



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tript-OH (oksytryptan)
we wskazaniach: deficyty tetrahydrobiopteryny
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.12.2022

Data ukończenia: 01.09.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

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: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
5-HTP	5-hydroksytryptofan
6-PTPS	syntaza 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny
ADRR	europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
BH4	tetrahydrobiopteryna
BIMDG	British Inherited Metabolic Disease Group
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DBS	testowanie suchej plamki krwi (ang. dried blood spot)
DHPR	reduktaza dihydrobiopterynowa
DQ	poziom rozwoju (ang. developmental quotient, DQ)
DDD	dobowa dawka leku
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 Assesment)
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)
JPS	Japan Pediatric Society
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
NI	niepełnosprawność intelektualna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAH	hydroksylaza fenylalaninowa
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCD	dehydrataza pterynokarbinoloaminowa
Phe	fenyloalanina
PIQ	inteligencja niewerbalna (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
SRD	deficyt reduktazy 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)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	3
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	11
5. Opinie ekspertów klinicznych	13
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	21
8. Alternatywne technologie medyczne	22
9. Wskazanie dowodów naukowych	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
9.1. Opis metodyki.....	23
9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	23
9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	41
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 43	43
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	43
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce	43
11. Kluczowe informacje i wnioski	45
12. Źródła.....	49
13. Załączniki.....	50
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	50
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kuvan w analizowanym wskazaniu	53

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	22.06.2022 r.
i znak pism zlecających	PLD.45340.1656.2022.1.AB

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

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

we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.).

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:

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

Do finansowania we wskazaniach:

- deficyty tetrahydrobiopteryny
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.06.2022 r., znak PLD.45340.1656.2022.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 24.06.2022 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 2022 r., poz. 463 z późn zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Tript-OH, oksytryptan, 20 kapsulek, 100 mg;
- Tript-OH, oksytryptan, 30 kapsulek, 50 mg;

we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny.

Pismem o numerze OT.4211.12.2022.KP.2 z dnia 08.07.2022 r. Agencja poprosiła Ministerstwo Zdrowia o doprecyzowanie oraz korektę brzmienia ocenianego wskazania. W oryginalnym zleceniu brzmiało ono „atypowa postać fenyloketonurii”. Pismem o numerze PLD.45340.1656.2022.3.AB z dnia 19.07.2022 r. Ministerstwo Zdrowia poinformowało o zmianie treści zlecenia. Zmieniono brzmienie ocenianego wskazania z „atypowa postać fenyloketonurii”, tłumacząc je jako termin historyczny, na obecnie obowiązujące: „deficyty tetrahydrobiopteryny”.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Deficyty tetrahydrobiopteryny (BH₄)

Definicja, etiologia i patogeneza

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.

W publikacji Niu 2011 wskazano, iż na Tajwanie występowanie deficytów tetrahydrobiopteryny jest znacząco wyższe, niż w większości innych krajów. W publikacji nie przedstawiono jednak żadnych wskaźników epidemiologicznych.

Źródło: iNTD 2020, Mascaro 2016, Niu 2011

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 (hipertonie kończyn), powodujące sztywność i trudności w poruszaniu. Nieprawidłowości w poruszaniu się są częste i mogą obejmować: nieprawidłowe spowolnienie ruchów (bradykineza), 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 (znaczne wahania dobowe). Trudności w polykaniu 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).

Oceniany lek zawiera substancję czynną 5-hydroksytryptofan, będąca prekursorem serotoniny, stanowi ona więc terapię zastępczą dla chorych z niedoborem tego neuroprzekaźnika.

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 małogłowie 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 szczątkowe 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: deficyty tetrahydrobiopteryny.

Agencja nie otrzymała żadnej odpowiedzi w postaci opinii eksperckiej. Poniżej w tabeli zdecydowano się przedstawić opinie otrzymane w trakcie przygotowywania raportu OT.4311.28.2020 Kuvan, dotyczącego zbieżnego problemu zdrowotnego: „nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)”.

Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami, na podstawie opinii ekspertów z raportu OT.4311.28.2020 Kuvan

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 syntazy biopteryn (nie ma dla takiej choroby osobnego numeru OMIM lub ORPHA). Termin nietypowa postać fenylketonurii jest terminem historycznym, którym określano deficyty w aktywności kofaktora hydroksylazy fenylalaninowej, 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 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	<ul style="list-style-type: none"> • Tript-OH, oksytryptan, 20 kapsulek, 100 mg • Tript-OH, oksytryptan, 30 kapsulek, 50 mg
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne antydepresanty, kod ATC: N06AX01 oxitriptan
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.
Wnioskowane wskazanie	deficyt tetrahydrobiopteryny – wskazanie off-label
Droga podania	Doustna
Dawkowanie	Dorośli: 600-1000 mg/dobę, podzielone na trzy podania.
Przeciwwskazania	Ciężka niewydolność nerek Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Mechanizm działania	In vivo oksytryptan jest przekształcany w 5-hydroksytryptaminę (serotoninę) oraz inne neuroprzekaźniki. Oksytryptan może wywierać działanie przeciwdepresyjne poprzez konwersję do serotoniny lub bezpośrednio poprzez wiązanie się z receptorami serotoninowymi w ośrodkowym układzie nerwowym.

Źródło: <https://www.fogliettoillustrativo.net/bugiardino/tript-oh-20cps-100mg-024158026>

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Tript-OH był przedmiotem oceny Agencji w 2013 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację, w ramach importu docelowego, we wskazaniu: Fenyloketonuria – defekt syntezy biopteryn.

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
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 72/2013 z dnia 25 czerwca 2013 r.	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Tript-OH (oxitriptanum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: Fenyloketonuria – defekt syntezy biopteryn. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa jakość dostępnych dowodów naukowych uzasadniających stosowanie 5-hydroksytryptofanu w leczeniu fenyloketonurii związanej z defektem syntezy biopteryn za wystarczającą, biorąc pod uwagę rzadkość występowania tego rodzaju defektu metabolicznego w populacji. Część chorych cierpiących na chorobą rzadką związaną z zaburzeniami syntezy biopteryn, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi mogłaby stosować leczenie substytucyjne przy użyciu 5-hydroksytryptofanu. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że we wnioskowanym wskazaniu nie istnieją świadczenia alternatywne, finansowanie przedmiotowej technologii jest zasadne.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.	Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Tript-OH (Oxitriptanum) kapsułki á 100 mg w ramach importu docelowego we wskazaniu: Fenyloketonuria – defekt syntezy biopteryn. <u>Uzasadnienie:</u> Fenyloketonuria związana z wrodzonymi zaburzeniami syntezy tetrahydrobiopteryny należy do grupy chorób sierocych. U części chorych cierpiących na zaburzenia syntezy biopteryn istnieją wskazania do stosowania jako leczenia substytucyjnego 5-hydroksytryptofanu i we wnioskowanym wskazaniu nie istnieją dla niego świadczenia alternatywne. Wobec rzadkiego występowania tej grupy defektów metabolicznych, jakość dowodów naukowych potwierdzających skuteczność 5-hydroksytryptofanu należy uznać za wystarczającą.

W zbliżonym wskazaniu, w ramach importu docelowego, oceniany był również lek Kuvan. Wskazanie określone we wniosku o ocenę zasadności wydawania zgody na refundację leku Kuvan brzmiało „nietypowa postać

fenyloketonurii – defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH) – węższa populacja niż „chorzy z deficytami tetrahydrobiopteryny”. W Stanowisku Rady Przejrzystości oraz Rekomendacji Prezesa AOTMiT uznano wprowadzenie do refundacji leku Kuvan za zasadne.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja nie otrzymała żadnej odpowiedzi w postaci opinii eksperckiej. Poniżej w tabeli zdecydowano się przedstawić opinie otrzymane w trakcie przygotowywania raportu OT.4311.28.2020 Kuvan, dotyczącego zbieżnego problemu zdrowotnego: „nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy bioptryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)”.

