



Rekomendacja nr 38/2021

z dnia 1 kwietnia 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
leczniczego Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny)
we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy
biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny
(6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny) we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny) we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH).

Niedobory tetrahydrobiopteryny (BH₄) obejmują grupę rzadkich zaburzeń neurometabolicznych, w większości których występuje stan podwyższonego stężenia fenyloalaniny we krwi. Szacuje się, że deficyty BH₄ odpowiadają za ok. 1-2% wszystkich hiperfenyloalaninemii (HPA).

W procesie opiniowania uwzględniono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa, którą przeprowadzono w oparciu o 8 badań pierwotnych oceniających leczenie sapropteryną (większość w skojarzeniu z L-DOPA i 5-hydroksytryptofanem) u chorych z zaburzeniami z grupy niedoborów BH₄. Uzyskane w badaniach wyniki potwierdzają skuteczność sapropteryny (BH₄) w zakresie normalizacji poziomu fenyloalaniny. Badania wykazały również, że wczesne



włączenie leczenia korzystnie wpływa na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów (głównie w odniesieniu do poprawy objawów neurologicznych i sprawności intelektualnej).

Uwzględniono ponadto, że w procesie analizy badań i wytycznych klinicznych nie znaleziono technologii alternatywnych możliwych do zastosowania w analizowanych wskazaniach.

W niedoborach tetrahydrobiopteryny, w tym PTPS oraz GTP-CH, zalecane przez wytyczne leczenie opiera się na stosowaniu sapropteryny w skojarzeniu z prekursorami dopaminy i serotoniny (L-dopą lub karbidopą) oraz 5-hydroksytryptofanem (5-HTP), a w przypadku współistniejącej hiperfenyloalaninemii - diety niskofenyloalaninowej. Należy więc zauważyć, że terapia BH₄ stanowi podstawę leczenia niedoborów tetrahydrobiopteryny. Jednocześnie takie postępowanie terapeutyczne jest opcją finansowaną w Polsce od 2009 roku, zatem niniejsza ocena dotyczy kontynuacji refundacji leku Kuvan w ramach importu docelowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny), opakowanie 30 tabletek 100 mg, we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH) na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523).

Problem zdrowotny

Niedobory tetrahydrobiopteryny (BH₄) obejmują grupę rzadkich zaburzeń neurometabolicznych powodowanych przez mutacje patogenne w genach odpowiadających za biosyntezę i regenerację BH₄, będącej kluczowym kofaktorem hydroksylaz aminokwasów aromatycznych.

Synteza i regeneracja BH₄ to wieloetapowy proces obejmujący szereg reakcji katalizowanych przez pięć enzymów – w reakcji biosyntezy biorą udział: cyklohydrolaza guanozynotrójfosforanu (GTP-CH), syntaza 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS) oraz reduktaza sepiapteryny (SR); natomiast w reakcji regeneracji biorą udział: dehydrataza pteryno-4-alfa-karbinoloaminy (PCD) oraz reduktaza dihydropterydyny (DHPR). Niedobory BH₄ wynikają z deficytów wymienionych enzymów.

Wszystkie zaburzenia są dziedziczne autosomalnie recesywnie (AR), z wyjątkiem niedoboru GTP-CH (GTP-CHD), który objawia się zarówno autosomalnym recesywnym, jak i autosomalnym dominującym (AD) wzorcem dziedziczenia.

Dokładne rozpowszechnienie niedoborów BH₄ na świecie pozostaje nieznane. Szacuje się, że średnia częstość występowania wszystkich hiperfenyloalaninemii (HPA) wykrytych w ramach badań przesiewowych noworodków w Europie wynosi ok. 1:10 000 – przypuszcza się, że niedobory BH₄ odpowiadają za ok. 1-2% z nich.

Najczęściej występującymi postaciami HPA związanej z niedoborem BH₄ są deficyt PTPS oraz deficyt DHPR – odpowiadają kolejno za 60% i 30% wszystkich niedoborów BH₄. Z kolei każdy z deficytów GTPCH, SR oraz PCD stanowi 5% przypadków.

