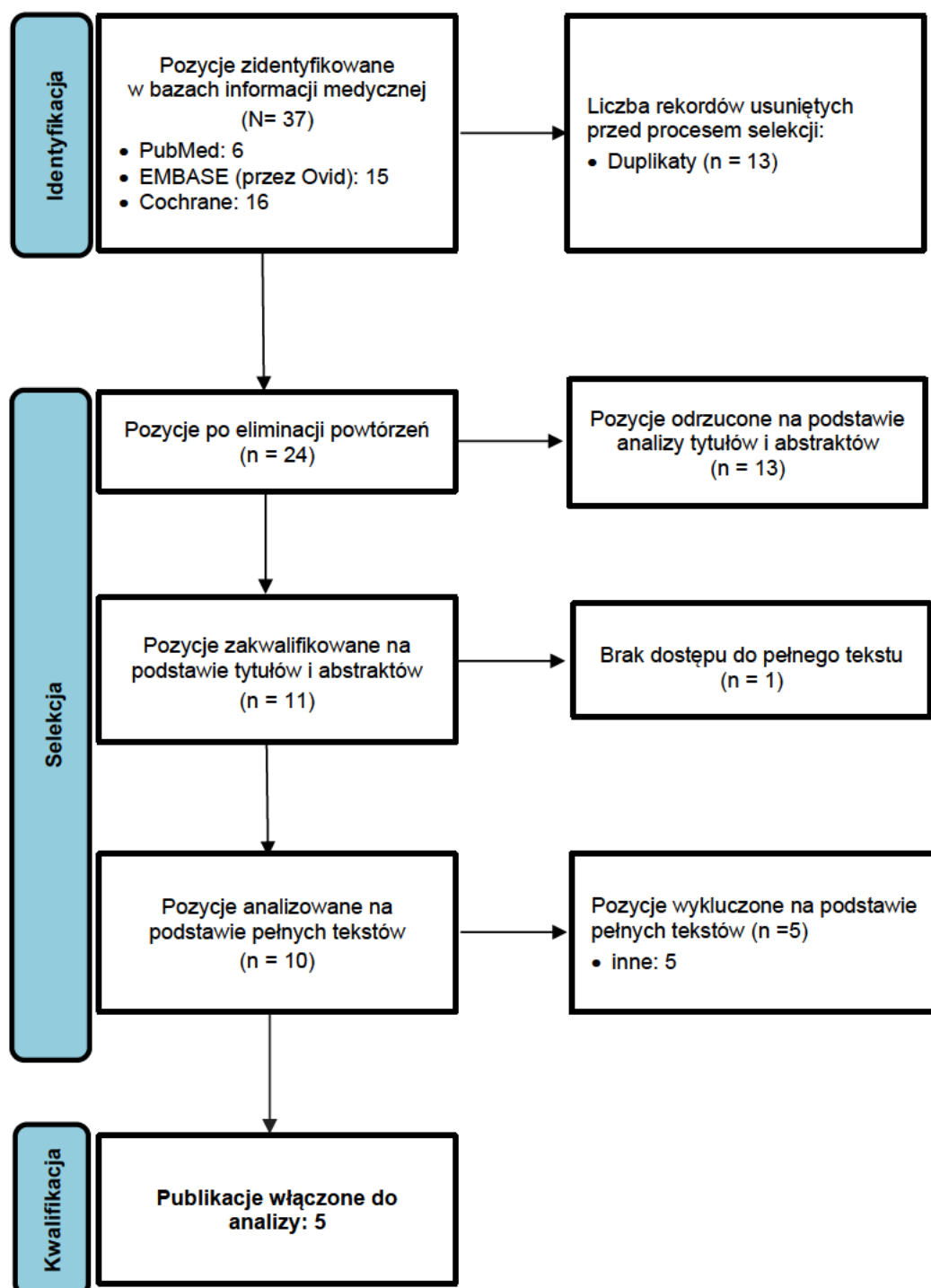
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

