



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny)
we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii –
defekt syntazy biopteryn,
defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS),
deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.28.2020

Data ukończenia: 25 marca 2021 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
5-HTP	5-hydrokсыtryptofan
ADR	europaeska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
ASMR	stopień korzyści z leczenia (fr. amelioration du service medical rendu)
BDA	British Dietetic Association
BH4	tetrahydrobiopteryna
BIMDG	British Inherited Metabolic Disease Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DHPR	reduktaza dihydrobiopterynowa
DQ	poziom rozwoju (ang. developmental quotient, DQ)
DRD	dystonia reagująca na L dopę (ang. dopa-responsive dystonia)
EEG	elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FAERS	FDA Adverse Events Reporting System
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FIQ	inteligencja ogólna (FIQ, ang. full-scale intelligence quotient)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GTPCH	cyklohydrolaza I GTP
HAS	Haute Autorité de Santé
HPA	hiperfenyloalaninemia
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
iNTD	International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders
IQ	poziom/iloraz inteligencji (ang. intelligence quotient, IQ)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAH	hydroksylaza fenylalaninowa
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCD	dehydrataza pterynokarbinoloaminowa
Phe	fenylalanina
PIQ	inteligencja niewerbarna (PIQ, ang. performance intelligence quotient)
PKU	fenyloketonuria
PTPS	syntaza pirogronylotetrahydrobiopterynowa

r.ż.	rok życia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SR	reduktaza sepiapteryny
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)
VIQ	inteligencja werbalna (VIQ, ang. verbal intelligence quotient)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010, 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. 2019 poz. 1429, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010, 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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

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. 2019 poz. 1429, z późn. zm.) 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: osoba fizyczna

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. Deficyty tetrahydrobiopteryny (BH ₄)	8
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana	11
4.1. Technologia oceniana	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	13
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	19
8. Alternatywne technologie medyczne	21
9. Wskazanie dowodów naukowych	22
9.1. Opis metodyki.....	22
9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	22
9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	32
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	36
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	36
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce	36
11. Kluczowe informacje i wnioski	38
12. Źródła.....	42
13. Załączniki.....	44
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	44
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kuvan w analizowanym wskazaniu	46

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR) i znak pism zlecających	21.12.2020 r. PLD.45340.3444.2020.KW
--	---

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny), tabletki á 100 mg

we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH), sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2020 poz. 944 z późn. zm.).

Typ zlecenia: 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).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny), tabletki á 100 mg

Do finansowania we wskazaniach:

- nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.12.2020 r., znak PLD.45340.3444.2020.KW (data wpływu do AOTMiT: 21.12.2020 r.), Minister Zdrowia 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) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny), tabletki á 100 mg

we wskazaniu: nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH).

Należy przy tym wskazać stanowisko prof. Marii Giżewskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, na temat podlegających ocenie wskazań: *nie ma osobnej jednostki chorobowej pt. defekt syntazy biopteryn (nie ma dla takiej choroby osobnego numeru OMIM lub ORPHA). Termin nietypowa postać fenyloketonurii jest terminem historycznym, którym określano deficyty w aktywności kofaktora hydroksylazy fenyloalaninowej, czyli tetrahydrobiopteryny, wynikających z zaburzeń jego syntezy (kilka etapów) lub regeneracji. W odniesieniu do całej grupy tych zaburzeń powinno się stosować termin deficyty tetrahydrobiopteryny (tetrahydrobiopterin deficiencies – BH4 deficiencies). W związku z powyższym w ramach niniejszego opracowania analizowane jest de facto wskazanie „deficyty tetrahydrobiopteryny”, które odpowiada zleceniu MZ i oprócz wymienionych w zleceniu deficytów 6-PTPS oraz GTP-CH, obejmuje również inne zaburzenia (patrz rozdz. 3.1).*

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Deficyty tetrahydrobiopteryny (BH₄)

Definicja, etiologia i patogenez

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

Źródło: iNTD 2020

Epidemiologia

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.

Źródło: iNTD 2020, Mascaro 2016

Obraz kliniczny

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 noepinefryny), które są zaangażowane w modulację wyższych funkcji poznawczych i wykonawczych, zachowania, nastroju, uwagi, odczuwania bólu, kontroli motorycznej i wielu innych procesów mózgowych.

W ciężkich postaciach niedoborów BH₄ objawy obejmują dysfunkcje neurologiczne, w tym: drgawki, trudności w połykaniu, słabe napięcie mięśni tułowia (hipotonia tułowia) oraz nadmierne napięcie mięśni rąk i nóg (hipertonía kończyn), powodujące sztywność i trudności w poruszaniu. Nieprawidłowości w poruszaniu się są częste i mogą obejmować: nieprawidłowe spowolnienie ruchów (bradykinezja), ruchy szybkie, mimowolne, bezcelowe (pląsawica), powolne, mimowolne wijące się ruchy (atetoza), a także wygięcie głowy i kończyn dolnych w tył, przez co ciało wygięte jest w kształt łuku (opistotonus).

Dzieci dotknięte chorobą mogą również wykazywać opóźnienia rozwojowe i upośledzenia psychomotoryczne, a w niektórych przypadkach niepełnosprawność intelektualną. Dysfunkcja neurologiczna z czasem postępuje, a w latach szkolnych dotknięte nią osoby mogą wydawać się nieskoordynowane lub niezdarne, na przykład mają nieprawidłowy sposób chodzenia (zaburzenia chodu). W niektórych przypadkach ta niezdarność jest częściowo spowodowana mimowolnymi skurczami mięśni, które zmuszają organizm do nieprawidłowych, czasem bolesnych ruchów i pozycji (dystonia). U niektórych osób dotkniętych chorobą mogą wystąpić nieprawidłowe ruchy oczu, które mogą obejmować krótkie przewracanie oczami w górę po kryzysy okulogiryczne, w których oczy przewracają się w górę przez dłuższy czas. Czasami oczy mogą przewracać się w dół lub zbliżać do siebie (zbiegać się). Ciężkie kryzysy okulogiryczne mogą wiązać się z dodatkowymi objawami, takimi jak łzawienie, mruganie oczami, poszerzenie (rozszerzenie) źrenic, ślinienie się, wygięcie szyi do tyłu, niepokój lub ogólne złe

samopoczucie. Dodatkowe objawy, które zostały zgłoszone, obejmują nadmierną produkcję śliny, letarg i drażliwość. Mogą również wystąpić nawracające epizody podwyższonej temperatury ciała (hipertermii) niezwiązanej z infekcją. Niektóre objawy mogą być zauważalnie gorsze lub bardziej nasilone po południu i wieczorem niż rano (znaczące wahania dobowe). Trudności w połykaniu i słaba zdolność ssania u niemowląt mogą powodować złe odżywianie w okresie niemowlęcym.

Źródło: iNTD 2020, NORD 2018

Leczenie

Biorąc pod uwagę dwa główne mechanizmy patofizjologiczne, strategie leczenia mają na celu przede wszystkim kontrolę HPA oraz uzupełnianie niedoborów neuroprzekaźników w mózgu (szczegóły: rozdz. 6).

Źródło: iNTD 2020

Rokowanie

W przypadku braku leczenia, u pacjentów występują złożone i ciężkie objawy neurologiczne, parkinsonizm, choroby degeneracyjne mózgu, przedwczesna śmierć. Spośród wszystkich deficytów tetrahydrobiopteryny tylko niedobór dehydratazy pteryno-4a-karbinoloaminy jest względnie łagodny i wiąże się z przemijającą hiperfenyloalaninemią – chorzy pacjenci nie mają żadnych objawów, a jedynie podwyższony poziom Phe po urodzeniu. Niedobór GTPCH (w jego postaci recesywnej i dominującej) wywołuje opóźnienia rozwojowe i dysfunkcje neurologiczne z hipotonią tułowia, wzmożonym napięciem kończyn, nieprawidłowymi ruchami, drżeniami, drgawkami, a czasem dysfunkcją autonomiczną. W przypadku niedoboru syntazy PTPS, dzieci zwykle wyglądają normalnie po urodzeniu, a pierwsze objawy takie jak nieprawidłowe ruchy i opóźniony rozwój uwidaczniają się w pierwszych kilku miesiącach życia. U pacjentów cierpiących na niedobór DHPR, pomimo leczenia, występują znaczne opóźnienia rozwojowe, rozwijają się nieprawidłowości w mózgu, a także istnieje duże ryzyko nagłej śmierci. Niedobór SR wywołuje opóźnienie psychomotoryczne, zaburzenia neurologiczne (np. hipotonię, dystoniczną postawę ciała, spastyczność, drżenie, ataksję, zaburzenia chodu, płasawicę, parkinsonizm, ruchy drgawkowe, porażenie mózgowe) ze zmiennością dobową (tj. objawy nasilają się wieczorem), objawy psychiatryczne (np. depresyjny nastrój, agresywne zachowanie, nadmierna senność) oraz sporadyczne objawy fizyczne, w tym małowłowie i niedobór wzrostu.

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).

Źródło: Mascaro 2016

3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniami: defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH).

Oszacowania ekspertów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami oraz liczebność populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej		
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
defekt syntazy biopteryn	<i>Prawdopodobnie nastąpiło w tym punkcie nieporozumienie – nie ma osobnej jednostki chorobowej pt. defekt syntezy biopteryn (nie ma dla takiej choroby osobnego numeru OMIM lub ORPHA). Termin nietypowa postać fenyloketonurii jest terminem historycznym, którym określano deficyty w aktywności kofaktora hydroksylazy fenyloalaninowej, czyli tetrahydrobiopteryny, wynikających z zaburzeń jego syntezy (kilka etapów) lub regeneracji. W odniesieniu do całej grupy tych zaburzeń powinno się</i>		

Wskazanie	prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej		
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
	<i>stosować termin deficyty tetrahydrobiopteryny (tetrahydrobipoterin deficiencjes – BH4 deficiencjes). W kilku, ale nie we wszystkich, jednostkach z tej grupy Kuvan (sapropterin dichydrochloride, czyli syntetyczna forma BH4) jest kluczowym elementem terapii.</i>		
defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS)	<i>Kilku-kilkunastu^A</i>	<i>kilka^A</i>	100%
deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)	<i>Kilku-kilkunastu^A</i>	<i>kilka^A</i>	<i>W grupie chorych z GTP-CH są chorzy z postacią autosomalnie recesywną tego defektu (arGTPCH – OMIM 233910), dla których BH4 jest jednym z kluczowych elementów terapii. Zdarzają się też pojedynczy chorzy z autosomalnie dominującym typem tego defektu (adGTPCH – OMIM 128230) (tzw. choroba Segawy), którzy nie wymagają leczenia BH4.</i>

^A szacunki własne eksperta

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana

Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu (substancja czynna), postać i dawka	Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny), tabletki do sporządzania roztworu doustnego á 100 mg
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, różne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, kod ATC: A16AX07
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Kuvan wskazany jest w leczeniu hiperfenyloalaninemii (ang. HPA) u dorosłych i dzieci w każdym wieku, chorujących na fenylketonurię (ang. PKU), u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia. Kuvan jest również wskazany w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci w każdym wieku z niedoborem tetrahydrobiopteryny (ang. BH4), u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia.
Wnioskowane wskazanie	nietyпова postać fenylketonurii: defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)
Droga podania	Doustna
Dawkowanie	<u>Fenyloketonuria (PKU)</u> Początkowa dawka produktu leczniczego Kuvan u dorosłych i dzieci z PKU wynosi 10 mg/kg masy ciała, jeden raz na dobę. Zgodnie z oceną lekarską, stosowana dawka najczęściej mieści się w przedziale między 5 mg a 20 mg/kg masy ciała na dobę, umożliwiając osiągnięcie i utrzymanie odpowiednich stężeń fenylalaniny we krwi. <u>Niedobór tetrahydrobiopteryny (BH4)</u> Początkowa dawka produktu leczniczego Kuvan u pacjentów dorosłych i dzieci z niedoborem BH4 wynosi 2 mg do 5 mg/kg masy ciała, całkowita dawka dobową. Dawkę można zwiększać do całkowitej dawki 20 mg/kg masy ciała na dobę. Kuvan występuje w postaci tabletek po 100 mg. Dawka dobową, obliczoną na podstawie masy ciała pacjenta, powinna zostać zaokrąglona do najbliższej pełnej wielokrotności liczby 100. Na przykład obliczona dawka 401 do 450 mg powinna zostać zaokrąglona w dół do 400 mg, co odpowiada 4 tabletkom. Obliczona dawka równa 451 do 499 mg powinna zostać zaokrąglona w górę do 500 mg, co odpowiada 5 tabletkom.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Hiperfenyloalaninemię (ang. HPA) rozpoznaje się na podstawie nieprawidłowo zwiększonego stężenia fenylalaniny we krwi i najczęściej spowodowana jest obecnością autosomalnych, recesywnych mutacji w obrębie genów odpowiedzialnych za kodowanie enzymu hydroksylazy fenylalaniny (w przypadku fenylketonurii, PKU) lub genów kodujących enzymy, biorące udział w biosyntezie lub regeneracji 6R-tetrahydrobiopteryny (6R-BH4) (w przypadku niedoboru BH4). Niedobór BH4 należy do grupy zaburzeń, których przyczyną są mutacje lub delecje w obrębie genów odpowiedzialnych za kodowanie od jednego do pięciu enzymów, biorących udział w biosyntezie lub odtwarzaniu BH4. W obydwu przypadkach dochodzi do sytuacji, w której fenylalanina nie jest skutecznie metabolizowana do aminokwasu tyrozyny, co prowadzi do zwiększenia stężenia fenylalaniny we krwi. Sapropteryna jest syntetyczną wersją, odpowiadającą naturalnie występującej 6R-BH4, która jest kofaktorem enzymu hydroksylazy fenylalaniny oraz aminokwasów tyrozyny i tryptofanu. Celem w jakim podawany jest produkt leczniczy Kuvan u pacjentów z reagującą na leczenie BH4 PKU, jest poprawienie aktywności nieprawidłowej hydroksylazy fenylalaniny i przez to zwiększenie lub przywrócenie oksydacyjnych przemian metabolicznych fenylalaniny, na wystarczającym poziomie, umożliwiającym zmniejszenie lub utrzymywanie stężenia fenylalaniny we krwi, zapobieganie lub zmniejszanie dalszej kumulacji fenylalaniny oraz zwiększanie tolerancji na podaż fenylalaniny, zawartej w stosowanej diecie. U pacjentów z niedoborem BH4 produkt leczniczy Kuvan stosuje się w celu uzupełnienia zbyt małego stężenia BH4 we krwi, prowadząc do przywrócenia aktywności hydroksylazy fenylalaniny.
Podmiot odpowiedzialny	BioMarin International Limited Shanbally, Ringaskiddy County Cork Irlandia
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 grudnia 2008 (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 grudnia 2013 (EMA)

Źródło: ChPL Kuvan

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

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.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktów leczniczych w zbliżonych do analizowanego wskazaniach

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 55/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie na okres trzech lat świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów, z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4), jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach programu zdrowotnego.</p> <p>Warunkiem kwalifikacji pacjentów do programu powinno być potwierdzenie badaniami molekularnymi występowania defektu genetycznego związanego z niedoborem 6R-tetrahydrobiopteryny (BH4).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem1 Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4), na okres trzech lat.</p> <p>Nierozpoznany i nieleczony deficyt BH4 prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, a wnioskowana technologia stanowi jedyną alternatywę dla pacjentów, u których wprowadzenie przedmiotowego leczenia hamuje postęp procesu chorobowego, umożliwia poprawę stanu zdrowia i jakości życia pacjentów oraz zapobiega przedwczesnemu zgonowi.</p> <p>Podstawowe znaczenie ma rozpoczęcie leczenia niedoborów tetrahydrobiopteryny, tak wcześnie, jak to tylko możliwe. Głównym celem tych działań jest uniknięcie występowania nieodwracalnych objawów klinicznych, spowodowanych zaburzeniami neurologicznymi u dzieci oraz zaburzeń poznawczych i innych zaburzeń psychiatrycznych u pacjentów dorosłych, wywołanych utrzymującymi się zwiększonymi stężeniami fenylalaniny we krwi.</p> <p>Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia staje się koniecznym działaniem prewencyjnym, zapobiega lub minimalizuje objawy choroby i stwarza szansę normalnego funkcjonowania chorych</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 69/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4)” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu terapeutycznego, przez okres 3 lat. Warunkiem zakwalifikowania do programu jest potwierdzenie defektu genetycznego badaniami molekularnymi.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wrodzony niedobór tetrahydrobiopteryny jest bardzo rzadką chorobą, która nieleczona prowadzi do ciężkiego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i – w dużej części przypadków – zgonu.</p> <p>Istniejące badania wskazują, że stosowanie sapropteryny umożliwia adekwatną kontrolę stężenia fenylalaniny. Wnioski dotyczące skuteczności sapropteryny oparte są na dowodach naukowych, których jakość jest bardzo ograniczona, oraz opiniach ekspertów, jednak mając na uwadze rzadkość omawianego schorzenia, uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest mało prawdopodobne. Leczenie sapropteryną ma charakter przyczynowy i w analizowanym wskazaniu nie ma obecnie alternatywnego sposobu postępowania.</p> <p>Opiniowany program zdrowotny adresowany jest do niewielej, ściśle wyselekcjonowanej grupy chorych, która może odnieść największe korzyści z leczenia. W opinii Rady uruchomienie programu będzie zatem korzystne również z perspektywy budżetu państwa publicznego, obecnie ponoszącego koszty finansowania sapropteryny sprowadzanej w ramach importu docelowego, przy braku właściwie określonych kryteriów kwalifikacji pacjentów.</p>

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie jednego eksperta klinicznego oraz przedstawiciela organizacji pacjentów.