Hiperfenyloalaninemia (HPA) występuje we wszystkich niedoborach BH₄ poza dziedzicznym autosomalnie dominującym deficytem GTP-CH (choroba Segawy) oraz deficytem SR.

Zmiany kliniczne oraz laboratoryjne u pacjentów z niedoborami BH₄ przypisuje się dwóm głównym mechanizmom patofizjologicznym: HPA i niedoborom monoaminowych neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym (dopaminy, serotoniny i norepinefryny), które są zaangażowane w modulację wyższych funkcji poznawczych i wykonawczych, zachowania, nastroju, uwagi, odczuwania bólu, kontroli motorycznej i wielu innych procesów mózgowych.

Biorąc pod uwagę dwa główne mechanizmy patofizjologiczne, strategie leczenia mają na celu przede wszystkim kontrolę HPA oraz uzupełnianie niedoborów neuroprzekaźników w mózgu.

W przypadku braku leczenia, u pacjentów występują złożone i ciężkie objawy neurologiczne, parkinsonizm, choroby degeneracyjne mózgu, przedwczesna śmierć.

Rokowanie u pacjentów z deficytem tetrahydrobiopteryny, u których zastosowano odpowiednie leczenie, może być korzystne, z normalną lub prawie normalną zdolnością poznawczą. Jednak u dużej części pacjentów występują szczałkowe objawy neurologiczne, zwykle charakteryzujące się zmiennością dobową (najcięższe objawy występują zwykle w przypadku zmęczenia chorego lub w przypadku braku przestrzegania zalecanego dawkowania).

Alternatywna technologia medyczna

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 roku.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi i opinią eksperta, w przebiegu deficytów tetrahydrobiopteryny, w tym deficytu PTPS oraz deficytu GTP-CH, leczenie opiera się na stosowaniu sapropteryny (produkt leczniczy Kuvan, BH₄) w skojarzeniu z prekursorami dopaminy i serotoniny (L-dopą lub karbidopą) oraz 5-hydroktryptofanem (5-HTP), a w przypadku współistniejącej hiperfenyloalaninemii dodatkowo stosuje się dietę ubogą w fenyloalaninę.

Zgodnie z informacją przesłaną przez MZ w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu sprowadzany jest również produkt leczniczy Tript-OH (oksytryptan; 5-HTP; kapsułki á 100 mg, opak. 20 kaps.), który stosowany jest w skojarzeniu z sapropteryną.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, w analizowanych wskazaniach nie ma żadnych refundowanych produktów leczniczych zawierających BH₄ lub 5-HTP, natomiast produkty lecznicze zawierające L-dopę refundowane są w innych niż oceniane wskazaniach.

Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, że sapropteryna stanowi podstawę kompleksowej terapii pacjentów z deficytami BH₄ i nie istnieją inne technologie medyczne, które mogłyby zastąpić sapropterynę w analizowanych wskazaniach. W związku z powyższym komparatorem dla ocenianej technologii jest najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care, BSC).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Kuvan zawiera sapropterynę, która jest syntetyczną wersją, odpowiadającą naturalnie występującej 6R-BH₄, która jest kofaktorem enzymu hydroksylazy fenyloalaniny oraz aminokwasów tyrozyny i tryptofanu. U pacjentów z niedoborem BH₄ produkt leczniczy Kuvan stosuje się w celu uzupełnienia zbyt małego stężenia BH₄ we krwi, prowadząc do przywrócenia aktywności hydroksylazy fenyloalaniny.

Kuvan wskazany jest w leczeniu:

- hiperfenyloalaninemii (ang. HPA) u dorosłych i dzieci w każdym wieku, chorujących na fenyloketonurię (ang. PKU), u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia.
- hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci w każdym wieku z niedoborem tetrahydrobiopteryny (ang. BH₄), u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia

W związku z powyższym wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

Produkt leczniczy Kuvan był przedmiotem oceny Agencji w 2011 roku w ramach zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej (programu terapeutycznego) „Leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH₄)” jako świadczenia gwarantowanego (rekomendacja Prezesa AOTMiT oraz opinia Rady Konsultacyjnej były pozytywne).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy klinicznej włączono 8 badań pierwotnych oceniających leczenie sapropteryną (w większości w skojarzeniu z L-DOPA + 5-HTP) u chorych z zaburzeniami z grupy niedoborów tetrahydrobiopteryny (BH₄):