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 hydrosylazy 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	<i>Nie mam wiedzy o powodach, dla których ta terapia nie powinna być finansowana.</i>
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 uzyskać. 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 finansowane 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) postaciach BH4D, tzn. wynikające z deficytu cyklohydrolazy I guazynotrifosforanu (GTPCH), syntetazy 6-pirogronylotetrahydropteryny (PTPS) i reduktazy dihydropterydynowa (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 połykaniu. 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-4α-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 fenyloketonurii matczynej, polegającego na wystąpieniu niekorzystnych objawów pojawiających się u dziecka pod wpływem wysokich stężeń fenyloalaniny we krwi matki; patogeneza tego schorzenia opiera się na przechodzeniu fenyloalaniny 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 fenyloalaniny jest toksyczne i działa teratogenicznie na rozwijający się płód. Na skutek przewlekłego oddziaływania wysokich stężeń fenyloalaniny, 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 wzrostania wewnątrzłonowego, małowłowie, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki, wady wrodzone serca, przewodu pokarmowego czy cewy nerwowej. Zaobserwowano zależność między wysokim stężeniem fenyloalaniny 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 fenyloalaniny 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

6.1.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- 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/>

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie niesystematyczne. Wyszukiwanie przeprowadzono w 02.08.2022 r., wykorzystując słowa kluczowe: tetrahydrobiopterin deficiency, BH4 deficiency, treatment guidelines, management. W opracowaniu przedstawiono zalecenia z 4 wytycznych, 2 międzynarodowych (Opladen 2020, Wegberg 2017), oraz 2 krajowych (Burlina 2021 – Włochy, JPS 2021-Japonia). Odnalezione dokumenty odnoszą się do jednostek chorobowych deficytu tetrahydrobiopteriny (BH4).