Tabela 4. Opinie ekspertów

Ekspert		prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	defekt syntazy bioptryn	<p>Nie są mi znane alternatywne wobec podaży syntetycznej formy BH4 technologie medyczne, które można by stosować we wnioskowanych wskazaniach: defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS – OMIM 261640), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH – postać autosomalnie recesywna OMIM 233910). W obu tych wskazaniach oprócz BH4 stosuje się też L-Dopę i Carbidopę oraz 5-hydroxytryptofan. Postać autosomalnie dominująca deficytu cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu OMIM 128230 leczona jest L-Dopa i Carbidopa). W grupie deficytów tetrahydrobiopteryny istnieje jeszcze jedno (bardzo rzadkie) wskazanie – deficyt dehydratazy pteryn-4a-carbinolaminy, tzw. primapterinuria (OMIM 264070), które szczególnie u najmłodszych dzieci też powinno być leczone sapropteryną. Według najnowszych rekomendacji z 2020 r (Orphanet J Rare Dis. 2020; 15: 126.) sapropteryna bywa też stosowana w leczeniu chorych z deficytem reduktazy dihydropterydynowej – DHPR, OMIM 261630</p>
	defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS)	
	deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)	
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		<p>Syntetyczna forma BH4, czyli sapropteryna (preparat Kuvan) jest aktualnie niedostępny dla nowo zdiagnozowanych pacjentów z deficytami BH4. Jest to tragiczna sytuacja, w której narażamy chorych, najczęściej noworodki i małe dzieci na ryzyko nieodwracalnych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego i zgonów. Osobiście leczyłam i nadal lecę tym preparatem młoda kobietę, matkę z def. 6-PTPS, która urodziła 3 dzieci!! Leczenie to dostępne jest we wszystkich krajach rozwiniętych od wielu lat, sytuacja w Polsce jest absolutnie wyjątkowa i niezrozumiała.</p>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach		<p>Wprowadzić Kuvan, jako lek refundowany do nieograniczonego stosowania we wspomnianych wskazaniach.</p>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii		<p>Nie widzę takich problemów.</p>
Możliwości nadużyć/ niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii		<p>Tak, jak w przypadku każdego innego leku – przyjęcie niewłaściwej dawki.</p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii		<p>Kuvan jest bezwzględnie konieczny w leczeniu deficytów BH4 (we wskazaniach rozważanych w tym wniosku). W wielu krajach jest on też z powodzeniem stosowany u pacjentów z tzw. BH4 wrażliwymi wariantami deficytów hydroksylazy fenyloalaninowej (czyli fenyloketonurii). W Polsce ta grupa pacjentów jest leczona tylko dietą ubogofenyloalaninową i nie ma dostępu do innej alternatywy leczenia.</p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii		<p>Nie</p>
Przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych		<p>-</p>
Inne uwagi		<p>-</p>

Organizacja		Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie „Ars Vivendi”
Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia:	powinna być finansowana ze środków publicznych	<p><i>Dla tej grupy chorych nie ma żadnej innej aktywnej terapii, dziś stosuje się jedynie leczenie wspomagające, z bardzo umiarkowanym skutkiem. Polskie wytyczne (Instytut Matki i Dziecka w Warszawie) wskazują terapię preparatami tetrahydrobiopteryn (BH4), pozwalającą na uzupełnienie zbyt niskich stężeń BH4 we krwi, jako właściwe postępowanie.</i></p> <p><i>Dostęp do leczenia jest możliwy praktycznie jedynie w sytuacji finansowania leczenia ze środków publicznych. Leczenie prowadzi do zahamowania progresji zmian w mózgu i w wielu przypadkach (zwłaszcza wcześniej rozpoznanych) powoduje znaczącą poprawę lub ustąpienie objawów choroby. W przypadku rozpoznania i wdrożenia leczenia w okresie noworodkowym możliwy jest prawidłowy rozwój dziecka i uniknięcie uszkodzenia mózgu.</i></p> <p><i>Ta grupa chorych jest ograniczona liczebnie, więc wydatek ze środków publicznych jest relatywnie niewielki i łatwy do kontrolowania.</i></p>
	nie powinna być finansowana ze środków publicznych	<p><i>Nie mam wiedzy o powodach, dla których ta terapia nie powinna być finansowana.</i></p>
Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza.		<p><i>Terapia bez wątplenia powinna być finansowana ze środków publicznych. Jest to jedyne istniejące aktywne leczenie dla tej grupy pacjentów. Z tego, co mi wiadomo, leczenie to jest finansowane w większości krajów europejskich. Ze środków własnych praktycznie żaden pacjent nie jest w stanie tej terapii finansować, a leczenie bez sapropteryny jest leczeniem niepełnym, które tym samym nie pozwala osiągnąć właściwego efektu zdrowotnego, jaki pacjenci powinni uzyskiwać. W tej chorobie jest to dodatkowo wyjątkowo istotne, bo zmiany, które rozwijają się w trakcie trwania choroby leczonej w sposób suboptymalny są zmianami nieodwracalnymi, np. uszkodzenia mózgu i ich konsekwencje są nie do wyleczenia nawet, jeśli terapia sapropteryną wdrożona byłaby później. Stąd jednocześnie prośba, by leczenie to było sfinansowane ze środków publicznych jak najszybciej – każdy upływający dzień bez właściwego leczenia dla niektórych chorych oznacza osiągnięcie stanu pogorszenia zdrowia, które nie da się już później poprawić.</i></p>
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane na początku formularza?		<p><i>Najogólniej ujmując, są to ciężkie objawy neurologiczne i wczesne, nagłe zgony. Pierwsze objawy nieleczonej choroby mogą ujawniać się już w pierwszych tygodniach życia, ale zwykle są obserwowane około 4. miesiąca życia chorych. Jednakże przez pierwsze 3 miesiące życia mogą nie pojawić się symptomy pozwalające na odróżnienie tej postaci choroby od innych schorzeń neurologicznych na podstawie obrazu klinicznego. Stężenia fenylalaniny u chorych dzieci są również niecharakterystyczne i wahają się od wysokich, jak w klasycznej fenylketonurii, do niskich, jak w przypadku łagodnej hiperfenylalaninemii (HPA).</i></p> <p><i>Przebieg kliniczny choroby jest podobny wśród nieleczonych chorych na typowe (ciężkie) postaci BH4D, tzn. wynikające z deficytu cyklohydrolazy I guazynotrifosforanu (GTPCH), syntetazy 6-pirogronylotetrahydropteryny (PTPS) i reduktazy dihydropteryny (DHPR). Objawy obejmują niedorozwój umysłowy, drgawki (grand mal – tzw. toniczno-kloniczne, charakteryzujące się utratą świadomości chorego i silnymi skurczami mięśni) lub ataki miokloniczne (gwałtowne ruchy wynikające z nagłego skurczu mięśni, przebiegające bez utraty świadomości), dystonie (mimowolne ruchy połączone ze wzmożonym napięciem mięśni), sennaść, drażliwość, nieprawidłowe ruchy, nawracające hipertermie (wysoka temperatura ciała) nie mające podłoża zakaźnego, nadmierne wytwarzanie śliny i trudności w połknięciu. Obserwuje się dobową fluktuację objawów. Ponadto, u chorych z deficytem PTPS oraz DHPR często występuje małogłowie.</i></p> <p><i>Postępujące uszkodzenie układu nerwowego prowadzi do wczesnych, nagłych zgonów, o ile choroba nie zostanie rozpoznana i nie zastosuje się odpowiedniego leczenia.</i></p> <p><i>W deficytach enzymów DHPR, PTPS i dehydratazy pteryno-4a-karbinoloaminowej (PCD) opisano postaci o łagodnym (obwodowym, częściowym) przebiegu. U tych chorych objawy ze strony centralnego układu nerwowego są słabo nasilone lub nie występują, natomiast obserwuje się wyłącznie HPA.</i></p> <p><i>Niedobór prekursorów biopteryn skutkuje ciężką niepełnosprawnością intelektualną, często bardzo nasilonymi objawami uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, głównie ze strony układu pozapiramidowego. Obserwuje się u nich niską masę urodzeniową, zaburzenia termoregulacji; drgawki farmakooporne, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, hipotonię osiową (obniżone napięcie mięśni tułowia), hipertonię (wzmożone napięcie mięśni) kończyn, choreoatetozę (mimowolne, nagłe i nerwowe ruchy (płaszawica),</i></p>

	<p>występujące na przemian ze stosunkowo wolnymi, wykręcającymi ciało ruchami (atetoza)), kryzy oczne (zarysowany na tęczówce okrąg), depresję, nadmierne ślinienie. Ponadto, chorzy stają się ciężko niepełnosprawni fizycznie i intelektualnie, a przez to całkowicie uzależnieni od opieki osób trzecich. Według opinii ekspertów, nieleczenie choroby może istotnie skrócić długość życia chorych.</p> <p>Leczenie, także w oparciu o preparat BH4, należy rozpocząć od pierwszych dni życia, dodatkowo w zależności od typu BH4D, chorzy otrzymują preparaty lewodopy i 5-HTP (jako wsparcie w syntezie dopaminy i serotoniny), czasami preparaty kwasu folinowego, a w niektórych przypadkach – dietę niskofeniloalaninową (dieta z ubogą podażą Phe stanowi jeden z elementów leczenia chorych z deficytem DHPR). Jak wspomniano już wcześniej, leczenie prowadzi do zahamowania progresji zmian w mózgu i w wielu przypadkach (zwłaszcza wcześniej rozpoznanych) powoduje znaczącą poprawę lub ustąpienie objawów. W przypadku rozpoznania i wdrożenia leczenia w okresie noworodkowym możliwy jest prawidłowy rozwój dziecka i uniknięcie uszkodzenia mózgu.</p> <p>U kobiet w ciąży choroba może prowadzić do wystąpienia zespołu fenylketonurii matczynej, polegającego na wystąpieniu niekorzystnych objawów pojawiających się u dziecka pod wpływem wysokich stężeń feniloalaniny we krwi matki; patogeneza tego schorzenia opiera się na przechodzeniu feniloalaniny w czasie ciąży przez łożysko przy udziale transportu czynnego, przez co jej stężenie we krwi płodu zwiększa się o 70-80% w stosunku do stężenia u matki – zwiększone stężenie feniloalaniny jest toksyczne i działa teratogenicznie na rozwijający się płód. Na skutek przewlekłego oddziaływania wysokich stężeń feniloalaniny, szczególnie w krytycznym okresie embriogenezy, u płodu dochodzi do poważnych uszkodzeń, a u noworodka obserwuje się zespół objawów, który jest wynikiem braku leczenia lub niedostatecznego leczenia choroby podstawowej u matki. Objawami tymi są: zaburzenia wzrastania wewnątrzłonowego, małogłowie, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki, wady wrodzone serca, przewodu pokarmowego czy cewy nerwowej. Zaobserwowano zależność między wysokim stężeniem feniloalaniny w okresie pomiędzy 0. i 8. tygodniem ciąży a występowaniem wrodzonych wad serca oraz pomiędzy 8. i 12. tygodniem ciąży a zmianami w mózgu i upośledzeniem umysłowym. Stężenie feniloalaniny w surowicy ciężarnej matki poniżej 360 $\mu\text{mol/l}$ chroni rozwijający się płód przed wystąpieniem wrodzonych wad serca, upośledzenia umysłowego czy też dystrofii wewnątrzmacicznej.</p>
--	---

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI): <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>
- British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG): <https://bimdg.org.uk/site/guidelines.asp>
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN): <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>
- Turning Research Into Practice (TRIP): <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 15-16.03.2021 r. wykorzystując słowa kluczowe: tetrahydrobiopterin, BH4, deficiency, sapropterin, management, guidelines, treatment. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji.