- Manzoni 2020 – retrospektywne badanie przeprowadzone wśród 19 pacjentów z deficytem PTPS;
- Almanna 2019 – retrospektywne badanie przeprowadzone wśród 28 pacjentów z deficytem PTPS;
- Kuseyri 2018 – retrospektywny opis przypadków 7 kobiet w ciąży z deficytami DHPR, GTPCH, PTPS;
- Han 2015 – retrospektywne badanie przeprowadzone wśród 40 pacjentów z deficytem PTPS,
- Shintaku 2013 – wieloośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone wśród 19 pacjentów z deficytem BH₄, w tym 17 z PTPS i 2 z DHPR;
- Opladen 2012 – badanie przekrojowe obejmujące łącznie 626 chorych, w tym 355 z PTPS, 217 z DHPR, 31 z GTPCH oraz 23 z PCD;
- Ye 2012 – retrospektywne badanie przeprowadzone wśród 256 chorych z deficytem BH₄;
- Niu 2011 – retrospektywne badanie przeprowadzone wśród 22 chorych z PTPS.

Dodatkowo uwzględniono dane pochodzące z rejestru KAMPER (abstrakt konferencyjny Van Spronsen 2017), gdzie oceniano długoterminowe bezpieczeństwo leczenia chorych z niedoborem BH₄, w tym pacjentów z niedoborem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH), niedoborem syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS) oraz niedoborem reduktazy dihydropterydyny (DHPR), także w subpopulacjach (dzieci, kobiety w ciąży, osoby starsze, pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby). W najnowszej analizie cząstkowej rejestru KAMPER (abstrakt Van Spronsen 2017) przedstawiono dane dotyczące 49 pacjentów.

W ww. badaniach oceniano różne punkty końcowe, niemniej w zakresie monitorowania terapii BH₄ ocenie podlegały:

- poziom stężenia fenyloalaniny (Phe) we krwi,
- rozwój fizyczny i psychiczny,
- symptomy neurologiczne.

Skuteczność kliniczna

Manzoni 2020

- Leczenie sapropteryną (BH₄) u większości chorych wpływało na normalizację poziomu Phe (30–90 μmol/L), z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego poziom Phe utrzymywał się na nieznacznie podwyższonym poziomie (80–120 μmol/L).

Almannai 2019

- Pacjenci, u których leczenie BH₄ rozpoczynano później niż w 2 mies. życia (13/27; 48%), cechowali się całościowym opóźnieniem rozwojowym lub niepełnosprawnością intelektualną.
- Lepsze wyniki obserwowano wśród pacjentów, których leczenie rozpoczynano wcześniej (14/27; 52%) – u 4 pacjentów obserwowano normalny rozwój, u 5 pacjentów obserwowano łagodne opóźnienia rozwojowe. U pozostałych 5 pacjentów obserwowano całościowe opóźnienie rozwojowe.

Kuseyri 2018

- U jednej pacjentki leczonej BH₄, średnie stężenie fenyloalaniny oznaczane za pomocą suchej kropli krwi wynosiło: w trakcie pierwszej ciąży 117 μmol/l, w trakcie drugiej ciąży 107 μmol/l, w trakcie trzeciej ciąży 103 μmol/l, a więc znajdowało się w granicach normy. U pierwszego dziecka pacjentki początkowo występował łagodny, lewostronny niedowład połowiczny oraz porażenie mózgowie w postaci spastycznego porażenia połowiczego. Poza tym rozwój neurologiczny i fizyczny określono jako normalny. Dzieci z drugiej i trzeciej ciąży charakteryzowały się prawidłowym rozwojem neurologicznym i fizycznym. U żadnego z dzieci nie wykryto wrodzonych wad metabolicznych.

