



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 95/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Tript-OH (Oxatriptanum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu:  
Fenyloketonuria – defekt syntezy biopteryn

*Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Tript-OH (Oxatriptanum) kapsułki á 100 mg w ramach importu docelowego we wskazaniu: Fenyloketonuria – defekt syntezy biopteryn.*

**Uzasadnienie**

*Fenyloketonuria związana z wrodzonymi zaburzeniami syntezy tetrahydrobiopteryny należy do grupy chorób sierocych. U części chorych cierpiących na zaburzenia syntezy biopteryn istnieją wskazania do stosowania jako leczenia substytucyjnego 5-hydroksytryptofanu i we wnioskowanym wskazaniu nie istnieją dla niego świadczenia alternatywne. Wobec rzadkiego występowania tej grupy defektów metabolicznych, jakoś dowodów naukowych potwierdzających skuteczność 5-hydroksytryptofanu należy uznać za wystarczającą.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 13.05.2013 r. dotyczy zbadania na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tript-OH (Oxatriptanum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: Fenyloketonuria – defekt syntezy biopteryn. Wskazany produkt leczniczy jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 Prawo farmaceutyczne.

Wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

**Problem zdrowotny**

Fenyloketonuria (ang. *Phenylketonuria*, PKU) jest wrodzoną chorobą metaboliczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Powoduje ona wzrost stężenia fenyloalaniny we krwi, co może skutkować uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego.

Podstawowym mechanizmem patologicznym jest mutacja w genie odpowiedzialnym za syntezę hydroksylazy fenyloalaninowej, w wyniku której następuje częściowy lub całkowity brak tego enzymu. W populacji polskiej w 3% przypadków fenyloketonurii defekt dotyczy enzymów związanych z syntezą lub regulacją tetrahydrobiopteryny (BH4) – kofaktora reakcji przekształcania fenyloalaniny w tyrozynę. Zaburzenie to klasyfikowane jest jako nietypowa postać fenyloketonurii. Kofaktor ten jest również konieczny do prawidłowego funkcjonowania hydroksylazy tyrozynowej i hydroksylazy tryptofanu. Z tego powodu nieleczony niedobór tetrahydrobiopteryny oprócz hiperfenyloalaninemii powoduje niedobór katecholamin i serotoniny, a to z kolei prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszonej aktywności psychoruchowej oraz zaburzeń rozwoju.



Częstość nietypowej fenyloketonurii wynosi 3% spośród wszystkich zachorowań na PKU, co daje około 2-3 przypadków rocznie na terenie Polski.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Tript-OH (Oxatriptanum), grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, leki przeciwdepresyjne, Kod ATC: N06AX01, substancja chemiczna: 5-hydrokryptofan (5-HTP)

5-hydrokryptofan jest naturalnie występującym aminokwasem, przekaźnikiem chemicznym oraz prekursorem w procesie biosyntezy neuroprzekaźnika serotoniny oraz melatoniny i tryptofanu.

W przypadku leczenia nietypowej fenyloketonurii (związanej z zaburzeniem syntezy biopteryn) jest stosowany jako leczenie substytucyjne. W leczeniu fenyloketonurii związanej z zaburzeniem stężenia biopteryn zalecane jest następujące dawkowanie:

- noworodki – 1-2 mg/kg/d podawane 3-4 razy dziennie;
- dzieci < 2 roku – 3-5 mg/kg/d podawane 3-4 razy dziennie;
- dzieci > 2 roku – 6-8 mg/kg/d podawane 3-4 razy dziennie.