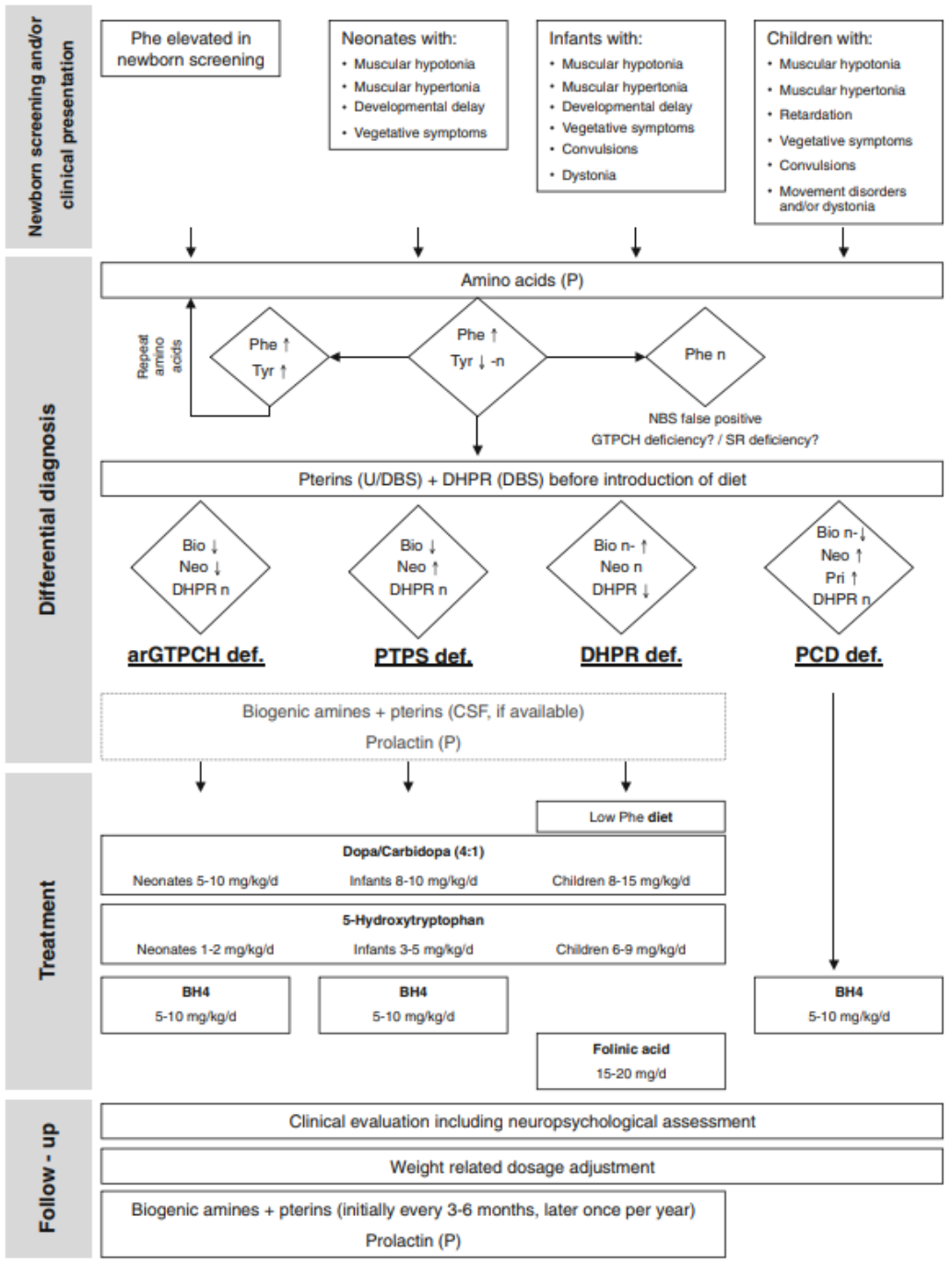
Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Burlina 2021 (Włochy)	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie z pomocą BH4 powinno być rozważone u wszystkich odpowiadających na terapię pacjentów, gdyż jest terapią zapewniającą lepszą kontrolę choroby niż standardowa terapia dietetyczna • Leczenie z pomocą BH4 które umożliwia zmniejszenie restrykcji dietetycznych, powinno być oferowane wszystkim chorym odpowiadającym na terapię. Jego zastosowanie zwiększenia długo-okresowe <i>compliance</i> oraz czas stosowania przepisane leczenia. • Stosowanie BH4 w czasie ciąży - należy zwrócić szczególną uwagę na uzyskanie wymaganych w poszczególnych trymestrach ciąży, stężeń Phe we krwi pacjentki. • Ocena skuteczności leczenia za pomocą BH4 powinna być przeprowadzona najlepiej przed, a w ostateczności należy rozważyć ryzyka oraz korzyści związane z rozpoczęciem, przerwaniem i kontynuacją terapii. • Badanie odpowiedzi na BH4 po 48 h powinno być rozważone u kobiet w ciąży niezdolnych do utrzymania zalecanego poziomu Phe we krwi za pomocą diety o obniżonej zawartości Phe. • Jeśli pacjent nie reaguje w 48-godzinnym teście reaktywności BH4, leczenie farmakologiczne należy przerwać i prowadzić pacjenta jedynie za pomocą leczenia dietetycznego. • Jeśli pacjent reaguje na 48-godzinny test, należy utrzymać dotychczasowe leczenie sapropteryną i dostosować stosowane do tej pory leczenie dietetyczne. • Podczas przeprowadzania badania reaktywności na BH4, początkowo należy stosować dotychczasową terapię dietetyczną, z uwzględnieniem wyjściowych wartości stężenia Phe. Następnie naturalne spożycie białka powinno być dostosowane z uwzględnieniem wzrastającej tolerancji Phe i ogólnej skuteczności leczenia. • U pacjentów wrażliwych na BH4, miareczkowanie spożycia Phe powinno odbywać się stopniowo, aby ocenić maksymalną tolerancję Phe. U dzieci do 1. roku życia, które otrzymują BH4, jeśli stężenie Phe we krwi są stale utrzymywane poniżej dolnej połowy docelowego zakresu Phe (tj. <240 μmol/L), zwiększenie dawki o 5-10 mg/kg/dobę może być właściwe. U starszych dzieci i dorosłych zwiększenie stężenia Phe o 50-100 mg na dobę lub maksymalnie do 20% aktualnego spożycia Phe.
Japan Pediatric Society (JPS) 2021 (Japonia)	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli poziom Phe we krwi wynosi 6 mg/dl (360 μmol/L) lub więcej, należy zastosować test pojedynczej dawki BH4 (podaj BH4 w dawce 10 mg/kg raz doustnie, z pomiarem Phe we krwi przed oraz 4, 8 i 24 h po obciążeniu). • <u>W przypadku zdiagnozowania niedoboru BH4, suplementacja naturalnym preparatem BH4: chlorowodorkiem sapropteryny oraz prekursorami neuroprzebieżników: lewodopa i 5-hydroksytryptofanem jest wymagana.</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> W związku z przyjmowaniem BH4 w deficytach BH4 leczenie poprzez dietę nie jest wymagane. Jednakże w przypadku niedoboru DHPR, sama suplementacja za pomocą BH4 może nie kontrolować poziomu Phe we krwi. U kobiet w ciąży, gdy, zalecanych wartości Phe we krwi (zakres 2-6 mg/dl: 120-360 μmol/L) nie można utrzymać wyłącznie za pomocą diety o niskiej zawartości Phe, należy rozważyć jako opcję terapeutyczną leczenie z pomocą BH4.