Han 2015

- W czasie leczenia BH₄ u większości pacjentów obserwowano prawidłowy poziom Phe we krwi (tj. <120 mmol/L), przy braku równoczesnego leczenia dietetycznego.
- Siedmiu pacjentów, zdiagnozowanych w ciągu 2 miesięcy od urodzenia, u których od razu włączono leczenie BH₄ nie wykazywało żadnych objawów neurologicznych w czasie leczenia oraz miało prawidłowy poziom DQ/IQ.
- Pozostali pacjenci pomimo wczesnej diagnozy i rozpoczęcia leczenia, wykazywali symptomy neurologiczne (opóźnienie rozwojowe, zaburzenia napięcia mięśniowego, ataksja etc.) oraz niskie wartości DQ/IQ.

Shintaku 2013

- Po rozpoczęciu leczenia BH₄ (produkt leczniczy Biopten) u pacjentów z deficytem PTPS (n=17) poziom fenyloalaniny w surowicy spadał, początkowo do poziomu ok. 10 mg/dL, a z czasem do poziomu ok. 2 mg/dL (średnia wartość początkowa wynosiła ok. 14,2 mg/dL).
- Średni wzrost chłopców z PTPS (n=9) był zbliżony do wzrostu chłopców w populacji generalnej, przy czym średnia masa ciała była niższa o 1 odchylenie standardowe (SD) w porównaniu do populacji generalnej. Z kolei u dziewcząt (n=8) obserwowano wyższy wzrost (o 1 SD), przy porównywalnej masie ciała w odniesieniu do populacji generalnej (poza jedną pacjentką z ciężką otyłością rodzinną). Dwoje pacjentów z DHPRD (1 chłopiec, 1 dziewczyna), wykazywało niemal normalny rozwój w zakresie zarówno wzrostu jak i masy ciała. Jeden pacjent, u którego

rozpoczęto terapię BH₄ niedługo po urodzeniu, zmarł w wieku 3 lat – w czasie, gdy nie stosowano u niego leczenia.

- U pozostałych 18 pacjentów obserwowano odpowiedź na leczenie BH₄ w zakresie obniżenia poziomu Phe w surowicy krwi.

Opladen 2012

- Stwierdzono, że ogólne wyniki zdrowotne pacjentów z niedoborem BH₄ są zmienne i wyraźnie korelują z wiekiem, w którym chory rozpoczął leczenie.
- U leczonych od okresu noworodkowego wykazano wyższy odsetek pacjentów bezobjawowych oraz niższy odsetek pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną, hipotonią lub hipertonią mięśniową oraz mniejszą częstość występowania drgawek.

Ye 2012

- U chorych leczonych BH₄ obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia Phe we krwi w stosunku do wartości wyjściowej ($p < 0,0001$). Podczas leczenia BH₄ mediana (Q1, Q3) stężenia Phe we krwi wynosiła 106,8 (73,0, 120,0) $\mu\text{mol/l}$. Stężenie Phe we krwi mieściło się w docelowym zakresie ($< 120 \mu\text{mol/l}$) podczas 88,9% wizyt.
- Mediana (Q1, Q3) ilorazu inteligencji IQ mierzonego za pomocą skali WISC (skala inteligencji Wechslera dla dzieci – zrewidowana) wyniosła 80,0 (69,0; 90,0) (zakres 36,3–112,0) u łącznie 33 pacjentów.
- Mediana (Q1, Q3) wieku, w którym rozpoczęto leczenie, była istotnie statystycznie ($p=0,02$) niższa u pacjentów z IQ powyżej 70 (2 [1, 4] miesięcy) względem pacjentów z IQ poniżej 70 (6 [5, 10] miesięcy).
- Większość pacjentów (37/59; 62,7%) uzyskała wyniki ilorazu rozwoju (DQ) w prawidłowym zakresie (≥ 85).
- Wskaźniki rozwoju fizycznego podczas ostatniej wizyty, w tym wzrost, waga i obwód głowy, mieściły się w prawidłowych zakresach dla zdrowych chińskich dzieci w tym samym wieku i tej samej płci.

