



## Rekomendacja nr 87/2022

z dnia 23 września 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Tript-OH (oksytryptan) we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych:

- Tript-OH (oksytryptan), 20 kapsułek, 100 mg,
- Tript-OH (oksytryptan), 30 kapsułek, 50 mg,

we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Leczenie deficytów tetrahydrobiopteryny, zalecane przez wytyczne kliniczne, opiera się na stosowaniu sapropteryny w skojarzeniu z prekursorami dopaminy i serotoniny (L-dopą lub karbidopą) oraz 5-hydroksytryptofanem (5-HTP), a w przypadku współistniejącej hiperfenyloalaninemii dodatkowo stosuje się dietę ubogofenyloalaninową.

Uwzględniono wyniki 7 badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo BH<sub>4</sub> stosowanego w skojarzeniu z 5-HTP, l-dopa i/lub dietą ubogą w fenyloalaninę. Wskazują na poprawę stanu zdrowia u pacjentów z deficytem BH<sub>4</sub> po zastosowaniu terapii. Badania wykazały również, że wczesne włączenie leczenia korzystnie wpływa na poprawę wyników, głównie w odniesieniu do poprawy objawów neurologicznych i sprawności intelektualnej.

Zgodnie z oszacowaniami wpływu na budżet roczny koszt importu leku Tript-OH może wynieść od 36 630,51 zł (najmniejsza populacja stosująca najniższe dawkowanie) do 525 216,80 zł (największa populacja stosująca najwyższe dawkowanie). Należy jednak wskazać, że obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem oksytryptanu uzależnionym od masy ciała pacjenta, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie produktu leczniczego Tript-OH byłoby wskazane.

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne a także istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów,

w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu Tript-OH we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Tript-OH (oksytryptan), 20 kapsułek, 100 mg, Tript-OH (oksytryptan), 30 kapsułek, 50 mg we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny 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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Niedobory tetrahydrobiopteryny (BH<sub>4</sub>) obejmują grupę rzadkich zaburzeń neurometabolicznych powodowanych przez mutacje patogenne w genach odpowiadających za biosyntezę i regenerację BH<sub>4</sub>, będącej kluczowym kofaktorem hydroksylaz aminokwasów aromatycznych.

Synteza i regeneracja BH<sub>4</sub> 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 BH<sub>4</sub> wynikają z deficytów wymienionych enzymów.

Hiperfenyloalaninemia (HPA) występuje we wszystkich niedoborach BH<sub>4</sub> poza dziedzicznym autosomalnie dominująco lub recesywnie deficytem GTP-CH (choroba Segawy) oraz deficytem SR.

Zmiany kliniczne oraz laboratoryjne u pacjentów z niedoborami BH<sub>4</sub> przypisuje się dwóm głównym mechanizmom patofizjologicznym: hiperfenyloalaninemii (HPA) i niedoborom monoaminowych neuroprzekazników w ośrodkowym układzie (dopaminy, serotoniny i noepfinefryny), które są zaangażowane w modulację wyższych funkcji poznawczych i wykonawczych, zachowania, nastroju, uwagi, odczuwania bólu, kontroli motorycznej i wielu innych procesów mózgowych.

Dokładne rozpowszechnienie niedoborów BH<sub>4</sub> na świecie pozostaje nieznanne. Szacuje się, że średnia częstość występowania wszystkich HPA wykrytych w ramach badań przesiewowych noworodków w Europie wynosi ok. 1:10 000 – przypuszcza się, że niedobory BH<sub>4</sub> odpowiadają za ok. 1-2% z nich.

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi i opinią eksperta, w przebiegu deficytów tetrahydrobiopteryny, leczenie opiera się na stosowaniu sapropteryny (BH<sub>4</sub>) w skojarzeniu z prekursorami dopaminy (L-dopą lub karbidopą) i serotoniny (5-hydroksytryptofan, 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 Kuvan (dichlorek sapropteryny, tabletki do sporządzania roztworu doustnego 100 mg), który stosowany jest w skojarzeniu z 5-HTP.

Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, że 5-HTP stosowany jest jako podstawa kompleksowej terapii pacjentów z deficytami BH<sub>4</sub> i nie istnieją inne technologie medyczne, które mogłyby zastąpić oksytryptan w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym komparatorem dla ocenianej

technologii jest najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*, BSC).

### Opis wnioskowanego świadczenia

Tript-OH (oksytryptan) zawiera substancję czynną 5-hydroktryptofan (5-HTP).

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

Zgodnie z odnalezioną ulotką informacyjną produkt leczniczy Tript-OH jest stosowany jako lek przeciwpadaczkowy i przeciwdepresyjny. Oksytryptan jest wartościowym dodatkiem do ograniczonych dostępnych metod leczenia zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych i lęku napadowego, dwóch zaburzeń psychicznych, które wcześniej były trudne do opanowania farmakologicznie.

Zakres wskazań rejestracyjnych leku Tript-OH nie obejmuje deficytu tetrahydrobiopteryny, a zatem wnioskowane wskazanie należy traktować jako wskazanie pozarejestracyjne (ang. *off-label use*).

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy klinicznej włączono 7 badań pierwotnych oceniających leczenie 5-HTP stosowanego w skojarzeniu z BH<sub>4</sub>, L-dopa i/lub dietą ubogą w fenyloalaninę u chorych z zaburzeniami z grupy niedoborów tetrahydrobiopteryny (BH<sub>4</sub>):

- Manzoni 2020 – retrospektywne badanie przeprowadzone wśród 19 pacjentów (średni wiek 15,9 ± 10,8 lat) z deficytem PTPS;
- Almanna 2019 – retrospektywne badanie przeprowadzone wśród 28 pacjentów z deficytem PTPS, w tym 10 zostało zdiagnozowanych na podstawie skriningu noworodków (średni wiek – 27 dni), 17 na podstawie objawów (średni wiek – 11,5 miesiąca) oraz 1 na podstawie wywiadu rodzinnego;
- Han 2015 – retrospektywne badanie przeprowadzone wśród 40 pacjentów z deficytem PTPS. Dane z badania dotyczą okresu 2004-2012.
- Shintaku 2013 – badanie obserwacyjne przeprowadzone w okresie od kwietnia 1992 r. do grudnia 2008 r. (dodatkowo przeanalizowano karty historii choroby z okresu 1982-1991) wśród 19 pacjentów (średni wiek rozpoczęcia leczenia to 3,6 mies.) z deficytem BH<sub>4</sub>, w tym 17 z PTPS i 2 z DHPR;
- Opladen 2012 – badanie przekrojowe obejmujące łącznie 626 w tym 355 z PTPS, 217 z DHPR (średnia wieku, w którym postawiono diagnozę to 1,9 lat), 31 z GTPCH (średnia wieku, w którym postawiono diagnozę to 1,3 lat) oraz 23 z PCD (średnia wieku, w którym postawiono diagnozę to 1,9 lat). Okres obserwacji to lata 1995 - kwiecień 2011;
- Ye 2012 – retrospektywne badanie przeprowadzone wśród 256 chorych z deficytem BH<sub>4</sub>. Dane z badania dotyczą okresu 1985-2010;

- Niu 2011 – retrospektywne badanie przeprowadzone wśród 22 chorych z PTPS, w tym 12, u których wcześniej rozpoczęto leczenie (wiek w zakresie 1-34 dni) oraz 10, u których późno rozpoczęto leczenie (8 m-cy – 20 lat).

### Skuteczność kliniczna

#### Manzoni 2022

Leczenie sapropteryną (BH<sub>4</sub>) u większości chorych wpływało na normalizację poziomu fenyloalaniny (Phe) (30– 90 μmol/L), z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego poziom Phe utrzymywał się na nieznacznie podwyższonym poziomie (80–120 μmol/L). Spośród 19 badanych pacjentów 16 stosowało również 5-HTP. W przypadku przerwania leczenia 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 BH<sub>4</sub>.

#### Almannai 2019

Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli leczeni BH<sub>4</sub> i L-dopą. Ponadto 17 z 27 pacjentów otrzymywało także 5-HTP, a 7 z 27 pacjentów kwas foliowy.