Niedobory tetrahydrobiopteryny (BH4) wynikają z mutacji w genach kodujących enzymy związane z syntezą lub regeneracją BH4. Ze względu na to, że większość z nich charakteryzuje się hiperfenyloalaninią (HPA) pierwszą metodą leczenia jest zwykle stosowanie diety niskofenyloalaninowej. Na początku lat 90. zsyntetyzowano syntetyczny odpowiednik BH4, sapropterynę, i stwierdzono jej skuteczność w leczeniu HPA (Shintaku 2021). Od czasu rejestracji produktów leczniczych Kuvan (Europa i USA) i Biopten (Japonia) są one stosowane w leczeniu niedoborów BH4 i niektórych przypadków fenylketonurii (PKU), które reagują na leczenie sapropteryną (niektóre zmutowane formy PAH wykazują zwiększoną aktywność w obecności sapropteryny). BH4 jest kofaktorem kilku enzymów związanych z metabolizmem fenylalaniny (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 neuroprzekaźników (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).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Shintaku 2021 (Japonia) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	<u>Leczenie HPA</u> Zaleca się, żeby każdy przypadek HPA (wynikający z PKU lub niedoboru BH4) testować pod kątem odpowiedzi na suplementację sapropteryną (u pacjentów w każdym wieku). W niedoborach BH4 konieczna jest suplementacja sapropteryną i prekursorami neurotransmitterów: L-dopą i 5-HTP. W wielu przypadkach przyjmowanie sapropteryny eliminuje konieczność stosowania diety niskofenyloalaninowej, jednak w niedoborze DHPR nie jest to wystarczające do utrzymywania odpowiedniego stężenia Phe we krwi. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i>
iNTD 2020 (międzynarodowe) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	<u>Leczenie w pierwszej linii</u> Właściwy rozwój neurologiczny zależy od wdrożenia skutecznego leczenia, dlatego nie należy go opóźniać. <ul style="list-style-type: none"> • Dieta: <ul style="list-style-type: none"> ○ W niedoborach BH4 charakteryzujących się HPA (AR-GTPCH, PTPS, DHPR i PCD) należy kontrolować poziom Phe. Właściwy poziom można utrzymywać dzięki stosowaniu diety lub suplementacji sapropteryny. Poziom Phe we krwi powinien być regularnie monitorowany. Poprawne zakresy stężenia Phe należy określić zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi PKU (silna). ○ Dieta niskofenyloalaninowa nie powinna być stosowana u pacjentów z niedoborami BH4, w których nie występuje HPA (niedobór SR, DRD) (silna).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dieta niskofenyloalaninowa nie powinna być jedyną metodą leczenia objawów neurologicznych u pacjentów z niedoborem BH4 (silna). ● Leki <ul style="list-style-type: none"> ○ W niedoborach BH4 charakteryzujących się HPA (AR-GTPCH, PTPS, DHPR i PCD) należy kontrolować poziom Phe. Właściwy poziom można utrzymywać dzięki stosowaniu diety lub suplementacji sapropteryny. Sapropteryna jest zalecana w niedoborach AR-GTPCH, PTPS i PCD. Jest przyjmowana raz dziennie, dawka powinna być dostosowana indywidualnie. U pacjentów z niedoborem PCD można podjąć próbę przerwania leczenia sapropteryną po 1 r.ż. pod warunkiem ścisłego monitorowania poziomu Phe (silna). ○ U chorych z niedoborem DHPR w celu regulacji HPA zaleca się stosowanie diety niskofenyloalaninowej zamiast sapropteryny. Ze względu na niewielką ilość dowodów przeciwko stosowaniu sapropteryny, można rozważyć jej stosowanie, jednak należy monitorować poziom Phe we krwi (warunkowa). ○ Dalszych badań wymaga poznanie mechanizmu patogenezy i konsekwencji metabolicznych stosowania sapropteryny u pacjentów z niedoborem DHPR oraz działania monoterapii sapropteryną (wymaga badań). <p>Ponadto w pierwszej linii leczenia stosuje się L-dopę, karbidopę, benserazyd, 5-HTP i kwas folinowy.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: poziom wszystkich dowodów dotyczących leczenia został oceniony jako niski lub bardzo niski</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: silna, słaba, warunkowa, wymaga badań</i></p> <p><i>Rekomendacje opracowano zgodnie z metodologią SIGN/GRADE</i></p>				
<p>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Niedobór czterohydrobiopteryny</u></p> <p><i>Czterohydrobiopteryna jest koenzymem hydroksylazy fenyloalaniny, tyrozyny i tryptofanu. Jej brak prowadzi do atypowej fenylketonurii, a dodatkowo do niedoboru dopaminy i serotoniny! Dziedziczenie niedoboru BH-4 jest autosomalne recesywne, a częstość występowania szacowana jest na ok. 1–3% (6%) dzieci z hiperfenyloalaninemią.</i></p> <p><i>Objawami niedoboru czterohydrobiopteryny są: upośledzenie rozwoju psychomotorycznego, hipotonia tułowia, hipertonia kończyn, choreoatetoza, niedorozwój umysłowy, opadanie powiek, nadmierne ślinienie.</i></p> <p><i>Rozpoznawanie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Doustny test z BH-4 (spadek fenyloalaniny o 50% w 4–8 godz. testu).</i> ● <i>Oznaczanie reduktazy dwuhydropterydynowej oraz innych enzymów przemiany BH-4 w fibroblastach.</i> <p><i>Leczenie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Defekty syntezy: BH-4 5–10 mg/kg/dobę, L-Dopa (2–10 mg/kg/dobę) + karbidopa (10% podaży L-Dopa), 5-hydroksytryptofan (2–10 mg/kg/dobę).</i> ● <i>Niedobór reduktazy dwuhydropterydynowej: dodatkowo dieta uboga w fenyloalaninę + kwas folinowy 15 mg/dobę; nie należy podawać BH-4.</i> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>				
<p>Clinical Paediatric Dietetics (BDA) 2015 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Hiperfenyloalaninemia (HPA)</u></p> <p>Może być spowodowana mutacjami w genach kodujących hydroksylazę fenyloalaninową (PAH) lub enzymy zaangażowane w biosyntezę lub regenerację BH4.</p> <p>Podstawową terapią w przypadku pacjentów, u których poziom Phe utrzymuje się powyżej 400 µmol/L jest dieta niskofenyloalaninowa. Zwykle dieta zawiera ograniczoną ilość naturalnego białka, a syntetyczne mieszanki aminokwasów bez fenyloalaniny zapewniają odpowiednią ich podaż. Zaleca się suplementację mikroelementów. Należy regularnie kontrolować poziom fenyloalaniny we krwi, szczególnie u dzieci poniżej 10 r.ż.</p> <p>W przypadku niedoboru tetrahydrobiopteryny oraz niedoboru hydroksylazy fenyloalaniny reagującej na biopteryny zaleca się suplementację syntetyczną BH4 – sapropteryną. Niektóre zmutowane formy PAH wykazują zwiększoną aktywność w obecności farmakologicznych dawek sapropteryny, stąd suplementacja może być skuteczna również w fenylketonurii (nawet jeśli nie stwierdzono niedoborów BH4). Lek jest podawany doustnie, dawka jest ustalana indywidualnie, w przedziale 5-20 mg/kg m. c. Stosowanie sapropteryny może spowodować złagodzenie reżimu dietetycznego lub nawet zastąpić terapię dietą – jest to zależne od indywidualnej odpowiedzi pacjenta. Należy jednak nadal monitorować poziom fenyloalaniny we krwi, aby zapobiec utracie kontroli nad chorobą przez stosowanie nieodpowiedniej diety, nadmierne spożycie naturalnego białka i zwiększony katabolizm podczas infekcji.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>				
<p>Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases 2014 (międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Hiperfenyloalaninemia (HPA)</u></p> <p>Zaburzenie metabolizmu fenyloalaniny może wynikać z niedoboru PAH lub jednego z enzymów zaangażowanych w biosyntezę lub regenerację BH4. BH4 jest kofaktorem dla kilku enzymów związanych z metabolizmem Phe, tyrozyny, tryptofanu i tlenu azotu, dlatego jego niedobór prowadzi do wielu zaburzeń, m.in. neurotransmiterów. Rozróżnia się 6 zaburzeń metabolizmu BH4, z czego dwa nie powodują HPA (dystonia z dobrą odpowiedzią na L-dopę i niedobór reduktazy sepiapteryny). Leczenie powinno być ustalane indywidualnie w zależności od wieku, stanu klinicznego i odpowiedzi pacjenta. Leki powinny być wprowadzane stopniowo, a poziom Phe i stan kliniczny pacjenta powinny być regularnie monitorowane. Dawkowanie i częstotliwość podawania również należy dostosować indywidualnie.</p> <table border="1" data-bbox="363 1915 1442 2016"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 1915 906 1951">Zaburzenie</th> <th data-bbox="909 1915 1442 1951">Leczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 1955 906 2013">niedobór PAH, klasyczna fenylketonuria, PKU</td> <td data-bbox="909 1955 1442 2013">dieta niskofenyloalaninowa suplementacja BH4 (PKU reagująca na BH4)</td> </tr> </tbody> </table>	Zaburzenie	Leczenie	niedobór PAH, klasyczna fenylketonuria, PKU	dieta niskofenyloalaninowa suplementacja BH4 (PKU reagująca na BH4)
Zaburzenie	Leczenie				
niedobór PAH, klasyczna fenylketonuria, PKU	dieta niskofenyloalaninowa suplementacja BH4 (PKU reagująca na BH4)				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	niedobór cyklohydrolazy I GTP, niedobór arGTPCH	L-dopa karbidopa 5-hydroksytryptofan suplementacja BH4
	niedobór syntazy pirogronylotetrahydrobiopterynowej, niedobór PTPS	L-dopa (postać ciężka) karbidopa (postać ciężka) 5-hydroksytryptofan (postać ciężka) suplementacja BH4 (postać umiarkowana i ciężka)
	niedobór reduktazy dihydrobiopterynowej, niedobór DHPR	L-dopa karbidopa 5-hydroksytryptofan kwas folinowy dieta niskofenyloalaninowa
	niedobór dehydratazy pterylokarbinoloaminowej, niedobór PCD	suplementacja BH4
	dystonia z dobrą odpowiedzią na L-dopę, dystonia reagująca na L-dopę, choroba Segawy, niedobór adGTPCH, DRD	L-dopa karbidopa
	niedobór reduktazy sepiapteryny, niedobór SR	L-dopa karbidopa 5-hydroksytryptofan
<i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i>		
<p>Shintaku 2002 (praca przeglądowa) (Japonia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Leczenie niedoboru BH4 wymaga nie tylko kontroli HPA, ale również uzupełniania niedoborów neuroprzekaźników. Suplementacja BH4 pomaga w regulacji poziomu Phe, ale ze względu na jej nikłe przenikanie przez barierę krew-mózg konieczna jest też suplementacja L-dopy i 5-HTP. U części pacjentów z DHPR należy dodatkowo podawać kwas folinowy.</p> <p>Leki powinny być podawane w podzielonych dawkach 3-4 razy dziennie. Dawkowanie i częstotliwość podawania należy ustalić indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego, poziomu Phe we krwi oraz poziomu katecholamin, serotoniny i ich metabolitów w płynach ustrojowych pacjenta. Ze względu na możliwe działania niepożądane zaleca się rozpoczęcie podawania leków od niskich dawek i ich stopniowe zwiększanie.</p> <p>Stosowanie BH4 jest najskuteczniejszą metodą kontrolowania poziomu Phe we krwi w niedoborach BH4 (poza niedoborem DHPR). Niekiedy pozwala na stosowanie normalnej diety. Jeśli jednak poziom Phe we krwi nie może być utrzymany na właściwym poziomie mimo stosowania BH4, konieczne jest stosowanie diety niskofenyloalaninowej.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>	

Skróty: **5-HTP** – 5-hydroksytryptofan; **BDA** – British Dietetic Association; **BH4** – tetrahydrobiopteryna; **DHPR** – reduktaza dihydrobiopterynowa; **DRD** – dystonia reagująca na L dopę (ang. dopa-responsive dystonia); **GTPCH** – cyklohydrolaza I GTP; **HPA** – hiperfenyloalaninemia; **iNTD** – International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders; **PAH** – hydroksylaza fenyloalaninowa; **PCD** – dehydrataza pterylokarbinoloaminowa; **Phe** – fenyloalanina; **PKU** – fenylketonuria; **PTPS** – syntaza pirogronylotetrahydrobiopterynowa; **r.ż.** – rok życia; **SR** – reduktaza sepiapteryny

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kuvan tabletki á 100 mg we wskazaniu: nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony 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 – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.03.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Kuvan, Biopten, sapropterin, sapropterinum, tetrahydrobiopterin.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 11 rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu oraz jedną rekomendację produktu Kuvan w innej postaci, 30 saşetek po 100 mg i 500 mg (PBAC 2019 – pozytywna). Ponadto NICE planuje publikację oceny produktu Kuvan (czerwiec 2021 roku). Wśród odnalezionych rekomendacji dotyczących produktu Kuvan 6 było pozytywnych (PBAC 2018; 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).

Tabela 6. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Kuvan

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2018	leczenie hiperfenyloalaninonii (HPA) u pacjentów z fenyloketonurią (PKU)	Rekomendacja: pozytywna PBAC zaleca refundację sapropteryny pod warunkiem spełnienia kryteriów włączenia przez pacjenta
PHARMAC 2018	dla kobiet w ciąży lub aktywnie planujących zajście w ciążę, które potrzebują wsparcia farmakologicznego w kontrolowaniu PKU w czasie ciąży	Rekomendacja: pozytywna
SMC 2018	leczenie HPA u dorosłych i dzieci w każdym wieku z PKU, którzy reagują na takie leczenie	Rekomendacja: negatywna Zdaniem oceniających przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie kosztów leczenia w odniesieniu do oczekiwanych korzyści zdrowotnych było niewystarczające. Ponadto przedstawione przez wnioskodawcę analizy kliniczna i ekonomiczna nie były wystarczające do uzyskania akceptacji SMC.
NCPE 2017	leczenie HPA u dorosłych i dzieci w każdym wieku z PKU, którzy reagują na takie leczenie	Rekomendacja: negatywna Wnioskodawca nie wykazał, że terapia sapropteryną jest kosztowo efektywna. HSE zdecydowało o refundacji po negocjacjach cenowych w lipcu 2019.
CADTH 2016	obniżanie poziomu fenyloalaniny (Phe) we krwi, w połączeniu z dietą niskofenyloalaninową, u pacjentów z HPA wynikającą z PKU reagującej na suplementację tetrahydrobiopteryną,	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Komisja zaleca refundację sapropteryny zgodnie z określonymi kryteriami klinicznymi i pod warunkiem obniżenia ceny o ponad 80%.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2015	rozszerzenie wskazania – dostępność sapropteryny u dzieci w wieku od 0 do 4 lat (u dzieci z PKU, które odpowiadają na leczenie sapropteryną)	Rekomendacja: pozytywna Komisja uważa, że stosowanie preparatu Kuvan w leczeniu HPA u dzieci w wieku poniżej 4 lat z PKU, które reagują na ten rodzaj leczenia, jest ważne i przynosi znaczne rzeczywiste korzyści kliniczne oraz przynosi umiarkowaną poprawę (zgodnie ze skalą ASMR III) w strategii postępowania w przypadku HPA u pacjentów z PKU reagujących na ten lek.
PBAC 2012	leczenie HPA u pacjentów z niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4)	Rekomendacja: pozytywna PBAC zaleca włączenie sapropteryny do Programu Leków Ratujących Życie. Lek Kuvan spełnia wymagane warunki: nie ma alternatywy (leku lub postępowania), dotyczy rzadkiej choroby zagrażającej życiu, dotyczy bardzo ograniczonej populacji, stosowanie przynosi istotne korzyści kliniczne.
CADTH 2011	PKU	Rekomendacja: negatywna Przedstawione dane populacyjne były niewystarczające do wskazania subpopulacji, dla której terapia sapropteryną mogłaby zapewnić znaczące korzyści kliniczne, które byłyby kosztowo efektywne.
PBAC 2011	leczenie HPA: 1. u pacjentów z PKU, którzy odpowiadają na leczenie sapropteryną oraz spełniają kryteria kwalifikacyjne 2. u kobiet w ciąży z PKU lub z niedoborem BH4, które odpowiadają na leczenie sapropteryną oraz spełniają kryteria kwalifikacyjne 3. u pacjentów z niedoborem BH4, którzy odpowiadają na leczenie sapropteryną	Rekomendacja: negatywna PBAC odrzucił wnioski z powodu niepewności co do miejsca sapropteryny w terapii oraz wysokiej ceny i niskiej efektywności kosztowej.
HAS 2009	leczenie HPA: - u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 4 lat z PKU, którzy odpowiadają na leczenie sapropteryną, - u dorosłych i dzieci z niedoborem BH4, którzy odpowiadają na leczenie sapropteryną	Rekomendacja: pozytywna Komisja uważa, że stosowanie preparatu Kuvan w leczeniu HPA u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 4 lat z PKU (którzy reagują na ten lek) oraz u dorosłych i dzieci z niedoborem BH4 (którzy reagują na ten lek) przynosi znaczne rzeczywiste korzyści kliniczne oraz przynosi umiarkowaną poprawę (zgodnie ze skalą ASMR III) w strategii postępowania w przypadku HPA u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 4 lat z PKU oraz u dorosłych i dzieci z niedoborem BH4, reagujących na ten lek.
NCPE 2009	dotatkowa terapia dla chorych z PKU	Rekomendacja: negatywna Na podstawie dostępnych dowodów oraz braku wykazania efektywności kosztowej NCPE nie rekomenduje refundacji sapropteryny jako dodatkowej terapii dla chorych z PKU.
Zorginstituut Nederland 2009	leczenie HPA: - u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 4 z PKU, którzy odpowiadają na leczenie sapropteryną, - u dorosłych i dzieci z niedoborem BH4, którzy odpowiadają na leczenie sapropteryną	Rekomendacja: pozytywna Sapropteryna przynosi korzyści w leczeniu HPA w porównaniu do placebo. U pacjentów z PKU należy ustalić czy pacjent reaguje na takie leczenie. Dla pacjentów z niedoborem BH4, dla których dieta nie jest skuteczną opcją leczenia, jest jedynym dopuszczonym do obrotu lekiem o potwierdzonym działaniu.