Niu 2011

- U pacjentów z deficytem PTPS, którzy otrzymali wczesne leczenie, średni (SD) wynik testu IQ wyniósł 96,7 ($\pm 9,7$; zakres: 86–119). Wszyscy pacjenci osiągnęli wynik IQ w normie.
- W przypadku pacjentów, którzy otrzymali późne leczenie, obserwowano poprawę stanu neurologicznego i ilorazu inteligencji/rozwoju (IQ/DQ) do około 20 lat obserwacji.
- U pacjentów z ciężką chorobą średni początkowy wynik IQ wynosił 45,4 ($\pm 13,9$), natomiast ostateczny wynik ilorazu inteligencji w pełnej skali (FIQ) wyniósł 62,8 ($\pm 13,1$), ze średnim przyrostem 17,4 ($\pm 5,3$) w ciągu 15-letniego okresu follow-up.

Bezpieczeństwo

Ye 2012

Spośród 256 pacjentów włączonych do badania 17 pacjentów zmarło (6,6%; przedział wiekowy: 2 miesiące – 5 lat). Przyczyną zgonu były: nasilenie choroby lub powikłania związane z niedoborem BH₄ ($n=10$, w tym ośmiu nieleczonych pacjentów i dwóch, którzy nie otrzymali szybkiego lub odpowiedniego leczenia), przypadkowa śmierć ($n=2$), poważna choroba zakaźna ($n=2$) oraz przyczyna nieznana ($n=3$).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (AEs) zgłoszono u 20/256 (7,8%) pacjentów. Najczęstszymi AEs były biegunka (n=10), fluktuacje ruchowe (zjawisko „on-off”) (n=5) i wysypka (n=2). U jednego pacjenta odnotowano nudności i wymioty, bóle głowy i tiki. Wszystkie AEs miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie odnotowano żadnego ciężkiego AE.

KAMPER (abstrakt Van Spronsen 2017)

Szesnastu pacjentów doświadczyło 66 zdarzeń niepożądanych (AE); czterech doświadczyło 6 ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym uogólnionego napadu toniczno-klonicznego, zapalenia krtani (umiarkowanego), dystonii (umiarkowanego), krwawienia z nosa (łagodnego) i skaleczenia; pozostałe AE były łagodne do umiarkowanych i żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem sapropteryną.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według charakterystyki produktu leczniczego Kuvan do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia należą ból głowy i nieżyt nosa.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami, aktualnymi na dzień 15 marca 2021 r., najczęstsze reakcje, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie sapropterynę dotyczyły:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 121), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (983) oraz zaburzeń układu nerwowego (745) – dane z bazy FAERS (FDA Adverse Events Reporting System);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 078), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (948) oraz zaburzeń układu nerwowego (713) – dane z bazy WHO/ VigiAccess;
- zaburzeń układu nerwowego (142), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (124), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (118), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (114) oraz zaburzeń psychiatrycznych (109) – dane z ADRR (Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków).

Ograniczenia analizy

Nie odnaleziono opracowań wtórnych i randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanego leku została więc przygotowana w oparciu o badania zaliczające się do niższego poziomu wg klasyfikacji dowodów naukowych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

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

W 2019 roku wydano 36 pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy 417 opakowań leku dla 14 pacjentów, z czego:

- 35 pozytywnych decyzji dla 13 pacjentów z defektem syntazy biopteryń (368 opakowań, kwota refundacji: 1 398 992,48 zł);
- 1 pozytywna decyzja dla pacjenta z defektem syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (49 opakowań, kwota refundacji: 186 278,89 zł).

Procedowane są także 2 wnioski o refundację produktu leczniczego Kuvan w imporcie docelowym dla 2 pacjentów z deficytem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu. Koszt 1 opakowania produktu leczniczego Kuvan (tabletki á 100 mg, opak. 30 tabl.) wynosi 3 801,61 zł.

Ponadto w analizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzany jest produkt leczniczy Tript-OH (oksytryptan; kapsułki á 100 mg, opak. 20 kaps.; koszt opak.: 93,12 zł).

Produkt leczniczy Kuvan jest finansowany ze środków publicznych w ramach procedury importu docelowego od 2009 roku.

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

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Przy uwzględnieniu danych epidemiologicznych oraz danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z fenyloketonurią (AWA PKU GMPPro nr OT.4330.20.2020) oszacowano, że liczba chorych z deficytami BH₄ może wynosić od 18 do 39 osób.