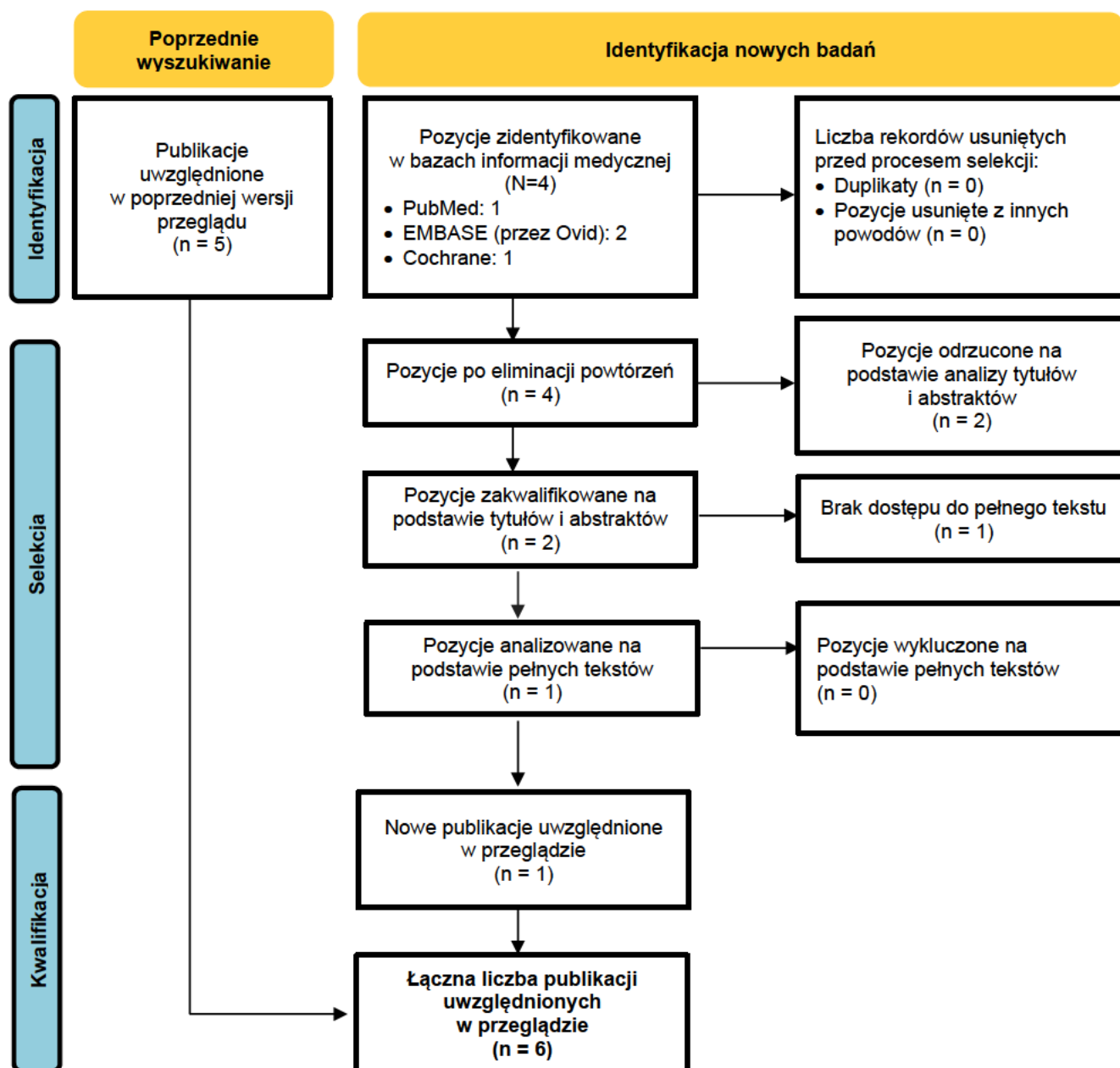
Tabela 18. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Sephience w bazie Embase via Ovid

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 14.10.2025	Liczba rekordów 16.02.2026
#1	(phenylketonuria or phenyl-ke-tonur* or PKU or "phenyl ketonuria" or hyperphenylalan?emia or HPA).mp.	42 649	37 475
#2	(sepiapterin or sephi?ence or "sephience" or "SEPHIENCE" or PTC923 or PTC-923 or "PTC 923").mp.	1 045	884
#3	1 and 2	96	90
#4	limit 3 to (clinical trial or randomized controlled trial)	15	12

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji





9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 19. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Sephience