Skróty: **ASMR** – stopień korzyści z leczenia (fr. amelioration du service medical rendu); **BH4** – tetrahydrobiopteryna; **CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **HPA** – hiperfenyloalaninemia; **NCPE** – National Centre for Pharmacoeconomics; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **PKU** – fenyloketonuria; **SMC** – Scottish Medicines Consortium

8. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Kuvan we wskazaniu: nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH), jednak jak wskazuje prof. Maria Giżewska, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej: *prawdopodobnie nastąpiło w tym punkcie nieporozumienie – nie ma osobnej jednostki chorobowej pt. defekt syntazy biopteryn (nie ma dla takiej choroby osobnego numeru OMIM lub ORPHA). Termin nietypowa postać fenyloketonurii jest terminem historycznym, którym określano deficyty w aktywności kofaktora hydroksylazy fenyloalaninowej, czyli tetrahydrobiopteryny, wynikających z zaburzeń jego syntezy (kilka etapów) lub regeneracji. W odniesieniu do całej grupy tych zaburzeń powinno się stosować termin deficyty tetrahydrobiopteryny (tetrahydrobiopterin deficiencies – BH4 deficiencies).*

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych (rozdz. 6), opinii prof. Marii Giżewskiej (rozdz. 5), dotychczasowych ocen Agencji (rozdz. 4.2), informacji otrzymanych z MZ 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 r.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, 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-hydroksytryptofanem (5-HTP), a w przypadku współistniejącej hiperfenyloalaninemii dodatkowo stosuje się dietę ubogofenyloalaninową. Na taki sam schemat leczenia wskazuje także w swej opinii prof. Maria Giżewska.

Produkt leczniczy Kuvan w 2011 r. był przedmiotem oceny Agencji w ramach zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej (programu terapeutycznego) „Leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH₄)” jako świadczenia gwarantowanego. Zarówno w Rekomendacji Prezesa nr 55/2011, jak i Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 69/2011 wskazano, że w przebiegu deficytów BH₄ nie istnieją alternatywne technologie możliwe do zastosowania zamiast sapropteryny. Wskazywano również – podobnie jak w opisanych powyżej wytycznych klinicznych – że BH₄ stosuje się w skojarzeniu z L-dopą, karbidopą, 5-HTP, a także dietą ubogofenyloalaninową.

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 są refundowane żadne produkty lecznicze zawierające BH₄ lub 5-HTP, natomiast produkty lecznicze zawierające L-dopę refundowane są we wskazaniach: choroba i zespół Parkinsona; dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.

Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, że sapropteryna stosowana jest jako podstawa kompleksowej terapii pacjentów z deficytami BH₄ i nie istnieją inne technologie medyczne, które mogłyby zastąpić sapropterynę w analizowanych wskazaniach, w związku z czym komparatorem dla ocenianej technologii jest BSC.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego śsspż przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dn. 18.03.2021 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem 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 7. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> • deficyty tetrahydrobiopteryny, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), ○ deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH) 	populacja inna niż w kryteriach włączenia badań
Interwencja	produkt leczniczy Kuvan (sapropteryna)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparatory	nie ograniczono	nie ograniczono.
Punkty końcowe	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej • badania przekrojowe • opisy przypadków (min. 5 pacjentów) 	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe • publikacje w języku polskim lub angielskim • dane z rejestrów pacjentów • publikacje pochodzące z ostatnich 10 lat (jako datę odcięcia przyjęto 2011 rok) 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych • publikacje w językach innych niż polski i angielski.

9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych i randomizowanych badań klinicznych spełniających zdefiniowane wcześniej kryteria włączenia. Odnaleziono natomiast 8 badań pierwotnych z niższego poziomu dowodów naukowych: Manzoni 2020, Almannai 2019,

Kuseyri 2018, Han 2015, Shintaku 2013, Opladen 2012, Ye 2012 oraz Niu 2011. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w tabeli poniżej.

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostały dodatkowo dane pochodzące z rejestru KAMPER, opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych. Szczegółowe informacje zostały zaprezentowane w rozdz. 9.3.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Manzoni 2020 <u>Źródło finansowania:</u> <i>W części grant National Institutes of Health</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - retrospektywne (analiza kart historii choroby); - wieloośrodkowe (trzy ośrodki leczenia chorób metabolicznych: w Mediolanie, w Padwie, w Salt Lake City) <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BH4 : n=19 (dawka: 1,2-41 mg/kg dziennie) ▪ L-dopa/carbidopa: n=17 (dawka kolejno: 6.00 ± 2.71 mg/kg dziennie, zakres 1,4-12,7; 1,94 ± 1,72 mg/kg dziennie, zakres 0,33-5,25) ▪ 5-HTP: n=16 (dawka: 4,23 ± 2,02 mg/kg dziennie, zakres 0,3–8,4). ▪ Inne leki (inhibitory MAO B, agoniści dopaminy, obwodowe inhibitory COMT): n=8 <p>Dawkowanie zależne od wieku i ciężkości przebiegu choroby</p>	<p>pacjenci z deficytem PTPS (n=19; K/M: 11/8)</p> <p>Wiek: śr.= 15,9 ± 10,8 lat (zakres: 11 mies. – 42 lata)</p> <p>Wszyscy pacjenci zostali zidentyfikowani na podstawie skriningu noworodków (poziom Phe), objawów lub wywiadu rodzinnego.</p> <p>W celu różnicowania klasycznej PKU i niedoborów BH4:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pomiar pteryn (neopteryny i biopteryny) w moczu u wszystkich pacjentów – w przyp. nieprawidłowości pomiar pteryn i metabolitów neuroprzekazników w płynie mózgowo-rdzeniowym w celu rozróżnienia między ciężkimi i łagodnymi postaciami niedoboru BH4. ▪ test obciążenia dichlorowodorkiem sapropteryny (wykonywany przez podanie dawki 20 mg / kg sapropteryny z pomiarem stężenia fenyloalaniny na początku badania i po 4, 8, 24, 32 i 48 godzinach) u pacjentów włoskich ▪ badania genetyczne u wszystkich pacjentów (ostateczne potwierdzenie diagnozy deficytu BH4) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Celem leczenia było osiągnięcie prawidłowego poziomu Phe. ▪ Podczas każdej wizyty opisywano parametry rozwojowe: wzrost, waga, BMI i obwód głowy.
<p>Almannai 2019 <u>Źródło finansowania:</u> <i>badanie nie było finansowane</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - retrospektywne (analiza kart historii choroby); - wieloośrodkowe (cztery ośrodki w Arabii Saudyjskiej, jeden ośrodek w Omanie, jeden ośrodek w Katarze) <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BH4 : n=27 (dawka: 3,2-21 mg/kg dziennie; śr. 11; Me 10) ▪ L-dopa: n=27 (dawka: 2,00-15,00 mg/kg dziennie; śr.=7,7; Me=6,3) ▪ 5-HTP: n=19 (dawka: 1,6-10,0 mg/kg dziennie, śr.=5,5; Me=6,0). ▪ Kwas foliowy: n=7 	<p>pacjenci z deficytem PTPS (n=28, K/M: 13/15)</p> <p>diagnoza na podst.:</p> <ol style="list-style-type: none"> A. skriningu noworodków (SN): n=10 B. objawów: n=17 C. wywiadu rodzinnego: n=1 <p>wiek rozpoczęcia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śr.=27 dni (Me=22 dni, zakres 2 dni – 2 mies.) – diagnoza na podst. SN ▪ śr.=11,5 mies. (Me=10 mies., zakres 1 mies. – 3 lata) – pozostali pacjenci <p>wiek w czasie ostatniej wizyty (follow-up):</p> <p>śr.=5,1 lat (Me=4,4 lata; zakres 5 mies.-18 lat)</p> <p>wyjściowy poziom Phe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śr.= 1111 mmol/L (Me=1039; zakres 201-2665) – diagnoza na podst. SN 	<p>Brak zdefiniowanych punktów końcowych</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ śr.= 1128 mmol/L (Me= 1037, zakres 360-2373) – pozostali pacjenci 	
<p>Kuseyri 2018 <u>Źródło finansowania:</u> badanie nie było finansowane</p>	<p>- badanie retrospektywne, opis serii przypadków</p> <p>- autorzy publikacji zbierali dane od lekarzy prowadzących za pomocą International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders (iNTD) oraz poprzez forum dla profesjonalistów metab-I dotyczące wrodzonych wad metabolizmu</p> <p><u>Leczenie:</u> BH₄, l-dopa/karbidopa, 5-HTP, kwas foliowy, dieta ubogofenyloalaninowa</p> <p>BH₄ stosowane było tylko u jednej pacjentki (PTPS) w dawce 0.65–1,5 mg/kg/dzień</p>	<p>- kobiety w ciąży z deficytami BH₄ (N=7):</p> <p>DHPR-D (n=2)</p> <p>arGTPCH-D (n=1)</p> <p>ciężki PTPS-D (n=1)</p> <p>adGTPCH-D (n=3)</p> <p>- łącznie u 7-miu kobiet obserwowano 16 ciąż</p>	<p>- wyn ki zdrowotne dotyczące noworodków</p>
<p>Han 2015 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>- retrospektywne (analiza kart historii choroby);</p> <p>- jednośrodkowe (szpital w Jinan)</p> <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BH₄ (dawka: 5-10 mg/kg dziennie) ▪ L-dopa (dawka: 5-10 mg/kg dziennie) ▪ 5-HTP (dawka: 3-5 mg/kg dziennie) 	<p>Pacjenci z deficytem PTPS (n=40)</p>	<p>W czasie terapii BH₄ monitorowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ poziom stężenia Phe we krwi ▪ rozwój fizyczny i psychiczny ▪ symptomy neurologiczne <p>Poziom rozwoju (ang. developmental quotient, DQ) mierzono z wykorzystaniem Revised Gesell Developmental Evaluation – dzieci w wieku <4 lata.</p> <p>Poziom inteligencji (ang. intelligence quotient, IQ) mierzono z wykorzystaniem Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) – dzieci w wieku >4 lata.</p>
<p>Shintaku 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>- obserwacyjne;</p> <p>- wieloośrodkowe (10 ośrodków w Japonii)</p> <p>- badanie w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu w Japonii produktu leczniczego Biopten (nazwa handlowa w Europie: Kuvan), prowadzone w okresie kwiecień 1992 – grudzień 2008</p> <p>- dodatkowo analizowano karty historii choroby z okresu 1982-1991</p> <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BH₄ (śr. dawka: 5 mg/kg dziennie; <5 mg/kg – n=8; >10 mg/kg – n=11) ▪ L-dopa ▪ 5-HTP <p>Leczenie rozpoczęte przed ukończeniem 4 r.ż., w okresie 1982-2008</p>	<p>Pacjenci z deficytami BH₄ (n=19), tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ deficytem PTPS (n=17), ▪ deficytem DHPR (n=2), <p>u których leczenie rozpoczęto przed ukończeniem 4 r.ż.</p> <p>wiek rozpoczęcia leczenia BH₄: śr.=3,6 mies.</p> <p>wiek na koniec follow-up: śr.=14,6 lat</p> <p>czas trwania leczenia: śr.=13,2 lat (u >50% >10 lat; max.=28 lat)</p>	<p>Lekarze prowadzący przygotowali coroczne raporty uwzględniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wzrost; ▪ wagę; ▪ Stężenie Phe; ▪ dawkowanie BH₄; ▪ informację o innych stosowanych lekach. <p>Uzupełniali również ankietę dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Opladen 2012 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Swiss National Science Foundation, BIOPKU Switzerland, "Forschungsförderung" of the German Metabolic Society (APS)</i></p>	<p>- badanie przekrojowe (dane pacjentów pochodzące z bazy BIODEF z lat 1995 – 2011) - międzynarodowe (m.in. Turcja, USA, Niemcy, Francja, Chiny) <u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z deficytem GTPCH: <ul style="list-style-type: none"> - BH₄ u 79% niemowląt i 63% dzieci (średnia dawka odpowiednio 7,2 mg/kg/dzień i 4,6 mg/kg/dzień) - L-dopa/karbidopa u 90% niemowląt i 71% dzieci (średnia dawka odpowiednio 7,2 mg/kg/dzień i 7,5 mg/kg/dzień) - 5-HTP u 79% niemowląt i 63% dzieci (średnia dawka odpowiednio 3,7 mg/kg/dzień i 4,8 mg/kg/dzień) - dieta ubogofenyloalaninowa (stosowana u <5% pacjentów) ▪ Pacjenci z deficytem PTPS: <ul style="list-style-type: none"> - BH₄ u 85% niemowląt i 89% dzieci (średnia dawka odpowiednio 5,3 mg/kg/dzień i 5,5 mg/kg/dzień) - L-dopa/karbidopa u 77% niemowląt i 83% dzieci (średnia dawka odpowiednio 7,2 mg/kg/dzień i 8,6 mg/kg/dzień) - 5-HTP u 73% niemowląt i 77% dzieci (średnia dawka odpowiednio 5,4 mg/kg/dzień i 6,1 mg/kg/dzień) - kwas foliowy u 3% niemowląt i 10% dzieci (średnia dawka odpowiednio 8,9 mg/dzień i 12,7 mg/dzień) - dieta ubogofenyloalaninowa (stosowana u ≤15%) ▪ Pacjenci z deficytem DHPR: <ul style="list-style-type: none"> - BH₄ u 14% niemowląt i 20,5% dzieci (średnia dawka odpowiednio 10 mg/kg/dzień i 6 mg/kg/dzień) - L-dopa/karbidopa u 87% niemowląt i 88% dzieci (średnia dawka odpowiednio 7 mg/kg/dzień i 8 mg/kg/dzień) - 5-HTP u 82,5% niemowląt i 90% dzieci (średnia dawka odpowiednio 6 mg/kg/dzień i 7 mg/kg/dzień) - kwas foliowy u 55% niemowląt i 62% dzieci (średnia dawka odpowiednio 12 mg/dzień i 17 mg/dzień) - dieta ubogofenyloalaninowa (stosowana u ≤3%) ▪ Pacjenci z deficytem PCD: <ul style="list-style-type: none"> - monoterapia BH₄ w dawce od 2,4 – 7,3 mg/kg/dzień 	<p>- pacjenci z deficytem BH₄ (N=626), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ deficyt PTPS (n=355) średnia wieku, w którym postawiono diagnozę: 1,8 lat ▪ deficyt DHPR (n=217) średnia wieku, w którym postawiono diagnozę: 1,9 lat ▪ deficyt GTPCH (n=31) średnia wieku, w którym postawiono diagnozę: 1,3 lat ▪ deficyt PCD (n=23) średnia wieku, w którym postawiono diagnozę: 1,9 lat 	<p>Nie dotyczy – badanie podsumowuje kliniczne i biochemiczne dane, protokoły leczenia oraz informacje z okresu follow-up dla pacjentów z deficytami BH₄.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Ye 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Serono Co., Ltd, Beijing, China, Merck KGaA, Darmstadt, Germany, Merck Serono S.A. – Geneva, Switzerland</p>	<ul style="list-style-type: none"> - retrospektywne - wieloośrodkowe (Chiny) <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u 83,6% pacjentów stosowano BH₄, l-dopę, 5-HTP i/lub dietę ubogofenyloalaninową - 16,4% pacjentów odmówiło leczenia - BH₄: średnia (SD) minimalna i maksymalna dawka: 1,1 (0,8) i 3,1 (6,4) mg/kg/dzień - L-dopa/karbidopa średnia (SD) minimalna i maksymalna dawka: 2,1 (4,0) i 8,9 (8,2) mg/kg/dzień - 5-HTP: średnia (SD) minimalna i maksymalna dawka: 1,8 (3,2) i 5,6 (4,9) mg/kg/dzień 	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z deficytem BH₄ urodzeni w latach 1985-2010 - pacjenci z deficytem DHPR wymagali potwierdzenia diagnozy poprzez pomiar stężenia fenyloalaniny (Phe) we krwi, oznaczenie profilu pteryn w moczu oraz oznaczenie aktywności DHPR - pacjenci z deficytem PTPS, u których stosunek biopteryn do pteryn w moczu (B%) wynosił ≥10% wymagali potwierdzenia deficytu BH₄ za pomocą analizy mutacji genowych. - wykluczano pacjentów, u których nie wyrażono zgody na wykorzystanie danych - liczba pacjentów: N=256 	<ul style="list-style-type: none"> - stężenie fenyloalaniny we krwi - ocena rozwoju neurologicznego i fizycznego - profil bezpieczeństwa
<p>Niu 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie retrospektywne (okres zbierania danych: 1988-2000) - jednoośrodkowe (Tajwan) <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BH₄ (dawka: 2 mg/kg m.c./dzień, dawkę dostosowywano tak, aby stężenie Phe w surowicy nie przekraczało 120 μM bez konieczności stosowania diety bezfenyloalaninowej) ▪ L-DOPA (dawka początkowa: 2 mg/kg m.c./dzień, zwiększana co 2-5 dni o 1 mg do dawki docelowej 10-15 mg/kg m.c./dzień) ▪ 5-HTP (dawka początkowa: 1 mg/kg m.c./dzień, zwiększana co 2-5 dni o 1 mg do dawki docelowej 5 mg/kg m.c./dzień) 	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z deficytem PTPS, u których: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wczesnie rozpoczęto leczenie (n=12) ▪ późno rozpoczęto leczenie (n=10, z czego 8 miało ciężką postać PTPS, a 2 umiarkowaną) - wiek (zakres) rozpoczęcia wczesnego leczenia: 1 – 34 dni - wiek (zakres) rozpoczęcia późnego leczenia: 8 m-cy – 20 lat - u pacjentów, u których późno rozpoczęto leczenie występowały zaburzenia neurologiczne, m.in. hipotonia tułowia i spastyczność kończyn, napady padaczkowe, opóźnienie rozwojowe - wśród pacjentów, u których wczesnie rozpoczęto leczenie, tyko u jednego zaobserwowano obwodową hipotonię, reszta pozostała bezobjawowa 	<ul style="list-style-type: none"> - inteligencja ogólna (FIQ, ang. full-scale intelligence quotient) - inteligencja werbalna (VIQ, ang. verbal intelligence quotient) - inteligencja niewerbalna (PIQ, ang. performance intelligence quotient)

