



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 38/2021 z dnia 29 marca 2021 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Kuvan (sapropterin dihydrochloride) we wskazaniu: nietypowa postać fenyloketonurii - defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Kuvan (sapropterin dihydrochloride) tabletki á 100 mg we wskazaniu: nietypowa postać fenyloketonurii - defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Niniejsze stanowisko dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Kuvan w wymienionych wskazaniach. Jak wynika z opinii eksperta klinicznego, nie ma osobnej jednostki chorobowej „defekt syntezy biopteryn”, a „nietypowa postać fenyloketonurii” to termin historyczny, którym określano deficyty w aktywności kofaktora hydroksylazy fenyloalaninowej, czyli tetrahydrobiopteryny. W odniesieniu do całej grupy tych zaburzeń należy stosować termin „deficyty tetrahydrobiopteryny”.

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. W ciężkich postaciach objawy obejmują liczne dysfunkcje neurologiczne, które z czasem postępują. Dzieci dotknięte chorobą mogą również wykazywać opóźnienia rozwojowe i upośledzenia psychomotoryczne, a czasem niepełnosprawność intelektualną. W przypadku braku leczenia u pacjentów występują złożone objawy neurologiczne, parkinsonizm, choroby degeneracyjne mózgu, przedwczesna śmierć.



Produkt leczniczy Kuvan wskazany jest w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci w każdym wieku chorujących na fenyloketonurię (PKU) lub z niedoborem BH4, u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia. Lek ten jest finansowany ze środków publicznych w ramach procedury importu docelowego od 2009 r. W ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu sprowadzany jest również produkt leczniczy Tript-OH (oksytryptan; 5-HTP), stosowany w skojarzeniu z sapropteryną.

Dowody naukowe

Odnaleziono 8 badań pierwotnych z niższego poziomu dowodów naukowych. W badaniu Manzoni 2020 po rozpoczęciu leczenia sapropteryną u niemal wszystkich pacjentów doszło do normalizacji poziomu Phe. Gdy leczenie przerywano, obserwowano wzrost stężenia Phe, które powracało do normy po ponownym podjęciu leczenia. W badaniu Han 2015 u większości pacjentów w czasie leczenia obserwowano normalny poziom Phe we krwi. Siedmiu pacjentów, zdiagnozowanych w ciągu 2 miesięcy od urodzenia, u których od razu włączono leczenie, nie wykazywało żadnych objawów neurologicznych w czasie leczenia oraz miało normalny poziom DQ/IQ. Badanie obserwacyjne Opladen 2012 wykazało w grupie leczonej od okresu noworodkowego wyższy odsetek pacjentów bezobjawowych, niższy odsetek z niepełnosprawnością intelektualną, hipotonią lub hipertonią mięśniową, a także niższą liczbę drgawek. Autorzy publikacji stwierdzili, że ogólne wyniki zdrowotne pacjentów z niedoborem BH4 są zmienne i wyraźnie korelują z wiekiem, w którym dany pacjent rozpoczął leczenie.

Dodatkowo, w najnowszej analizie okresowej rejestru KAMPER (abstrakt Van Spronsen 2017), obejmującej 68 ośrodków klinicznych w 9 państwach, przedstawiono dane dotyczące 49 pacjentów z niedoborem BH4, u których oprócz sapropteryny stosowano także l-dopę lub jej pochodne (81% badanych), kwas foliowy (19%) i inhibitory monoaminoooksydazy (17%). Wnioski autorów wskazują, że leczeni pacjenci z niedoborem BH4 wykazywali odpowiednie tempo wzrostu, mieli akceptowalną tolerancję na sapropterynę i utrzymywali akceptowalny status edukacyjny. Tylko 4 pacjentów doświadczyło 6 ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym uogólnionego napadu toniczno-klonicznego, zapalenia krtani, dystonii, krwawienia z nosa i skaleczenia.

Problem ekonomiczny

Koszt rocznej terapii (w zależności od poziomu dawki) wynosi od 46 252,80 zł do 231 264,00 zł. W 2019 r. wydano 36 pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy 417 opakowań leku dla 14 pacjentów, na łączną kwotę 1 585 271,37 zł.

Główne argumenty decyzji

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

Liczne rekomendacje wskazują na konieczność suplementacji sapropteryną w celu utrzymywania właściwego poziomu fenyloalaniny (m.in. japońskie Shintaku 2021, międzynarodowe iNTD 2020, polskie Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, brytyjskie BDA 2015). Odpowiedź na sapropterynę jest indywidualna, dlatego u pacjenta zakwalifikowanego do takiego leczenia należy stopniowo zwiększać dawkę i obserwować odpowiedź. Stosowanie sapropteryny może być na tyle skuteczne, że dalsze stosowanie diety niskofenyloalaninowej nie będzie konieczne.

W świetle opinii eksperta klinicznego oceniany lek jest bezwzględnie konieczny w leczeniu deficytów BH4. Sapropteryna jest aktualnie niedostępna dla nowo zdiagnozowanych pacjentów, co naraża tych chorych, najczęściej noworodki i małe dzieci, na ryzyko nieodwracalnych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego i zgonów. Ekspert postuluje w związku z tym objęcie leku refundacją i jego nieograniczone stosowanie w ocenianych wskazaniach.

Sapropteryna jest stosowana jako podstawa kompleksowej terapii pacjentów z deficytami BH4 i nie istnieją inne technologie medyczne, które mogłyby ją zastąpić w analizowanych wskazaniach. W opinii Rady Przejrzystości wydawanie zgód na refundację ocenianego produktu leczniczego jest zasadne.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4311.28.2020 „Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny) we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)”, data ukończenia: 25 marca 2021 r.