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
- Niekontrolowany poziom fenyloalaniny (Phe) we krwi $\geq 360 \mu\text{mol/l}$ podczas aktualnej terapii w dowolnym momencie okresu kwalifikacji ORAZ niekontrolowany poziom Phe $\geq 360 \mu\text{mol/l}$ na aktualnej terapii, gdy weźmie się pod uwagę średnią z 3 ostatnich pomiarów Phe w dokumentacji medycznej uczestnika (wliczając wartość z okresu kwalifikacji). - Kliniczne rozpoznanie fenyloketonurii z hiperfenyloalaninemią (HPA) udokumentowane w wywiadzie medycznym przez co najmniej 2 pomiary Phe we krwi $\geq 600 \mu\text{mol/l}$. - Uczestnicy z biochemicznie potwierdzoną klasyczną fenyloketonurią (tj. poziomem fenyloalaniny we krwi przy urodzeniu $\geq 1200 \mu\text{mol/l}$ i/lub udokumentowanymi w historii medycznej stężeniami Phe $\geq 1200 \mu\text{mol/l}$) mogli zostać zakwalifikowani do badania, jednak ich udział został ograniczony do maksymalnie 20% całkowitej populacji badania. - Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego podczas kwalifikacji oraz zobowiązać się do abstynencji lub stosowania co najmniej jednej wysoce skutecznej metody antykoncepcji przez cały okres trwania badania oraz do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. - Mężczyźni aktywni seksualnie z kobietami w wieku rozrodczym, którzy nie przeszli wazektomii, muszą zobowiązać się do stosowania barierowej metody antykoncepcji podczas badania oraz do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Mężczyźni muszą także powstrzymać się od oddawania nasienia w tym okresie. - Gotowość do kontynuowania dotychczasowej diety bez zmian podczas udziału w badaniu.	- Rozpoznanie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z fenyloketonurią (PKU) – zarówno u dorosłych, jak i dzieci od 1 r.ż. - Brak przeciwwskazań do stosowania leku. - Leczenie wdrażane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu PKU. - Potwierdzona odpowiedź na leczenie – w badaniach klinicznych za odpowiedź uznawano obniżenie stężenia fenyloalaniny (Phe) we krwi o co najmniej 15% po 14 dniach stosowania sepiapteryny. Brak odpowiedzi może być podstawą do przerwania leczenia według decyzji lekarza.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
- Brak odpowiedzi na leczenie. - Choroby przewodu pokarmowego (takie jak zespół jelita drażliwego, nieswoiste zapalenie jelit, przewlekłe zapalenie żołądka, choroba wrzodowa żołądka itp.), które mogą wpływać na wchłanianie badanego leku. - Wywiad chirurgiczny dotyczący żołądka, w tym operacja ominięcia żołądkowo-jelitowego metodą Roux-en-Y, antrektomia z wagotomią lub gastrektomia. - Wywiad w kierunku alergii lub reakcji niepożądanych na syntetyczną tetrahydrobiopterynę (BH4) lub sepiapterynę. - Aktualny udział w innym badaniu klinicznym z użyciem leku eksperymentalnego lub stosowanie jakiegokolwiek leku eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed kwalifikacją. - Jakiegokolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych według oceny badacza. - Kobieta będąca w ciąży, karmiąca piersią lub rozważająca ciążę. - Poważna choroba neuropsychiatryczna (np. ciężka depresja), która nie jest obecnie pod kontrolą medyczną i która, zdaniem badacza lub sponsora, mogłaby utrudnić udział uczestnika w badaniu lub zwiększyć ryzyko związane z udziałem. - Wywiad medyczny i/lub dowody na upośledzenie czynności nerek i/lub stan obejmujący umiarkowaną/ciężką niewydolność nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego [GFR] $< 60 \text{ ml/min}$) i/lub opiekę nefrologa. - Jakiegokolwiek nieprawidłowości w badaniu fizykalnym i/lub badaniach laboratoryjnych wskazujące na objawy lub oznaki choroby nerek, w tym obliczony GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. - Konieczność jednoczesnego leczenia jakimkolwiek lekiem znanym z hamowania syntezy folianów (np. metotreksat). - Potwierdzona diagnoza pierwotnego niedoboru BH4 udokumentowana obecnością patogennych mutacji w obu allelach w genach: syntazy 6-pirowyloitetrahydrobiopteryny,	- Nadwrażliwość na sepiapterynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w składzie leku (np. izomalt, celuloza mikrokryształiczna, mannitol, kroskarmeloza sodowa, guma ksantanowa, krzemionka koloidalna, sukraloza, magnezu stearynian). - Dziedziczna nietolerancja fruktozy – produkt zawiera izomalt, nie powinien być stosowany u pacjentów z tą rzadką chorobą metaboliczną. - Ciąża i karmienie piersią – ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa, zaleca się unikanie stosowania leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią, chyba że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. - Brak skuteczności – brak obniżenia stężenia fenyloalaniny we krwi o $\geq 15\%$ po 14 dniach leczenia może być podstawą do wyłączenia z terapii (decyzja lekarza). - Zaburzenia czynności nerek lub wątroby – brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u tych pacjentów, zaleca się ostrożność i indywidualną ocenę ryzyka przez lekarza. - Jednoczesne stosowanie niektórych leków – szczególną ostrożność należy zachować przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów reduktazy dihydrofolianowej (np. trimetoprym, metotreksat, pemetreksed, pralatreksat, trimetrexat), inhibitorów reduktazy sepiapteryny (np. sulfasalazyna, sulfametoksazol), leków rozszerzających naczynia krwionośne (np. GTN, ISDN, SNP, molsydmina, minoksydyl, inhibitory PDE-5) oraz lewodopy. W takich przypadkach może być konieczna częstsza kontrola stężenia fenyloalaniny we krwi i indywidualna decyzja lekarza.

Badanie rejestracyjne	ChPL
recesywnej cyklohydrolazy guanozyno-5'-trifosforanowej (GTP), reduktazy sepiapterynowej, chinonoidowej reduktazy dihydropterydynowej lub dehydratazy pteryn-4-alfa-karbinoloaminy. - Rozległy zabieg chirurgiczny w ciągu 90 dni przed kwalifikacją. - Jednoczesne leczenie suplementacją BH4 (np. dichlorowodorek sapropteryny, KUVAN) lub pegwaliazę-pqpz (PALYNZIQ). - Brak gotowości do przeprowadzenia okresu wypłukania z suplementacji BH4 (np. dichlorowodorek sapropteryny, KUVAN) lub pegwaliazę-pqpz (PALYNZIQ).	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Sephience, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 6.10.2025 r.] i ChPL Sephience.

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 03.10.2025	Liczba rekordów 16.02.2026
#3	#1 AND #2	13	13
#2	(((((cost*)) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 868 057	1 921 405
#1	((sephience) OR (sepiapterin)) AND (english[Filter])	692	704

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