9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Manzoni 2020

Po rozpoczęciu leczenia sapropteryną (BH₄), u większości pacjentów doszło do normalizacji poziomu Phe (30–90 μmol/L). Tylko u jednego pacjenta poziom Phe utrzymywał się na nieznacznie podwyższonym poziomie (80–120 μmol/L), pomimo leczenia BH₄ – przeprowadzone badanie DNA wykazało mutację w genie PAH tłumaczącą łagodne podwyższenie Phe. W przypadku przerwania leczenia (nieprzestrzeganie zaleceń, czasowa niedostępność leku) obserwowano wzrost stężenia Phe, które jednak powracało do normy po ponownym podjęciu leczenia. U części pacjentów zwiększenie stężenia Phe nieznacznie powyżej normy powodowało wystąpienie nieswoistych objawów (nieuwaga, drażliwość), które ustępowały po podaniu BH₄.

U większości pacjentów deficyt PTPS prowadził do opóźnienia wczesnego rozwoju (wyrażonego w DQ i/lub IQ), który ulegał poprawie w wieku szkolnym (IQ zazwyczaj w granicach normy). Jednak wielu pacjentów zmagало się z dodatkowymi zaburzeniami neurologicznymi, psychiatrycznymi i zachowania. Spośród dorosłych pacjentów (n=6, wiek od 20,1 do 42,3 lat) połowa była częściowo samodzielna (3/6), a druga połowa była przeważnie samodzielna (3/6), z czego jedna pacjentka urodziła trójkę zdrowych dzieci (kontynuując terapię BH₄ w czasie ciąży).

Spośród młodszych pacjentów (n=13, wiek od 0,95 do 14,5 lat): u 5 obserwowano normalny lub niemal normalny rozwój (5/13), u 6 obserwowano łagodne opóźnienia głównie w zakresie mowy (6/13), natomiast u 2 pacjentów

obserwowano niepełnosprawność intelektualną, postawę i ruchy dystoniczne, kryzys okولوجiczny i nadmierne ślinienie się.

Almannai 2019

Większość pacjentów (23/27; 85%) wykazywało różny stopień opóźnienia rozwojowego lub niepełnosprawności intelektualnej (NI). Pacjenci, u których leczenie BH₄ rozpoczynano późno, tj. później niż w 2 mies. życia (13/27; 48%), cechowali się całościowym opóźnieniem rozwojowym lub NI, przy czym tylko u jednego z nich wykonano test na poziom inteligencji (IQ=50). 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, z czego u 2 pacjentów przeprowadzono test na poziom inteligencji wskazujący na łagodną NI (IQ kolejno 59 i 62). W obserwowanej kohorcie występowały: hipertonia obwodowa (15/25; 60%); hipotonia tułowa (14/28; 50%); napady padaczkowe (13/28; 46%); zaburzenia ruchowe (9/27; 33%); małogłowie (12/24; 50%).

Kuseyri 2018

W badaniu tylko jedna pacjentka była leczona BH₄, u której stwierdzono 3 ciążę (w wieku 19, 23 i 33 lat). U pacjentki tej zdiagnozowano deficyt PTPS. Oprócz terapii BH₄ stosowano l-dopę/karbidopę oraz 5-HTP. Przed ciążą pacjentka miała objawy neurologiczne (dystonię i dyskinezę), natomiast w trakcie każdej z ciąż dodatkowo pojawiły się nudności i wymioty. Poza tym nie obserwowano innych objawów. 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 mózgowe w postaci spastycznego porażenia połowicznego. Po operacjach ortopedycznych dziecko chodzi bez podparcia. 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

Większość pacjentów (n=34; 85%) leczona była politerapią BH₄ + L-dopa + 5-HTP. W czasie leczenia BH₄ u większości pacjentów obserwowano normalny poziom Phe we krwi (tj. <120 mmol/L), przy braku równoczesnego leczenia dietetycznego.

Nagrania z badań DQ/IQ były dostępne dla 19 pacjentów. 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 normalny poziom DQ/IQ.

Pacjent zdiagnozowany w wieku 3,5 roku prezentował objawy neurologiczne (upośledzenie umysłowe, opóźniony rozwój mowy, słaba kontrola głowy, niestabilny chód i częste napady padaczkowe). W czasie leczenia trwającego 5 lat, objawy neurologiczne ulegały systematycznej poprawie. Poziom inteligencji (IQ) pacjenta w wieku 8 lat wyniósł 51. U kolejnego pacjenta w czasie pierwszych 10 miesięcy życia obserwowano hipotonię, opóźnienia rozwoju, drgawki oraz zahamowanie wzrostu. Objawy neurologiczne uległy znaczącej poprawie po rozpoczęciu leczenia BH₄. W wieku 5 lat i 4 mies. pacjent osiągnął IQ równe 81. Dwóch następnych pacjentów włączonych do badania zostało zdiagnozowanych w wieku kolejno 4 i 5 miesięcy. U obu obserwowano hipotonię oraz drgawki. Po rozpoczęciu leczenia, pierwszy z pacjentów osiągnął w wieku 10 lat wynik DQ w granicach normy, drugi natomiast w wieku 4 lat i 7 miesięcy osiągnął IQ równe 55. Pozostali pacjenci dla których dostępne były nagrania z badań DQ/IQ, pomimo wczesnej diagnozy i rozpoczęcia leczenia, wykazywali symptomy neurologiczne (opóźnienie rozwojowe, zaburzenia napięcia mięśniowego, ataksja etc.) oraz niskie wartości DQ/IQ.

Shintaku 2013

Średni poziom fenyloalaniny w surowicy w momencie skriningu, dla 13 z 19 pacjentów dla których dostępne były dane, wynosił 14,2 mg/dL (zakres 6,0–48,9). Po rozpoczęciu leczenia BH₄ (produkt leczniczy Biopten) u pacjentów z deficytem PTPS (n=17) utrzymywał się na podwyższonym poziomie ok. 10 mg/dL, po czym spadł do poziomu ok. 2 mg/dL w trakcie terapii.

U jednego z pacjentów z deficytem DHPR trudne było utrzymanie prawidłowego poziomu Phe w surowicy, pomimo wartości wyjściowej niższej niż średnia u pacjentów z deficytem PTPS (9,1 mg/dL) – wahania obserwowano do osiągnięcia przez niego wieku szkolnego. Z kolei u drugiego z pacjentów z DHPRD udało się osiągnąć stabilny poziom Phe w surowicy w zakresie normy dostosowanej do wieku.

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

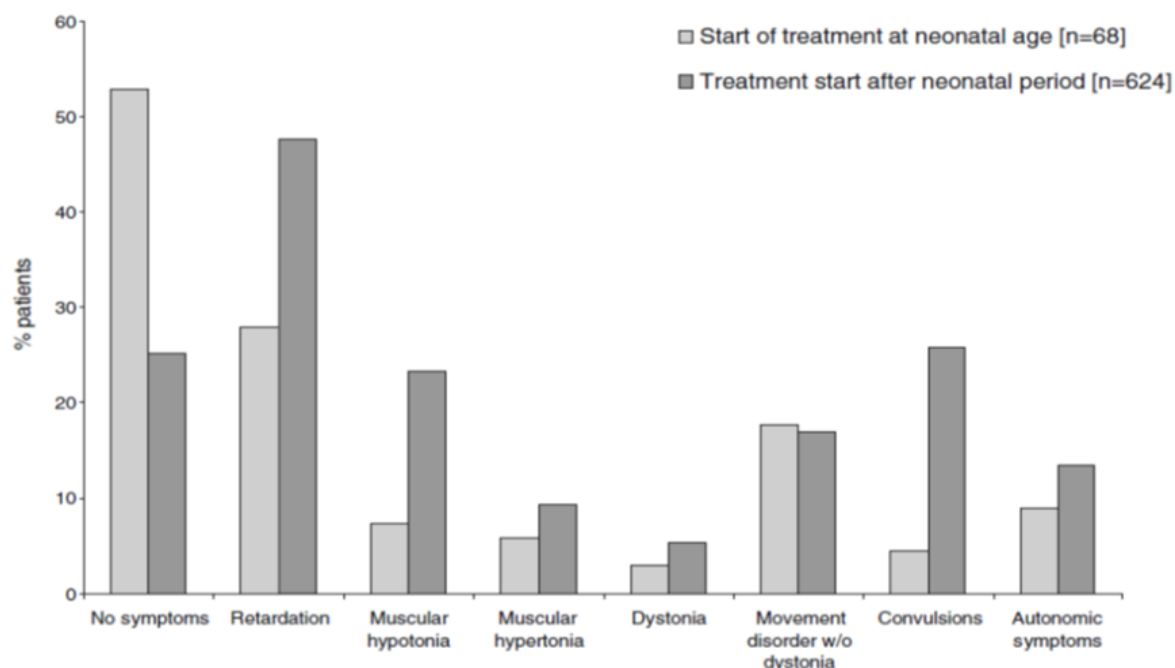
populacji generalnej (poza jedną pacjentką z ciężką otyłością rodzinną). Dwoje pacjentów z DHPRD (1 chłopiec, 1 dziewczyna), wykazywało niemal normalny rozwój w zakresie zarówno wzrostu jak i masy ciała.

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. Objawy neurologiczne występowały u 2 pacjentów (10,5%) – u jednego obserwowano drgawki, u drugiego natomiast rozwinęło się zwiększone napięcie mięśniowe – uznano przy tym, że objawy te wynikały z niewystarczających dawek L-dopy (nie były związane ze stosowaniem BH₄). Nie raportowano innych zdarzeń niepożądanych oraz nie przerwano leczenia u żadnego z pacjentów z powodu ich wystąpienia.

Opladen 2012

W publikacji informacje dotyczące wpływu leczenia na rozwój chorego dotyczyły wyłącznie pacjentów z deficytami DHPR i PTPS. Autorzy publikacji stwierdzili, że ogólne wyniki zdrowotne pacjentów z niedoborem BH₄ są zmienne i wyraźnie korelują z wiekiem, w którym dany pacjent rozpoczął leczenie. W celu oceny wpływu wczesnego rozpoczęcia leczenia na wynik kliniczny, wszystkie dostępne dane pacjentów z deficytem DHPR i PTPS w wieku powyżej jednego roku podzielono na dwie grupy: grupa, w której rozpoczęto leczenie w okresie noworodkowym (n = 68; średni wiek 6,05 lat, zakres 1,1–27 lat) i grupa, w której rozpoczęto leczenie po okresie noworodkowym (n = 624; średni wiek wynosił 6,58 lat, zakres 1,0–41 lat). W grupie leczonej od okresu noworodkowego wykazano wyższy odsetek pacjentów bezobjawowych, niższy odsetek pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną, hipotonią lub hipertonią mięśniową oraz z niższą liczbą drgawek.

Wykres 1. Wyniki zdrowotne pacjentów w zależności od wieku, w którym rozpoczęto leczenie (źródło: Opladen 2012)



Ye 2012

Większość pacjentów włączonych do badania (194/256; 75,8%) otrzymywała terapię BH₄. Podczas ostatniej wizyty 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) μmol/l. Stężenie Phe we krwi mieściło się w docelowym zakresie (<120 μmol/l) podczas 88,9% wizyt.

Tabela 9. Stężenie Phe we krwi przed i w trakcie leczenia BH₄

Pomiary Phe	Liczba pacjentów	Stężenie Phe we krwi (μmol/L) Mediana (Q1, Q3)
Przed leczeniem (<i>baseline</i>)	240	981,7 (491,4; 1 291,2)
W trakcie leczenia	157	106,8 (73,0; 120,0)
Maksymalne stężenie osiągnięte w trakcie leczenia	129	224,0 (120,0; 351,0)

Pomiary Phe	Liczba pacjentów	Stężenie Phe we krwi (µmol/L) Mediana (Q1, Q3)
Minimalne stężenie osiągnięte w trakcie leczenia	126	36,0 (24,0; 60,0)
Na ostatniej wizycie	179	117,0 (67,1; 120,0)
Zmiana względem <i>baseline</i> *	175	-840,0 (-1 171,0; -312,0)

*p<0,0001 (test Wilcoxon)

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] miesiące) względem pacjentów z IQ poniżej 70 (6 [5, 10] miesiące). Wyniki dotyczące ilorazu rozwoju (DQ) było dostępne dla 23,0% (59/256) pacjentów. Większość pacjentów (37/59; 62,7%) uzyskała wyniki DQ w normalnym zakresie (≥85). 74,4% (29/39) pacjentów otrzymało dobre lub średnie oceny szkolne. W przeprowadzonych w ramach badania analizach wieloczynnikowych DQ był istotnie statystycznie ujemnie skorelowany z wiekiem wdrożenia leczenia (n=44; p = 0,0009); jednakże nie stwierdzono takiej korelacji między DQ a średnim stężeniem Phe we krwi, odsetkiem wizyt na których stężenie Phe mieściło się w zakresie docelowym oraz średnią dawką BH₄ lub l-dopy. Mediana (Q1, Q3) wieku pacjentów podczas ostatniej wizyty wynosiła 42 (16,5; 77,0) miesiące. 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.