Pacjenci, u których leczenie BH<sub>4</sub> rozpoczynano później niż w 2 mies. życia (13/27; 48%), cechowali się całościowym opóźnieniem rozwojowym lub niepełnosprawnością intelektualną.

Lepsze wyniki obserwowano wśród pacjentów, których leczenie rozpoczynano wcześniej (14/27; 52%) – u 4 pacjentów obserwowano normalny rozwój, u 5 pacjentów obserwowano łagodne opóźnienia rozwojowe.

U pozostałych 5 pacjentów obserwowano całościowe opóźnienie rozwojowe.

#### Han 2015

Większość pacjentów (n=34; 85%) leczona była terapią skojarzoną BH<sub>4</sub> + L-dopa + 5-HTP. W czasie leczenia BH<sub>4</sub> u większości pacjentów obserwowano normalny poziom Phe we krwi (tj. <120 mmol/L), przy braku równoczesnego leczenia dietetycznego.

7 pacjentów, zdiagnozowanych w ciągu 2 miesięcy od urodzenia, u których od razu włączono leczenie BH<sub>4</sub> nie wykazywało żadnych objawów neurologicznych w czasie leczenia oraz miało prawidłowy poziom DQ/IQ.

U pozostałych pacjentów, pomimo wczesnej diagnozy i rozpoczęcia leczenia, stwierdzono symptomy neurologiczne (opóźnienie rozwojowe, zaburzenia napięcia mięśniowego, ataksja etc.) oraz niskie wartości DQ/IQ.

#### Opladen 2012

Analiza wyników leczenia pacjentów z deficytem:

- GTPCH (terapia BH<sub>4</sub>, L-dopa/karbidopa, 5-HTP, dieta ubogofenyloalaninowa);
- PTPS i DHPR (terapia BH<sub>4</sub>, L-dopa/karbidopa, 5-HTP, kwas foliowy, dieta ubogofenyloalaninowa);
- PCD (monoterapia BH<sub>4</sub>)

wykazała, że ogólne wyniki zdrowotne pacjentów z niedoborem BH<sub>4</sub> są zmienne i wyraźnie korelują z wiekiem, w którym chory rozpoczął leczenie.

U leczonych od okresu noworodkowego wykazano wyższy odsetek pacjentów bezobjawowych oraz niższy odsetek pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną, hipotonią lub hipertonią mięśniową oraz mniejszą częstość występowania drgawek.

### Ye 2012

Do badania włączono dane dotyczące 256 pacjentów, z czego 84% (214/256) wszystkich chorych włączonych do badania stosowało terapię polegającą na suplementacji BH<sub>4</sub>, L-dopa, 5-HTP i/lub dietę, a pozostałe 16% nie zgodziło się na leczenie.

U pacjentów otrzymujących BH<sub>4</sub>, L-dopę, 5-HTP i/lub dietę ubogofenyloalaninową (194/256 pacjentów, 75,8%) stwierdzono istotny statystycznie znaczący spadek mediany Phe w stosunku do wartości początkowej. Podczas leczenia u pacjentów mediana (Q1, Q3) stężenia Phe we krwi wynosiła 106,8 (73,0, 120,0) μmol/l, a stężenie Phe we krwi mieściło się w docelowym zakresie (<120 μmol/l) przy 88,9% wizyt.

Mediana (Q1, Q3) ilorazu inteligencji IQ mierzonego za pomocą skali WISC (skala inteligencji Wechslera dla dzieci – zrewidowana) wyniosła 80,0 (69,0; 90,0) (zakres 36,3–112,0) u łącznie 33 pacjentów.

Mediana (Q1, Q3) wieku, w którym rozpoczęto leczenie, była istotnie statystycznie ( $p=0,02$ ) niższa u pacjentów z IQ powyżej 70 (2 [1, 4] miesięcy) względem pacjentów z IQ poniżej 70 (6 [5, 10] miesięcy).

Większość pacjentów (37/59; 62,7%) uzyskała wyniki ilorazu rozwoju (DQ) w prawidłowym zakresie ( $\geq 85$ ).

Wskaźniki rozwoju fizycznego podczas ostatniej wizyty, w tym wzrost, waga i obwód głowy, mieściły się w prawidłowych zakresach dla zdrowych chińskich dzieci w tym samym wieku i tej samej płci.