Ponadto zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w procesie oceny świadczenia opieki zdrowotnej (programu terapeutycznego) „Leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH₄)” (raport nr AOTM-OT-0337) liczba pacjentów leczonych produktem leczniczym Kuvan może wynieść od 17 do 31 osób rocznie.

Zgodnie z zalecanym dawkowaniem wg ChPL Kuvan, pacjenci powinni przyjmować od 1 (dawkowanie 2 mg/kg masy ciała) do 5 tabletek (5 mg/kg m.c. przy m.c. wynoszącej 100 kg) dziennie. Przy maksymalnej dopuszczalnej dawce 20 mg/kg m.c. przy masie ciała wynoszącej 100 kg pacjenci powinni przyjmować 20 tabletek dziennie.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, koszt 1 tabletki produktu leczniczego Kuvan wynosi 126,72 zł, zatem koszt dziennej dawki przy zalecanym dawkowaniu (1 do 5 tabletek dziennie) wynosi od 126,72 zł do 633,60 zł, natomiast koszt rocznej terapii wynosi od 46 252,80 zł do 231 264,00 zł.

Biorąc pod uwagę oszacowania dotyczące liczebności populacji pacjentów z deficytami BH₄, roczny koszt płatnika publicznego może wynieść od ok. 790 tys. zł (17 chorych, dawka minimalna) do ok. 9 mln zł (39 chorych, dawka maksymalna).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Większość niedoborów tetrahydrobiopteryny charakteryzuje się hiperfenyloalaninemią (HPA), w związku z czym pierwszą metodą leczenia jest zwykle stosowanie diety niskofenyloalaninowej.

Sapropteryna (BH₄) jest kofaktorem kilku enzymów związanych z metabolizmem fenyloalaniny (Phe), tyrozyny, tryptofanu oraz tlenu azotu, dlatego jej niedobór jest związany z różnymi zaburzeniami, m.in. neurotransmitterów. W związku z tym w terapii stosuje się również prekursorzy niektórych

neuroprzekazników (iNTD 2020, Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases 2014, Shintaku 2002).

Odpowiedź na sapropterynę jest indywidualna, dlatego u pacjenta zakwalifikowanego do takiego leczenia należy stopniowo zwiększać dawkę i obserwować odpowiedź. Stosowanie sapropteryny może być tak skuteczne, że dalsze stosowanie diety niskofenyloalaninowej nie będzie konieczne. Nawet jeśli odpowiedź jest dobra, zaleca się regularne badanie poziomu Phe we krwi.

Część wytycznych wskazuje, że u kobiet z PKU będących w ciąży lub planujących zajście w ciążę suplementacja BH₄ może pomóc utrzymać odpowiedni poziom Phe we krwi, co pozytywnie wpływa na rozwój płodu (Shintaku 2021).

Rekomendacje refundacyjne

Wśród odnalezionych 12 rekomendacji dotyczących finansowania produktu Kuvan, 7 było pozytywnych (PBAC 2018; PBAC 2019 – inna postać leku, saszetki po 100 i 500 mg; PHARMAC 2018; CADTH 2016 – warunkowa; HAS 2015; PBAC 2012; HAS 2009; Zorginstituut Nederland 2009), a 5 negatywnych (SMC 2018; NCPE 2017 – w Irlandii mimo negatywnej rekomendacji zdecydowano o refundacji po negocjacjach cenowych; CADTH 2011; PBAC 2011; NCPE 2009).

W rekomendacjach pozytywnych powoływano się głównie na korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania sapropteryny w leczeniu HPA u pacjentów z niedoborem BH₄. Z kolei rekomendacje negatywne zwracały uwagę na brak efektywności kosztowej produktu leczniczego Kuvan.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.3444.2020.KW), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny) we wskazaniach: nietypowa postać fenylketonurii – defekt syntazy bioptryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 38/2021 z dnia 29 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny) we wskazaniach: nietypowa postać fenylketonurii – defekt syntazy bioptryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2021 z dnia 29 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny) we wskazaniach: nietypowa postać fenylketonurii – defekt syntazy bioptryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH).
2. Raport nr OT.4311.28.2020 leku Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny) we wskazaniach: nietypowa postać fenylketonurii – defekt syntazy bioptryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH), data ukończenia: 25 marca 2021 r.