Tabela 10. Wyniki zdrowotne dotyczące rozwoju neurologicznego i fizycznego zmierzone podczas ostatniej wizyty

Badany parametr	Liczba pacjentów (%)	Wynik Mediana (Q1, Q3)
DQ ogółem	59 (100)	90.0 (70.0, 97.0)
DQ <85	22 (37.3)	-
DQ 85-<90	7 (11.9)	-
DQ 90-<100	18 (30.5)	-
DQ100-<120	10 (16.9)	-
DQ ≥120	2 (3.4)	-
Centyl wzrostu	166	50.0 (25.0, 70.0)
Centyl wagi	172	48.0 (11.5, 66.0)
Centyl obwodu głowy	99	45.0 (18.0, 55.0)
Oceny w szkole ogółem	39 (100)	-
Dobre oceny w szkole	17 (43.6)	-
Średnie oceny w szkole	12 (30.8)	-
Słabe oceny w szkole	10 (25.6)	-

DQ – iloraz rozwoju u dzieci (ang. developmental quotient)

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 nieznaną (n=3). Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem. 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. W ocenie badacza dwa zdarzenia niepożądane uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem BH₄: w pierwszym przypadku była to łagodna biegunka, po której pacjent całkowicie wyzdrowiał po zastosowaniu odpowiedniego leczenia; w drugim przypadku był to łagodny ból głowy, który ustąpił samistnie. Inne zdarzenia niepożądane zostały ocenione jako związane ze stosowaniem L-dopy lub 5-HTP. Wszystkie AEs miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie odnotowano żadnego ciężkiego AE.

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 normalny wynik IQ przy wysokich, dobowych dawkach lewodopy, bez występowania widocznych długoterminowych skutków ubocznych. 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.

Tabela 11. Charakterystyka wyjściowa oraz wyniki leczenia pacjentów z deficytem PTPS w zależności od czasu rozpoczęcia leczenia

Pacjent	Wiek, w chwili diagnozy	Wiek, w którym przeprowadzono test IQ	Wyniki finalnego testu IQ			Objawy występujące przed rozpoczęciem leczenia
			FIQ	VIQ	PIQ	
Późno rozpoczęte leczenie						
<i>Ciężka postać PTPS</i>						
1	2 lata 3 miesiące	13 lat 3 miesiące	<20	-	-	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13
2	11 miesięcy	19 lat 8 miesięcy	<20	-	-	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13
3	1 rok 9 miesięcy	-	-	-	-	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12
4	1 rok 11 miesięcy	14 lat 10 miesięcy	53 ^a	59	53	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12
5	8 miesięcy	17 lat 4 miesiące	64 ^b	70	58	1,2,3,4,5,6,7,8,11
6	10 lat 3 miesiące	24 lata 1 miesiąc	46 ^b	50	53	1,2,3,4,5,6,10
7	7 lat 9 miesięcy	27 lat 9 miesięcy	75 ^b	81	69	1,2,3,4,5
8	4 lata 10 miesięcy	25 lat 3 miesiące	76 ^a	82	69	1,2,3,4,5
<i>Umiarkowana postać PTPS</i>						
9	20 lat 8 miesięcy	33 lata 2 miesiące	77 ^a	93	72	1,2,3,4,7
10	7 lat 1 miesiąc	18 lat 4 miesiące	80 ^a	90	70	1,2,3
Wczesnie rozpoczęte leczenie						
1	19 dni	19 lat	99	98	100	-
2	7 dni	13 lat 3 miesiące	88	87	93	-
3	27 dni	11 lat 3 miesiące	98	99	99	-
4	28 dni	10 lat 5 miesięcy	86	92	82	2 ^c
5	34 dni	9 lat 3 miesiące	97	105	89	-
6	21 dni	8 lat 5 miesięcy	119	126	106	-
7	18 dni	9 lat 1 miesiąc	111	110	111	-
8	18 dni	8 lat 9 miesięcy	90	95	86	-
9	19 dni	8 lat 3 miesiące	88	105	73	-
10	1 dzień	7 lat 8 miesięcy	92	99	86	-
11	18 dni	5 lat 11 miesięcy	96	94	102	-
12	17 dni	7 lat 2 miesiące	96	100	93	-

1. Niepełnosprawność intelektualna; 2. Hipotonia tułowia; 3. Spastyczność kończyn; 4. Nieprawidłowy rozwój; 5. Napady padaczkowe; 6. Dysfagia; 7. Blond włosy; 8. Nawracające zapalenie płuc; 9. Małogłowie; 10. Ślinienie się; 11. Dziwny zapach; 12. Hipertermia; 13. Egzema

^a Skala Inteligencji dla Dorosłych Davida Wechslera: WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised z 1981 r.)

^b Skala Inteligencji dla Dorosłych Davida Wechslera: WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale z 1997 r.)

^c Obwodowa hipotonia

KAMPER – The Kuvan Adult Maternal and Pediatric European Registry

W grudniu 2009 r. firma Merck Serono rozpoczęła prowadzenie rejestru pacjentów z PKU oraz niedoborem BH₄ leczonych sapropteryną w Europie (The Kuvan Adult Maternal and Pediatric European Registry; KAMPER). Badanie zostało zaplanowane na 15 lat, a dane zbierane są od 625 pacjentów odpowiadających na terapię sapropteryną, ze 100 ośrodków w 11 krajach europejskich. Celem badania jest długoterminowa ocena

bezpieczeństwa terapii, także w subpopulacjach (dzieci, kobiety w ciąży, osoby starsze, pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby). Ponadto ocenie podlegają: rozwój fizyczny (wzrost) i aspekty neuropoznawcze w populacji pediatrycznej, przestrzeganie diety i stosowanie się do leczenia sapropteryną, długoterminowa skuteczność sapropteryny. W różnych odstępach czasowych publikowane są cząstkowe analizy w postaci abstraktów konferencyjnych. Poniżej zaprezentowano dostępne informacje z rejestru KAMPER dotyczące subpopulacji z niedoborem BH₄.

Lagler 2011

Analiza okresowa z pierwszego roku obejmowała dane 73 pacjentów z czterech krajów (PKU n=58, niedobór BH₄ n=15). Wszystkie wyniki przedstawiono jako mediany (Q1, Q3). Wyjściowe średnie stężenie fenyloalaniny u pacjentów z niedoborem BH₄ wynosiło 232 μmol/l (54; 1493) (n=11). 87% pacjentów z niedoborem BH₄ zostało zidentyfikowany na podstawie badań przesiewowych noworodków. Średnie dawki preparatu Kuvan wynosiły 3,6 mg/kg/dzień (1,5; 9,6). Większość pacjentów była testowana pod kątem odpowiedzi na leczenie BH₄ po 24-godzinnym teście obciążenia. Stężenie fenyloalaniny zmniejszyło się u 100% badanych pacjentów z niedoborem BH₄ (9/9).

Trefz 2011

W abstrakcie przedstawiona została charakterystyka badanej populacji. Na dany moment pacjentów rekrutowano we Francji (PKU n=19, niedobór BH₄ n=10); Niemczech (PKU n=24, niedobór BH₄ n=1), Hiszpanii (PKU n=13, niedobór BH₄ n=0), we Włoszech (PKU n=2, niedobór BH₄ n=4). Mediana wieku (Q1-Q3) rekrutowanych pacjentów z niedoborem BH₄ wynosiła 12,7 lat (3,9; 16,2), z czego 4 pacjentów miało poniżej 4 lat; 3 pacjentów mieściło się w grupie wiekowej 4-8 lat; 5 pacjentów w grupie 12-18 lat oraz 3 pacjentów w grupie 18-65 lat. W grupie wiekowej 8-12 lat nie było pacjentów z niedoborem BH₄. Stosunek mężczyzn do kobiet wyniósł 0,47 wśród pacjentów z niedoborem BH₄.

Trefz 2013

Trzecia analiza okresowa obejmowała dane 325 pacjentów z siedmiu krajów (PKU n=296 (91%), niedobór BH₄ n=29 (9%)). Wszystkie wyniki przedstawiono jako mediany (Q1, Q3). Mediana wieku dla pacjentów z niedoborem BH₄ wynosiła 12,8 lat (6,6; 18,9). Ośmiu pacjentów z niedoborem BH₄ stanowiły osoby dorosłe (≥18 lat). Stężenie fenyloalaniny u pacjentów z niedoborem BH₄ przed zastosowaniem sapropteryny oraz po 12 miesiącach stosowania wynosiło odpowiednio 91 μmol/l (67; 313; n = 20) i 89 μmol/l (76; 117; n = 6). Trzecia analiza okresowa potwierdziła, że większość pacjentów z rejestru KAMPER ma łagodny fenotyp.

Barth 2013

Abstrakt konferencyjny, w którym przeprowadzono subanalizę obejmującą dane 56 francuskich pacjentów (73% PKU; 27% niedobór BH₄). Mediana wieku (Q1-Q3) u pacjentów z niedoborem BH₄ wynosiła 14,6 lat (7,0-19,1). Mediana (Q1-Q3) stężenia fenyloalaniny w tej grupie pacjentów mierzona w chwili przeprowadzania testów przesiewowych i przed rozpoczęciem leczenia sapropteryną wynosiła 213 μmol/l (91-442; n = 8). Mediana dobowej dawki sapropteryny wynosiła 6,8 mg/kg/dzień u pacjentów z niedoborem BH₄ (n = 10). Odnotowano 7 AEs u 3 pacjentów z niedoborem BH₄. Jedno z tych zdarzeń (tik) uznano za prawdopodobnie związane z zastosowaniem sapropteryny. Z kolei inne AE (krwawienie z nosa) miało łagodne nasilenie i było mało prawdopodobne, aby było związane z leczeniem.

Belanger-Quintana 2013

2-letnia analiza okresowa obejmowała dane 203 pacjentów (PKU n=180 (89%), niedobór BH₄ n=23 (11%)). U pacjentów z niedoborem BH₄ (n=17) mediana dobowej dawki sapropteryny wynosiła 5,0 mg/kg/dzień. Zgłoszono 7 zdarzeń niepożądanych u 3 pacjentów z niedoborem BH₄. Łącznie, u wszystkich pacjentów (PKU i BH₄) najczęstszymi AEs były bóle głowy (5 zdarzeń), otyłość (3), zapalenie migdałków (2), kaszel (2) i wycięcie migdałków (2). Uznano, że trzy zdarzenia niepożądane mogą być związane z leczeniem sapropteryną (PKU: nieżyt nosa, ból głowy; niedobór BH₄: tiki). W każdej grupie pacjentów odnotowano jedno poważne AE (SAE) (PKU: kamica nerkowa, niezwiązana z sapropteryną; niedobór BH₄: krwawe wymioty, małe prawdopodobieństwo związku z sapropteryną). Wszystkie AE i SAE miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych u trzech ciężarnych kobiet ani problemów rozwojowych u dwóch noworodków (w chwili przeprowadzenia analizy jedna z kobiet jeszcze nie urodziła).

Feillet 2014

Kolejna analiza cząstkowa rejestru KAMPER obejmująca dane 411 pacjentów (PKU n=379, niedobór BH₄ n=32). Mediana wieku (Q1-Q3) u pacjentów z niedoborem BH₄ wynosiła 10,6 lat (0,1-34,9) lat. Zgłoszono łącznie 197 zdarzeń niepożądanych u 109 pacjentów (174 AE u pacjentów z PKU oraz 23 AE u pacjentów z niedoborem BH₄). Nie zgłoszono żadnych zgonów. U pacjentów z niedoborem BH₄ żadne z AEs nie zostało uznane za

związane z leczeniem sapropteryną. Zgłoszono 9 ciężkich AEs (SAEs) w grupie PKU (tachykardia, napady padania (ang. drop attacks), brak reakcji na bodźce, kamica nerkowa, ból głowy, nieprawidłowe zachowanie, zachowania samobójcze, nasieniak, złamanie kończyny górnej) i sześć SAE w grupie z niedoborem BH₄ (napady grand mal, uraz, zranienie skóry, krwawienie z nosa, zapalenie krtani). Z wyjątkiem bólu głowy, żadne z SAE nie zostało uznane za związane z leczeniem sapropteryną.

Muntau 2016

Szósta analiza okresowa rejestru KAMPER obejmowała dane 523 pacjentów z PKU i 44 pacjentów z niedoborem BH₄, pochodzące z 66 ośrodków klinicznych w 8 krajach. Średnie i mediany stężenia Phe we krwi u pacjentów w grupie wiekowej 4-8 lat utrzymywały się w granicach zalecanego zakresu, tj. 120-360 µmol/l, natomiast w starszych grupach wiekowych stężenie Phe przekraczało granice normy (wzrastając wraz z wiekiem), aczkolwiek na ogół nie przekraczało ono 600 µmol/l. Spożycie Phe i naturalnego białka w diecie wzrosło we wszystkich grupach wiekowych o 1,5-2 razy więcej niż przed leczeniem sapropteryną. Poziomy Phe we krwi były na ogół niższe u pacjentów z niedoborem BH₄ w porównaniu z pacjentami z PKU. Mediana (Q1-Q3) dawek sapropteryny wynosiła 6,6 mg/kg/dobę (5,0-12,0) u pacjentów z niedoborem BH₄. 12 pacjentów z niedoborem BH₄ doświadczyło AE: 4 doświadczyło 6 SAE, reszta była łagodna do umiarkowanej i żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem sapropteryną.

Van Spronsen 2017

Siódma analiza okresowa z 68 ośrodków klinicznych w 9 krajach obejmowała dane dotyczące 49 pacjentów z niedoborem BH₄, ze średnim (SD) wiekiem 11,4 lata (10,8), w tym pacjentów z niedoborem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH), niedoborem syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS) oraz niedoborem reduktazy dihydropterydyny (DHPR), z których 10 (20%) wykryto w badaniach przesiewowych noworodków. Średnie i mediany stężenia Phe we krwi pacjentów ze wszystkich grup wiekowych utrzymywały się poniżej 360 µmol/l. Większość badanych w wieku poniżej 10 lat utrzymywała średni z-score (wskaźnik odniesiony do wieku i płci) wzrostu i masy ciała (BMI) w granicach 1 SD (wg WHO wynik 1 SD to 84 centyl, a więc otrzymane wyniki mieściły się w normie). Wyniki BMI wzrosły powyżej 1 SD u pacjentów w wieku >10 lat. Dwie kobiety w grupie wiekowej >10 lat miały średni wskaźnik z-score dla wzrostu między -2 a -1 SD. Średnia dawka sapropteryny wynosiła od 1,5 do 19 mg/kg/dzień. Oprócz sapropteryny stosowano także l-dopę lub jej pochodne (81% badanych), kwas foliowy (19%) i inhibitory monoaminooksydazy (MAO) (17%). Szesnastu pacjentów doświadczyło 66 zdarzeń niepożądanych (AE); 4 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. W grupie wiekowej od 4 do <18 lat ponad 50% pacjentów reprezentowało prawidłowy rozwój w szkole, natomiast jedna trzecia reprezentowała średni poziom czytania, pisanie i liczenia. Wnioski autorów: wyniki pokazują, że pacjenci z niedoborem BH₄ wykazywali odpowiednie tempo wzrostu, mieli akceptowalną tolerancję na sapropterynę i utrzymywali akceptowalny status edukacyjny.