Oxatriptan jest dostępny w następujących krajach:

- Włochy (Tript-OH) – producent: Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A;
- USA - producent: Watson Laboratories, Inc;
- Dania (Levothym) - producent: H. Lundbeck A/S;
- Francja (Lévotonine) – producent: Panpharma;
- Hiszpania, Portugalia (Cincofarm) – producent: Angelini;
- Indie (5-HTPN) – producent: Molekule;
- Taiwan (5-HTP) – producent: CCPC.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zastosowanie 5-hydrokryptofanu (Tript-OH) jest leczeniem substytucyjnym i w związku z tym we wnioskowanym wskazaniu nie istnieją dla niego świadczenia alternatywne.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 2 publikacje w języku angielskim dotyczące terapii fenyloketonurii – defektu syntezy biopteryn z zastosowaniem Tript-OH. Obie odnalezione publikacje były opisami przypadków lub serii przypadków: Wang 2006, Opladen 2012.

W trakcie leczenia pacjenci otrzymywali 5-hydrokryptofan (Tript-OH) w dawce 3–6,9 mg/kg/d (Wang 2006) i 0,4-42 mg/kg/d (Opladen 2012). W obydwu badaniach oprócz suplementacji 5-hydrokryptofanem (Tript-OH), stosowano również: tetrahydrobiopterynę (BH4) w dawce 1-3,3 mg/kg/d (Wang 2006) i 0,4-29 mg/kg/d (Opladen 2012) oraz preparat L-dopa w dawce 5,8–12,5 mg/kg/d (Wang 2006) i 0,1-49 mg/kg/d (Opladen 2012).

U wszystkich pacjentów z badania Wang 2006 szybko spadł poziom fenyloalaniny i utrzymywał się w normie bez konieczności stosowania diety z niskim poziomem tego aminokwasu. Poziom inteligencji w momencie diagnozy oraz po 3 latach leczenia wynosił odpowiednio  $53 \pm 16$  oraz  $78 \pm 15$ . Występowała znacząca statystycznie korelacja pomiędzy poziomem inteligencji a momentem zdiagnozowania i rozpoczęcia leczenia u pacjentów. Wartość IQ u dzieci, u których zdiagnozowano chorobę po urodzeniu, i u dzieci zdiagnozowanych po wystąpieniu objawów choroby, wynosiła odpowiednio 88 i 62. Dzieci leczone od urodzenia nie ustępowały w tempie rozwoju dzieciom zdrowym. Pacjenci, u których leczenie rozpoczęto później, cierpieli na niedorozwój umysłowy, autyzm, napady agresji. Dwóch pacjentów, u których leczenie rozpoczęto najpóźniej, nie nauczyło się chodzić ani mówić. 22 pacjentów chodziło bez problemów, 19 mówiło bez problemów.

Nie odnaleziono badań opisujących bezpieczeństwo stosowania Tript-OH (Oxatriptanum) w wnioskowanym wskazaniu.

Stosowanie Tript-OH (Oxatriptanum) w innych wskazaniach (psychiatrycznych) wiązało się z występowaniem następujących działań niepożądanych: zespół eozynofila-mialgia, anoreksja, rozwolnienie, eozynofilia, wzdęcia, zgaga, torsje, ból brzucha.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono danych.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Aktualnie produkt leczniczy Tript-OH (Oxatriptanum) nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych. Dotychczas (dane dotyczą roku 2012 i 2013) w ramach importu docelowego Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia procedował w sprawie Tript-OH w liczbie jak poniżej:

**Tabela 1. Dane dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Tript-OH (Oxatriptanum) za lata 2012 i 2013**

Rok	Wskazanie	Liczba sprowadzonych opakowań	Kraj pochodzenia	Łączna kwota zgód na import docelowy (PLN, netto)
2012	Fenyloketonuria – defekt syntezy bioptryn	549 op. Á 20 tabl.	Szwajcaria, Włochy	38 062 (III kwartał 2012r.)
2013	Fenyloketonuria – defekt syntezy bioptryn	234 op. Á 20 tabl.	Szwajcaria, Włochy	15 229 (I kwartał 2013r.)

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-RK-0431-6/2013 ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, „Tript-OH (Oxatriptanum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: Fenyloketonuria – defekt syntezy bioptryn” Warszawa, czerwiec 2013r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.