### Shintaku 2013

Wszyscy pacjenci włączeni do badania stosowali terapię skojarzoną BH<sub>4</sub> + l-dopa + 5-HTP, dodatkowo 12 stosowało dietę ubogą w fenyloalaniny.

Po rozpoczęciu leczenia BH<sub>4</sub> (produkt leczniczy Biopten) u pacjentów z deficytem PTPS ( $n=17$ ) poziom fenyloalaniny w surowicy 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.

Wszyscy pacjenci z niedoborem PTPS i jeden pacjent z niedoborem DHPR wykazali prawidłową kontrolę poziomu fenyloalaniny w surowicy za pomocą samego BH<sub>4</sub>, bez konieczności stosowania restrykcyjnej diety.

### Niu 2011

W badaniu pacjenci stosowali terapię skojarzoną BH<sub>4</sub> + l-dopa + 5-HTP.

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.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymali późne leczenie, obserwowano poprawę stanu neurologicznego i ilorazu inteligencji/rozwoju (IQ/DQ) do około 20 lat obserwacji.

U pacjentów z ciężką chorobą średni początkowy wynik IQ wynosił 45,4 ( $\pm 13,9$ ), natomiast ostateczny wynik ilorazu inteligencji w pełnej skali (FIQ) wyniósł 62,8 ( $\pm 13,1$ ), ze średnim przyrostem 17,4 ( $\pm 5,3$ ) w ciągu 15-letniego okresu follow-up.

## Bezpieczeństwo

### Opladen 2012

Spośród 626 pacjentów włączonych do badania 54 pacjentów zmarło. Najwyższy wskaźnik śmiertelności zaobserwowano u pacjentów ze stwierdzonym niedoborem DHPR (n=30), następnie u pacjentów z defektami PTPS (n=21).

### Ye 2012

Spośród 256 pacjentów włączonych do badania 17 pacjentów zmarło (6,6%; przedział wiekowy: 2 miesiące – 5 lat). Przyczyną zgonu były: nasilenie choroby lub powikłania związane z niedoborem BH<sub>4</sub> (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.

Ogólna częstość występowania działań niepożądanych (ang. *adverse event*, AE) u pacjentów leczonych z powodu niedoboru BH<sub>4</sub> była niska. Wszystkie AE miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, a większość było związanych z terapią lewodopa lub 5-HTP.

### Shintaku 2013

Nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem 5-HTP. Wszyscy pacjenci odpowiedzieli na terapię BH<sub>4</sub>. Jeden pacjent z niedoborem PTPS, u którego zdiagnozowano deficyt BH<sub>4</sub> wkrótce po urodzeniu, zmarł w wieku 3 lat, nie otrzymując terapii BH<sub>4</sub>.

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

W wyniku niesystematycznego wyszukiwania odnaleziono ulotkę leku Tript-OH 100mg oraz 50mg w języku włoskim. Zgodnie z ulotką przeciwwskazania do stosowania odnosiły się głównie do leczenia stanów depresyjnych u pacjentów.

*Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fycompa na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Food and Drug Administration (FDA).*

W bazie WHO/VigiAccess odnaleziono dane dotyczące zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie oksytryptan. Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (40), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (33) oraz zaburzeń układu nerwowego (30).

W bazie danych FDA odnaleziono jedno zgłoszone zdarzenie, które zakończyło się śmiercią.

Na stronach URPL i ADRR nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa stosowania produktów Tript-OH lub środków zawierających oksytryptan.

### *Ograniczenia analizy*

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

Ponadto do ograniczeń analizy wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- we włączonych badaniach nie podawano wyników dla populacji chorych, stosujących 5-HTP;
- w większości badań wyniki podawano zbiorczo dla pacjentów leczonych BH<sub>4</sub> + l-dopa w skojarzeniu lub bez skojarzenia z 5-HTP;

- część wyników włączonych badań została przedstawiona nienumerycznie, używając określeń “większość pacjentów” lub “część pacjentów”;
- brak badań naukowych dotyczących stosowania 5-HTP w monoterapii.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)*

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

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2021 roku wydano 100 opakowań Tript-OH 50 mg (pojedyncza decyzja dla jednego pacjenta) oraz 1705 opakowań Tript-OH 100 mg (45 pozytywnych decyzji dla 22 pacjentów).