Opladen 2020	<p>Silna rekomendacja: Kontrola Phe powinna być stosowana w BH4Ds z HPA (AR-GTPCHD, PTPSD, DHPRD i PCDD). Kontrola Phe może być osiągnięta przez dietę o obniżonej zawartości Phe lub suplementację dihydrochlorkiem sapropteryny. Poziomy Phe powinny być regularnie monitorowane w DBS lub krwi. Docelowe zakresy powinny być określone przez lokalne zalecenia dotyczące leczenia dietetycznego PKU.</p> <p>Silna rekomendacja: Dieta o obniżonej zawartości Phe nie powinna być stosowana w BH4D bez HPA (AD-GTPCHD i SRD).</p> <p>Silna rekomendacja: Dieta o obniżonej zawartości Phe nie powinna być stosowana w monoterapii w leczeniu objawów neurologicznych w BH4Ds.</p> <p>Silna rekomendacja: Kontrola Phe powinna być stosowana w BH4D z HPA (AR-GTPCHD, PTPSD, DHPRD i PCDD). Kontrola Phe jest możliwa dzięki diecie o obniżonej zawartości Phe lub poprzez podawanie dihydrochlorku sapropteryny. Chlorowodorek sapropteryny jest leczeniem z wyboru w AR-GTPCHD, PTPSD i PCDD. Powinien być podawany raz dziennie, a dawki należy przeliczać w zależności od poziomu Phe. Poziomy Phe powinny być kontrolowane w DBS lub we krwi, a docelowe zakresy powinny być zgodne z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi dietetycznego leczenia PKU. W PKU można próbować przerwać suplementację dihydrochlorkiem sapropteryny po pierwszym roku życia, przy dokładnym monitorowaniu poziomu Phe monitorowaniu.</p> <p>Warunkowa rekomendacja: W DHPRD, dieta o obniżonej zawartości Phe a nie suplementacja chlorowodorkiem sapropteryny jest obecnie uważana za metodę z wyboru w kontroli HPA. Ponieważ dostępnych dowodów przeciwko stosowaniu chlorowodorku sapropteryny jest niewiele, chlorowodorek sapropteryny dihydrochlorku można rozważyć u pacjentów z DHPRD. Poziomy Phe powinny być kontrolowane w DBS lub we krwi, a docelowe zakresy powinny być zgodne z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia dietetycznego Fenylketonurii.</p> <p>Silna rekomendacja: L-Dopa powinna być zawsze podawana w połączeniu z inhibitorem DC (w stosunku 4:1) i powinna być pierwszą linią leczenia w AD-GTPCHD, AR-GTPCHD, DHPRD, PTPSD i SRD.</p> <p>Silna rekomendacja: <u>Z biochemicznego punktu widzenia, 5-HTP jest uważany za lek pierwszej linii w BH4Ds. U pacjentów z DHPRD, PTPSD i SRD, korzyści wyraźnie przewyższają działania niepożądane, co prowadzi do silnego zalecenia stosowania 5-HTP w tych zaburzeniach. W przypadku PCDD i AD-GTPCHD, nie można wydać zalecenia z powodu braku dowodów.</u></p> <p>Warunkowa rekomendacja: <u>W przypadku AR-GTPCHD korzyści prawdopodobnie przeważają nad działaniami niepożądanymi, dzięki czemu możliwe jest wydanie warunkowej rekomendacji do stosowania 5-HTP w tym zaburzeniu.</u></p> <p>Silna rekomendacja: <u>leczenie 5-HTP powinno nastąpić po rozpoczęciu leczenia inhibitorem L-Dopa/DC. Nie ma jednoznacznych dowodów na dawkę początkową; powinna być ona jednak niższa niż dawka L-Dopy. Nie powinna być zmieniana w tym samym czasie co L-Dopa, aby wyraźnie odróżnić efekty kliniczne. Należy rozpocząć od małej dawki i dawkować powoli, zgodnie z objawami klinicznymi. Należy zastosować obwodowy inhibitor dekarboksylazy (np. podając tym samym czasie co inhibitor L-Dopa/DC inhibitor), aby zmniejszyć (żołądkowo-jelitowe) działania niepożądane.</u></p> <p>Silna rekomendacja: Suplementacja kwasem foliowym powinna być stosowana u pacjentów z DHPRD. Ostrzeżenie: Mózgowy niedobór folianów może być pogłębiony przez podanie kwasu foliowego.