9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opracowaną na podstawie danych odnalezionych na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO oraz w bazie ADRR.

URPL

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej URPL.

ChPL Kuvan

Częstość, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci były zbliżone do występujących u osób dorosłych. Działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 12. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie ChPL Kuvan

Zaburzenia	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Częstość nieznaną (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)
układu immunologicznego	-	-	reakcje nadwrażliwości (w tym ciężkie reakcje alergiczne) i wysypka

Zaburzenia	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)
metabolizmu i odżywiania	-	hipofenyloalaninemia	-
układu nerwowego	ból głowy	-	-
układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	wodnisty nieżyt nosa	ból gardła i krtani, niedrożność nosa, kaszel	-
żołądka i jelit	-	biegunka, wymioty, ból brzucha, dyspepsja, nudności	zapalenie żołądka, zapalenie przełyku

FDA

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki w bazie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) w dniu 15.03.2021 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie sapropterynę. Podczas wyszukiwania użyto haseł: Kuvan, sapropterin, sapropterin dihydrochloride, tetrahydrobiopterin.

Tabela 13. Zgłoszone działania niepożądane środków zawierających w składzie sapropterynę w bazie FAERS (na dzień 31.12.2020 r.).

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Choroby nerek i układu moczowego	58
Choroby oczu	40
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	138
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	25
Okoliczności społeczne	16
Problemy z produktem	13
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	528
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	40
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	44
Zaburzenia endokrynologiczne	5
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	22
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	146
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	163
Zaburzenia naczyniowe	54
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 121
Zaburzenia psychiatryczne	533
Zaburzenia serca	38
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	253
Zaburzenia ucha i błędnika	25
Zaburzenia układu immunologicznego	59
Zaburzenia układu nerwowego	745
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	333
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	28
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	33

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	332
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	983
Zakażenia i zarażenia	464

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 121), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (983) oraz zaburzeń układu nerwowego (745).

WHO

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess w dniu 15.03.2021 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie sapropterynę. Podczas wyszukiwania użyto haseł: Kuvan, Biopten, sapropterin.

Tabela 14. Zgłoszone działania niepożądane środków zawierających w składzie sapropterynę w bazie VigiAccess (na dzień 15.03.2021 r.).

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Choroby nerek i układu moczowego	58
Choroby oczu	34
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	124
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	23
Okoliczności społeczne	16
Problemy z produktem	13
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	485
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	32
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	39
Zaburzenia endokrynologiczne	8
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	19
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	134
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	147
Zaburzenia naczyniowe	51
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 078
Zaburzenia psychiatryczne	509
Zaburzenia serca	38
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	242
Zaburzenia ucha i błędnika	24
Zaburzenia układu immunologicznego	49
Zaburzenia układu nerwowego	713
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	307
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	28
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	24
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	317
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	948
Zakażenia i zarażenia	439

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 078), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (948) oraz zaburzeń układu nerwowego (713).

Baza ADRR

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków w dniu 15.03.2021 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania produktu Kuvan lub środków zawierających w składzie sapropterynę. Podczas wyszukiwania użyto haseł: Kuvan, Biopten, sapropterin.

Tabela 15. Zgłoszone działania niepożądane produktu Kuvan oraz środków zawierających w składzie sapropterynę w bazie ADR Reports (na dzień 13.03.2021 r.).

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych	
	Kuvan	sapropteryna
Choroby nerek i układu moczowego	21	22
Choroby oczu	9	10
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	68	68
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	17	17
Okoliczności społeczne	4	4
Problemy z produktem	3	3
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	112	114
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	25	25
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	17	17
Zaburzenia endokrynologiczne	5	6
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	9	9
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	30	31
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	35	35
Zaburzenia naczyniowe	20	22
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	121	124
Zaburzenia psychiatryczne	109	109
Zaburzenia serca	18	20
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	25	26
Zaburzenia ucha i błędnika	4	4
Zaburzenia układu immunologicznego	25	26
Zaburzenia układu nerwowego	139	142
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	76	78
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	9	9
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	19	19
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	62	63
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	117	118
Zakażenia i zarażenia	69	70

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń układu nerwowego (139; 142), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (121; 124), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (117; 118), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (112; 114) oraz zaburzeń psychiatrycznych (109; 109).

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia wraz ze zleceniem (pismo z dnia 18.12.2020 r., znak: PLD.45340.3444.2020.KW), w 2019 roku wydano 36 pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy 417 opakowań produktu leczniczego Kuvan (sapropteryna) dla 14 pacjentów, z czego:

- 35 pozytywnych decyzji dla 13 pacjentów z defektem syntazy biopteryn (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.

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

Z informacji przedstawionych w Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 55/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. wynika, że produkt leczniczy Kuvan jest finansowany ze środków publicznych w ramach procedury importu docelowego od 2009 roku.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

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.

Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne (rozdz. 3.1.), na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z fenyloketonurią (AWA PKU GMPPro nr OT.4330.20.2020) można oszacować, że liczba pacjentów z deficytami BH₄ może wynosić od 18 do 39 osób, przy czym jak wskazano w rozdz. 3.1.1 oraz rozdz. 5, nie wszystkie z nich wymagają stosowania sapropteryny.

Powyższe oszacowania są spójne z szacunkami prof. Marii Giżewskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, która w przekazanej AOTMiT opinii wskazała, że liczba pacjentów zarówno z deficytem 6-PTPS, jak i deficytem GTP-CH może wynosić od kilku do kilkunastu osób.

Zgodnie z ChPL Kuvan „początkowa dawka (...) u pacjentów dorosłych i dzieci z niedoborem BH₄ wynosi 2 mg do 5 mg/kg masy ciała, całkowita dawka dobową. Dawkę można zwiększać do całkowitej dawki 20 mg/kg masy ciała na dobę. Kuvan występuje w postaci tabletek po 100 mg. Dawka dobową, obliczoną na podstawie masy ciała pacjenta, powinna zostać zaokrąglona do najbliższej pełnej wielokrotności liczby 100. Na przykład obliczona dawka 401 do 450 mg powinna zostać zaokrąglona w dół do 400 mg, co odpowiada 4 tabletkom. Obliczona dawka równa 451 do 499 mg powinna zostać zaokrąglona w górę do 500 mg, co odpowiada 5 tabletkom. (...) W przypadku pacjentów z niedoborem BH₄, całkowitą dawkę dobową należy podzielić na 2 lub 3 podania rozłożone w ciągu doby. (...) Przepisaną liczbę tabletek należy umieścić w szklance lub filiżance z wodą i mieszać do rozpuszczenia. (...) Aby skrócić czas rozpuszczania tabletek, można je przedtem rozkruszyć. (...) Roztwór należy wypić w czasie od 15 do 20 minut od momentu przygotowania.”

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 Ministerstwo Zdrowia, 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 do ok. 9 mln zł. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Koszt refundacji produktu leczniczego Kuvan w populacji pacjentów z deficytami BH₄

Koszt [zł]				
Kuvan (tabletki á 100 mg, opak. 30 tabl.)	Opak.	1 tabletk	Dawka min. (1 tabl./dzień)	Dawka max. (5 tabl./dzień)
			126,72	633,60
Rok terapii 1 pacjenta	3 801,61	126,72	46 252,80	231 264,00
Rok terapii 17 pacjentów			786 297,60	3 931 488,00
Rok terapii 39 pacjentów			1 803 859,20	9 019 296,00

Podkreślenia wymaga fakt, iż powyższe obliczenia mają charakter pogładowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem sapropteryny uzależnionym od masy ciała pacjenta, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie produktu leczniczego Kuvan byłoby wskazane.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 18.12.2020 r., znak PLD.45340.3444.2020.KW (data wpływu do AOTMiT: 21.12.2020 r.), Minister Zdrowia 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) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny), tabletki á 100 mg

we wskazaniu: nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH).

Należy przy tym wskazać stanowisko prof. Marii Giżewskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, na temat podlegających ocenie wskazań: *nie ma osobnej jednostki chorobowej pt. defekt syntezy biopteryn (nie ma dla takiej choroby osobnego numeru OMIM lub ORPHA). Termin nietypowa postać fenyloketonurii jest terminem historycznym, którym określano deficyty w aktywności kofaktora hydroksylazy fenyloalaninowej, czyli tetrahydrobiopteryny, wynikających z zaburzeń jego syntezy (kilka etapów) lub regeneracji. W odniesieniu do całej grupy tych zaburzeń powinno się stosować termin deficyty tetrahydrobiopteryny (tetrahydrobipoterin deficiencies – BH4 deficiencies). W związku z powyższym w ramach niniejszego opracowania analizowane jest de facto wskazanie „deficyty tetrahydrobiopteryny”, które odpowiada zleceniu MZ i oprócz wymienionych w zleceniu deficytów 6-PTPS oraz GTP-CH, obejmuje również inne zaburzenia (patrz akapit poniżej).*

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 dihydropterydiny (DHPR). Niedobory BH₄ wynikają z deficytów wymienionych enzymów.

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.

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 szcążkowe objawy neurologiczne, zwykle charakteryzujące się zmiennością dobową (najcięższe objawy występują zwykle w przypadku zmęczenia chorego lub w przypadku braku przestrzegania zalecanego dawkowania).

Wytyczne 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. neurotransmiterów. W związku z tym w terapii stosuje się również prekursorzy niektórych neuroprzekaźników (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).

Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych (rozdz. 6), opinii prof. Marii Giżewskiej (rozdz. 5), dotychczasowych ocen Agencji (rozdz. 4.2), informacji otrzymanych z MZ 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 r.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, 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-hydroksytryptofanem (5-HTP), a w przypadku współistniejącej hiperfenyloalaninemii dodatkowo stosuje się dietę ubogofenyloalaninową.

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 są refundowane żadne produkty lecznicze zawierające BH₄ lub 5-HTP, natomiast produkty lecznicze zawierające L-dopę refundowane są we wskazaniach: choroba i zespół Parkinsona; dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.

Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, że sapropteryna stosowana jest jako podstawa kompleksowej terapii pacjentów z deficytami BH₄ i nie istnieją inne technologie medyczne, które mogłyby zastąpić sapropterynę w analizowanych wskazaniach, w związku z czym komparatorem dla ocenianej technologii jest BSC.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych i randomizowanych badań klinicznych spełniających zdefiniowane wcześniej kryteria włączenia. Odnaleziono natomiast 8 badań pierwotnych z niższego poziomu dowodów naukowych: Manzoni 2020 (pacjenci z deficytem PTPS), Almanna 2019 (PTPS), Kuseyri 2018 (kobiety w ciąży z deficytami DHPR, GTPCH, PTPS), Han 2015 (PTPS), Shintaku 2013 (PTPS, DHPR), Opladen 2012 (PTPS, DHPR, GTPCH, PCD), Ye 2012 (deficyty BH₄ ogółem) oraz Niu 2011 (PTPS).

W badaniu Manzoni 2020 po rozpoczęciu leczenia sapropteryną (BH₄), u większości pacjentów doszło do normalizacji poziomu Phe (30–90 µmol/L). Tylko u jednego pacjenta poziom Phe utrzymywał się na nieznacznie podwyższonym poziomie (80–120 µmol/L). W przypadku przerwania leczenia (nieprzestrzeganie zaleceń, czasowa niedostępność leku) obserwowano wzrost stężenia Phe, które jednak powracało do normy po ponownym podjęciu leczenia. U części pacjentów zwiększenie stężenia Phe nieznacznie powyżej normy powodowało wystąpienie nieswoistych objawów (nieuwaga, drażliwość), które ustępowały po podaniu BH₄. U większości pacjentów deficyt PTPS prowadził do opóźnienia wczesnego rozwoju (wyrażonego w DQ i/lub IQ), który ulegał poprawie w wieku szkolnym (IQ zazwyczaj w granicach normy). Jednak wielu pacjentów zmagało się z dodatkowymi zaburzeniami neurologicznymi, psychiatrycznymi i zachowania.

W badaniu Almanna 2019 większość pacjentów (23/27; 85%) wykazywało różny stopień opóźnienia rozwojowego lub niepełnosprawności intelektualnej (NI). Pacjenci, u których leczenie BH₄ rozpoczynano późno, tj. później niż w 2 mies. życia (13/27; 48%), cechowali się całościowym opóźnieniem rozwojowym lub NI, przy czym tylko u jednego z nich wykonano test na poziom inteligencji (IQ=50). 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. W obserwowanej kohorcie występowały: hipertonia obwodowa (15/25; 60%); hipotonia tułowia (14/28; 50%); napady padaczkowe (13/28; 46%); zaburzenia ruchowe (9/27; 33%); małogłowie (12/24; 50%).

W badaniu Kuseyri 2018 tylko jedna pacjentka była leczona BH₄, u której stwierdzono 3 ciąże (w wieku 19, 23 i 33 lat). Oprócz terapii BH₄ stosowano L-dopę/karbidopę oraz 5-HTP. Przed ciążą pacjentka miała objawy neurologiczne (dystonię i dyskinezę), natomiast w trakcie każdej z ciąż dodatkowo pojawiły się nudności i wymioty. Poza tym nie obserwowano innych objawów. 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 połowicznego. Po operacjach ortopedycznych dziecko chodzi bez podparcia. 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.

W badaniu Han 2015 większość pacjentów (n=34; 85%) leczona była politerapią BH₄ + L-dopa + 5-HTP. W czasie leczenia BH₄ u większości pacjentów obserwowano normalny 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 normalny poziom DQ/IQ. Pacjent zdiagnozowany w wieku 3,5 roku prezentował objawy neurologiczne (upośledzenie umysłowe, opóźniony rozwój mowy, słaba kontrola głowy, niestabilny chód i częste napady padaczkowe). W czasie leczenia trwającego 5 lat, objawy neurologiczne ulegały systematycznej poprawie. Poziom inteligencji (IQ) pacjenta w wieku 8 lat wyniósł 51. U kolejnego pacjenta w czasie pierwszych 10 miesięcy życia obserwowano hipotonię, opóźnienia rozwoju, drgawki oraz zahamowanie wzrostu. Objawy neurologiczne uległy znaczącej poprawie po rozpoczęciu leczenia BH₄. W wieku 5 lat i 4 mies. pacjent osiągnął IQ równe 81. Dwóch następnym pacjentów włączonych do badania zostało zdiagnozowanych w wieku kolejno 4 i 5 miesięcy. U obu obserwowano hipotonię oraz drgawki. Po rozpoczęciu leczenia, pierwszy z pacjentów osiągnął w wieku 10 lat wynik DQ w granicach normy, drugi natomiast w wieku 4 lat i 7 miesięcy osiągnął IQ równe 55. Pozostali pacjenci pomimo wczesnej diagnozy i rozpoczęcia leczenia, wykazywali symptomy neurologiczne (opóźnienie rozwojowe, zaburzenia napięcia mięśniowego, ataksja etc.) oraz niskie wartości DQ/IQ.