Koszt importu leku wyniósł:

- Tript-OH 50 mg - 6 547 zł (65,47 zł za opakowanie);
- Tript-OH 100 mg – 166 356,85 zł (97,57 zł za opakowanie).

Ponadto w analizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzany jest produkt leczniczy Kuvan (saptopertyna). Dla produktu leczniczego Kuvan w 2019 roku wydano 36 pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy 417 opakowań dla 14 pacjentów, których sumaryczny koszt refundacji wyniósł 1 585 271,37 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.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to*

urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Przy uwzględnieniu danych epidemiologicznych oraz danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z fenylketonurią oszacowano, że liczba chorych z deficytami BH<sub>4</sub> może wynosić od 18 do 39 osób.

Ponadto zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w procesie oceny świadczenia opieki zdrowotnej (programu terapeutycznego) „Leczenie hiperfenylalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH<sub>4</sub>)” liczba pacjentów leczonych produktem leczniczym Tript-OH może wynieść od 17 do 31 osób rocznie.

W związku z brakiem Charakterystyki Produktu Leczniczego Tritpt-OH dawkowanie dla ocenianego wskazania przyjęto na podstawie dawkowania opisanego we włączonych do analizy badań. Zakres ten wynosi 1,6 -10 mg/kg/dobę i jest zgodny z dawkami opisanymi w wytycznych klinicznych. Średnie dawkowanie przyjęto na podstawie badania Almanna 2019 – 5,5 mg/kg/dobę. Średnią masę ciała pacjenta chorującego na deficyt BH<sub>4</sub> wyliczono na podstawie danych otrzymanych wraz ze zleceniem MZ.

Biorąc pod uwagę powyższe dane i założenia, koszt dziennej terapii pacjenta o średniej masie 77,16 kg wynosi od 5,90 zł do 36,87 zł, natomiast koszt rocznej terapii jednego pacjenta wynosi od 2 154,74 zł do 13 467,10 zł. Przyjmując zakres wielkości populacji z poprzednich raportów Agencji skupiających się na deficytach BH<sub>4</sub>, całkowite koszty importu leku Tript-OH mogą wynieść od 36 630,51 zł (najmniejsza populacja stosująca najniższe dawkowanie) do 525 216,80 zł (największa populacja stosująca najwyższe dawkowanie).

Ograniczeniem analizy wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki płatnika publicznego jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.



### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Rekomendacje kliniczne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego wskazania: Opladen 2020 (międzynarodowe), Wegberg 2017 (międzynarodowe), Burlina 2021 (Włochy), Japan Pediatric Society (JPS) 2021 (Japonia).

Wytyczne wskazują, że leczenie deficytów tetrahydrobiopteryny opiera się na stosowaniu sapropteryny (BH<sub>4</sub>) w skojarzeniu z prekursorami dopaminy (L-dopą lub karbidopą) i serotoniny (5-hydroksytryptofan, 5-HTP), a w przypadku współistniejącej hiperfenyloalaninemii dodatkowo stosuje się dietę ubogofenyloalaninową.

Zastosowanie 5-HTP zalecane jest w przypadku potwierdzenia niedoboru cyklohydrolazy trójfosforanowej guanozyny (GTPCHD), niedoboru syntazy 6-piruwoilo-tetrahydropteryny (PTPSD) lub niedobór reduktazy dihydropteryny (DHPRD). Nie jest zalecane jedynie w populacji z niedoborem dehydratazy pteryn-4-alfa-karbinoloaminy (PCDD).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1281.2022.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Tript-OH, oksytryptan, 20 kapsułek, 100 mg; Tript-OH, oksytryptan, 30 kapsułek, 50 mg we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny, 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 2022 r., poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 84/2022 z dnia 5 września 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Tript-OH (oksytryptan) we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2022 z dnia 5 września 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Tript-OH (oksytryptan) we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny;
2. Raport nr: OT.4211.12.2022 „Tript-OH (oksytryptan) we wskazaniach: deficyty tetrahydrobiopteryny”; data ukończenia: 01.09.2022 r.