W badaniu Shintaku 2013 średni poziom fenyloalaniny w surowicy w momencie skriningu, dla 13 z 19 pacjentów wynosił 14,2 mg/dL (zakres 6,0–48,9). Po rozpoczęciu leczenia BH₄ (produkt leczniczy Biopten) u pacjentów z deficytem PTPS (n=17) poziom ten utrzymywał się na podwyższonym poziomie ok. 10 mg/dL, po czym spadł do poziomu ok. 2 mg/dL w trakcie terapii. 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. Objawy neurologiczne występowały u 2 pacjentów (10,5%) – u jednego obserwowano drgawki, u drugiego natomiast rozwinęło się zwiększone napięcie mięśniowe – uznano przy tym, że objawy te wynikały z niewystarczających dawek L-dopy.

W badaniu Opladen 2012 informacje dotyczące wpływu leczenia na rozwój chorego dotyczyły wyłącznie pacjentów z deficytami DHPR i PTPS. Autorzy publikacji stwierdzili, że ogólne wyniki zdrowotne pacjentów z niedoborem BH₄ są zmienne i wyraźnie korelują z wiekiem, w którym dany pacjent rozpoczął leczenie. U pacjentów leczonych od okresu noworodkowego wykazano wyższy odsetek pacjentów bezobjawowych, niższy odsetek pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną, hipotonią lub hipertonią mięśniową oraz z niższą liczbą drgawek.

W badaniu Ye 2012 większość pacjentów włączonych do badania (194/256; 75,8%) otrzymywała terapię BH₄. Podczas ostatniej wizyty 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) μmol/l. Stężenie Phe we krwi mieściło się w docelowym zakresie (<120 μmol/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] miesiące) względem pacjentów z IQ poniżej 70 (6 [5, 10] miesiące). Wyniki dotyczące ilorazu rozwoju (DQ) było dostępne dla 23,0% (59/256) pacjentów. Większość pacjentów (37/59; 62,7%) uzyskała wyniki DQ w normalnym zakresie (≥85). Mediana (Q1, Q3) wieku pacjentów podczas ostatniej wizyty wynosiła 42 (16,5; 77,0) miesiące. 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. 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 nieznaną (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.

W badaniu Niu 2011 u pacjentów z deficytem PTPS, którzy otrzymali wczesne leczenie, średni (SD) wynik testu IQ wyniósł 96,7 (± 9,7; zakres: 86–119). Wszyscy pacjenci osiągnęli normalny wynik IQ przy wysokich, dobowych dawkach lewodopy, bez występowania widocznych długoterminowych skutków ubocznych. 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.

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostały dodatkowo dane pochodzące z rejestru KAMPER, opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych. Celem badania jest długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii, także w subpopulacjach (dzieci, kobiety w ciąży, osoby starsze, pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby). Ponadto ocenie podlegają: rozwój fizyczny (wzrost) i aspekty neuropoznawcze w populacji pediatrycznej, przestrzeganie diety i stosowanie się do leczenia sapropteryną, długoterminowa skuteczność sapropteryny. W najnowszej, odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego, analizie cząstkowej rejestru KAMPER (abstrakt Van Spronsen 2017) przedstawiono dane dotyczące 49 pacjentów z niedoborem BH₄, w tym pacjentów z niedoborem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH), niedoborem syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS) oraz niedoborem reduktazy dihydropterydyny (DHPR). Średnie i mediany stężenia Phe we krwi pacjentów ze wszystkich grup wiekowych utrzymywały się poniżej 360 μ mol/l. Większość badanych w wieku poniżej 10 lat utrzymywała średni z-score (wskaźnik odniesiony do wieku i płci) wzrostu i masy ciała (BMI) w granicach 1 SD (wg WHO wynik 1 SD to 84 centyl, a więc otrzymane wyniki mieściły się w normie). Wyniki BMI wzrosły powyżej 1 SD u pacjentów w wieku >10 lat. Szesnastu pacjentów doświadczyło 66 zdarzeń niepożądanych (AE); 4 doświadczyło 6 ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym uogólnionego napadu toniczno-klonicznego, zapalenia krtań (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. W grupie wiekowej od 4 do <18 lat ponad 50% pacjentów reprezentowała prawidłowy rozwój w szkole, natomiast jedna trzecia reprezentowała średni poziom czytania, pisanie i liczenia.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 11 rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu oraz jedną rekomendację produktu Kuvan w innej postaci, 30 saszetek po 100 mg i 500 mg (PBAC 2019 – pozytywna). Ponadto NICE planuje publikację oceny produktu Kuvan (czerwiec 2021 roku). Wśród odnalezionych rekomendacji dotyczących produktu Kuvan 6 było pozytywnych (PBAC 2018; 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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia wraz ze zleceniem (pismo z dnia 18.12.2020 r., znak: PLD.45340.3444.2020.KW), w 2019 roku wydano 36 pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy 417 opakowań produktu leczniczego Kuvan (sapropteryna) dla 14 pacjentów, z czego 35 pozytywnych decyzji dla 13 pacjentów z defektem syntazy biopteryn (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.

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 Ministerstwo Zdrowia, 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 do ok. 9 mln zł. Podkreślenia wymaga fakt, iż obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem sapropteryny uzależnionym od masy ciała pacjenta, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie produktu leczniczego Kuvan byłoby wskazane.

12. Źródła

Badania pierwotne

- Manzoni 2020 Manzoni, Francesca, et al. "Retrospective analysis of 19 patients with 6-Pyruvoyl Tetrahydropterin Synthase Deficiency: Prolactin levels inversely correlate with growth." *Molecular Genetics and Metabolism* 131.4 (2020): 380-389.
- Almannai 2019 Almannai, Mohammed, et al. "6-Pyruvoyltetrahydropterin synthase deficiency: Review and report of 28 Arab subjects." *Pediatric neurology* 96 (2019): 40-47.
- Kuseyri 2018 Kuseyri, O., et al. "Pregnancy management and outcome in patients with four different tetrahydrobiopterin disorders." *Journal of inherited metabolic disease* 41.5 (2018): 849-863.
- Han 2015 Han, Bingjuan, et al. "Diagnosis, treatment and follow-up of patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Shandong province, China." *Brain and Development* 37.6 (2015): 592-598.
- Shintaku 2013 Shintaku, Haruo, and Misao Ohwada. "Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan." *Brain and Development* 35.5 (2013): 406-410.
- Opladen 2012 Opladen, Thomas, Georg F. Hoffmann, and Nenad Blau. "An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia." *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism* 35.6 (2012): 963-973.
- Ye 2012 Ye, Jun, et al. "Demographics, diagnosis and treatment of 256 patients with tetrahydrobiopterin deficiency in mainland China: results of a retrospective, multicentre study." *Journal of inherited metabolic disease* 36.5 (2013): 893-901.
- Niu 2011 Niu, Dau-Ming. "Disorders of BH4 metabolism and the treatment of patients with 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency in Taiwan." *Brain and Development* 33.10 (2011): 847-855.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2009 All Wales Medicines Strategy Group, sapropterin (Kuvan®), <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/sapropterin-kuvan/> (data dostępu: 13.03.2021 r.)
- AWMSG 2015 All Wales Medicines Strategy Group, sapropterin (Kuvan®), <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/sapropterin-kuvan1/> (data dostępu: 13.03.2021 r.)
- CADTH 2011 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Sapropterin dihydrochloride, <https://www.cadth.ca/sapropterin-dihydrochloride-11> (data dostępu: 13.03.2021 r.)
- CADTH 2016 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Sapropterin dihydrochloride, <https://www.cadth.ca/sapropterin-dihydrochloride-13> (data dostępu: 13.03.2021 r.)
- Clinical Paediatric Dietetics 2015 Dixon M., MacDonald A., White F., Stafford J., Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidaemias and Urea Cycle Disorders, s. 381-525 w: Shaw V. (red.), *Clinical Paediatric Dietetics*, John Wiley & Sons, Ltd, Wielka Brytania, 2015, DOI: 10.1002/9781118915349, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349> (data dostępu: 16.03.2021 r.)
- HAS 2009 Haute Autorité de Santé, Kuvan, https://www.has-sante.fr/jcms/c_757307/en/kuvan (data dostępu: 13.03.2021 r.)
- HAS 2015 Haute Autorité de Santé, Kuvan, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2586909/en/kuvan (data dostępu: 13.03.2021 r.)
- iNTD 2020 Opladen T, et al; International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD). Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 May 26;15(1):126. doi: 10.1186/s13023-020-01379-8. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Aug 5;15(1):202. PMID: 32456656; PMCID: PMC7251883.
- NCPE 2009, 2017 National Centre for Pharmacoeconomics, Sapropterin (Kuvan®), <http://www.ncpe.ie/drugs/sapropterin-kuvan/> (data dostępu: 13.03.2021 r.)
- NICE National Institute for Health and Care Excellence, Sapropterin for treating phenylketonuria [ID1475], <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10378> (data dostępu: 13.03.2021 r.)
- PBAC 2011 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Sapropterin dihydrochloride, soluble tablet, 100 mg (equivalent to 77 mg of sapropterin), Kuvan® - November 2011, <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/pbac-psd-sapropterin-nov11> (data dostępu: 13.03.2021 r.)

PBAC 2012	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Sapropterin, soluble tablet, 100 mg (as dihydrochloride), Kuvan® - July 2012, https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/sapropterin (data dostępu: 13.03.2021 r.)
PBAC 2012	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Sapropterin, soluble tablet, 100 mg (as dihydrochloride), Kuvan® - November 2012, https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/sapropterin (data dostępu: 13.03.2021 r.)
PBAC 2018	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Sapropterin: Tablet (soluble) containing sapropterin dihydrochloride 100 mg; Kuvan®, https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Sapropterin-psd-march-2018 (data dostępu: 13.03.2021 r.)
PBAC 2018	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Sapropterin: Tablet (soluble) containing sapropterin dihydrochloride 100 mg; Kuvan®, https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/Sapropterin-psd-november-2018 (data dostępu: 13.03.2021 r.)
PBAC 2019	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Sapropterin: Powder for oral liquid 100 mg (as dihydrochloride), Powder for oral liquid 500 mg (as dihydrochloride), Tablet (soluble) containing sapropterin dihydrochloride 100 mg; Kuvan®, https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/sapropterin-powder-for-oral-liquid-100-mg-as-dihydrochlori (data dostępu: 13.03.2021 r.)
PHARMAC 2018	PHARMAC, Decision to fund sapropterin, https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-fund-sapropterin/ (data dostępu: 13.03.2021 r.)
Physician's Guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic diseases 2014	N. Blau, F.J. van Spronsen: Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism w Nenad Blau, M. Duran, K.M. Gibson, C. Dionisi-Vici. Physician's Guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer 2014, str 3-21, https://www.springer.com/gp/book/9783642403361 (data dostępu: 16.03.2021 r.)
Shintaku 2002	Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. Curr Drug Metab. 2002 Apr;3(2):123-31. doi: 10.2174/1389200024605145. PMID: 12003346.
Shintaku 2021	Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, et al. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. Pediatr Int. 2021 Jan;63(1):8-12. doi: 10.1111/ped.14399. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33423362.
SMC 2009	Scottish Medicines Consortium, sapropterin (Kuvan), https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sapropterin-kuvan-nonsubmission-55809/ (data dostępu: 13.03.2021 r.)
SMC 2018	Scottish Medicines Consortium, sapropterin (Kuvan), https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sapropterin-kuvan-fullsubmission-smc55809/ (data dostępu: 13.03.2021 r.)
Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019	Albrecht P., Pituch-Zdanowska A., Bandura A., Wianicka A., Wybrane wrodzone wady metabolizmu (2019) w: Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. https://www.dietywpediatrii.pl/ https://www.dietywpediatrii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu (data dostępu: 16.03.2021 r.)
Zorginstituut Nederland 2009	Zorginstituut Nederland, Sapropterine (Kuvan) bij hyperfenylalaninemie, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2009/03/23/sapropterine-kuvan-bij-hyperfenylalaninemie (data dostępu: 13.03.2021 r.)

Pozostałe publikacje

ADRR	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/pl/index.html (data dostępu 15.03.2021 r.)
ChPL Kuvan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kuvan (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 4.03.2020 r.)
FEARS	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard (data dostępu 15.03.2021 r.)
Mascaro 2016	Mascaro, Italia, et al. Neurological Involvement in Tetrahydrobiopterin Deficiency. Journal of Pediatric Biochemistry, 2016, 6.01: 019-024.
NORD 2018	National Organization for Rare Disorders, Rare Disease Database, Tetrahydrobiopterin Deficiency, https://rarediseases.org/rare-diseases/tetrahydrobiopterin-deficiency/ (data dostępu 15.03.2021 r.)
WHO	WHO Uppsala Monitoring Centre http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 15.03.2021 r.)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Kuvan we wnioskowanym wskazaniu w bazie Medline (data wyszukiwania: 18.03.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(((("6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency" [Supplementary Concept]) OR ("Hyperphenylalaninemia, BH4-Deficient, Due To Partial PTS Deficiency" [Supplementary Concept])) OR ("Hyperphenylalaninemia, BH4-Deficient, B" [Supplementary Concept])) OR (((6-Pyruvoyltetrahydropterin Synthase Deficiency[Title/Abstract]) OR (6-PTPS Deficiency[Title/Abstract]) OR (PTPS deficiency[Title/Abstract]) OR (PTPSD[Title/Abstract])) OR (((BH4 deficient[Title/Abstract]) OR (BH4 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Tetrahydrobiopterin Deficiency[Title/Abstract])) OR (((GTP Cyclohydrolase deficiency[Title/Abstract]) OR (GTP-CH deficiency[Title/Abstract]) OR (GTP-CHD[Title/Abstract])) AND (((((BH4[Title/Abstract]) OR (Tetrahydrobiopterin[Title/Abstract]) OR (sapropterin[Title/Abstract]) OR (sapropterin*[Title/Abstract]) OR (kuvan[Title/Abstract]) OR ("sapropterin" [Supplementary Concept])) Filters: Humans	215

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Kuvan we wnioskowanym wskazaniu w bazie Embase (data wyszukiwania: 18.03.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Tetrahydrobiopterin Deficiency.ab,kf,ti.	347
2	BH4 Deficiency.ab,kf,ti.	490
3	6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency.ab,kf,ti.	107
4	6-PTPS deficiency.ab,kf,ti.	1
5	PTPS deficiency.ab,kf,ti.	159
6	PTPSD.ab,kf,ti.	27
7	GTP Cyclohydrolase deficiency.ab,kf,ti.	45
8	GTP-CH deficiency.ab,kf,ti.	12
9	GTP-CHD.ab,kf,ti.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	928
11	tetrahydrobiopterin.ab,kf,ti.	8918
12	BH4.ab,kf,ti.	6262
13	sapropterin.ab,kf,ti.	525
14	"sapropterin*".ab,kf,ti.	532
15	kuvan.ab,kf,ti.	153
16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	11242
17	10 and 16	837
18	17 and "human" [Subjects]	316
19	17 and "Humans" [Subjects]	206
20	18 or 19	522

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Kuvan we wnioskowanym wskazaniu w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 18.03.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	BH4 Deficiency):ti,ab,kw OR (BH4 Deficient):ti,ab,kw OR (Tetrahydrobiopterin Deficiency):ti,ab,kw	22
#2	(6 Pyruvoyltetrahydropterin Synthase Deficiency):ti,ab,kw OR (6 PTPS Deficiency):ti,ab,kw OR (PTPS deficiency):ti,ab,kw OR	0
#3	(GTP Cyclohydrolase deficiency):ti,ab,kw OR (GTP-CH deficiency):ti,ab,kw OR (GTP-CHD):ti,ab,kw	1
#4	#1 or #2 or #3	22
#5	(tetrahydrobiopterin):ti,ab,kw OR (BH4):ti,ab,kw OR (sapropterin):ti,ab,kw OR (sapropterin*):ti,ab,kw OR (kuvan):ti,ab,kw	183
#6	#4 and #5	22

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kuvan w analizowanym wskazaniu