</p> <p>Warunkowa rekomendacja: Agoniści dopaminy (DA) mogą być rozważani jako leczenie drugiej linii we wszystkich BH4D (poza od PCDD) w połączeniu z leczeniem pierwszego rzutu jeśli objawy rezydualne utrzymują się pomimo leczenia inhibitorami L-Dopa/DC lub jeśli wystąpią ograniczające dawkę zdarzenia niepożądane związane z inhibitorem L-Dopa/DC. Preferowane są DA niebędące pochodnymi sporyszu (pramipeksol, ropinirol, rotigotyna) lub DA będące pochodnymi sporyszu bez działania agonistycznego 5HT2b (bromokryptyna).</p> <p>Warunkowa rekomendacja: Inhibitory MAO mogą być rozważane jako leczenie drugiej linii w AR-GTPCHD, ADGTPCHD, PTPSD, DHPRD i SRD w połączeniu z opcjami leczenia pierwszego rzutu, chociaż dostępnych jest niewiele lub brak dowodów.</p> <p>Rekomendacja na podstawie doświadczenia praktycznego: Członkowie uznają selektywny inhibitor MAO za opcję leczenia w przypadku fluktuacji objawów związanych z dawką oraz dyskinez lub fluktuacji ruchowych wywołanych lekiem. Przy ich stosowaniu należy kierować się dostępnością leku i doświadczeniem lekarza prowadzącego.</p> <p>Członkowie grupy opracowującej wytyczne ocenili, że inhibitory MAO mają mniej działań niepożądanych w porównaniu z agonistami dopaminy.</p> <p>Warunkowa rekomendacja: Należy rozważyć leki antycholinergiczne jako leczenie trzeciego rzutu w AD-GTPCHD oraz w zależności od podłoża patofizjologicznego, również u pacjentów z ARGTPCHD, SRD, PTPSD i DHPRD w przypadku niepełnej kontroli objawów za pomocą inhibitora LDopa/DC. W przypadku niepełnej kontroli objawów za pomocą inhibitora LDopa/DC. W przypadku PCDD ze względu na brak dowodów, nie można wydać rekomendacji.</p> <p>Warunkowa rekomendacja: Suplementację kwasu foliowego należy rozważyć u każdego pacjenta z BH4D, u którego stwierdzono niskie stężenie 5-MTHF w CSF.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Warunkowa rekomendacja: Stosowanie inhibitorów COMT może być rozważane jako leczenie trzeciej linii we wszystkich BH4D poza PCDD. Członkowie grupy roboczej rozważają inhibitory COMT jako opcję leczenia u pacjentów cierpiących z powodu fluktuacji ruchowych podczas leczenia inhibitorami L-Dopa/DC</p> <p>Warunkowa rekomendacja: Istnieje warunkowe zalecenie dotyczące stosowania SSRI w AD-GTPCHD w przypadku objawów psychiatrycznych.</p> <p>Warunkowa rekomendacja: Na podstawie obecnych dowodów, nie można wydać ostatecznej rekomendacji dotyczącej stosowania SSRI w AR-GTPCHD, PTPSD, DHPRD i SRD. Członkowie grupy roboczej rozważają stosowanie SSRI w indywidualnych przypadkach jako leczenie trzeciej linii, z zachowaniem ostrożności co do możliwych działań niepożądanych, jeśli wszystkie opcje leczenia pierwszego i drugiego rzutu w odpowiednim czasie okazały się niewystarczające do kontroli objawów. W przypadku PCDD ze względu na brak dowodów, nie można wydać rekomendacji.</p> <p>Rekomendacja na podstawie doświadczenia praktycznego: <u>Zdaniem członków grupy opracowującej wytycznej, połączenie 5-HTP i SSRI szczególnie w bardzo dużych dawkach, może wywołać zespół serotoninowy.</u> Suplementacja melatoniny w zaburzeniach snu wydaje się być uzasadniona, ponieważ melatonina powstaje w wyniku reakcji biochemicznych z serotoniny i dlatego poziom melatoniny może być obniżony u chorych z deficytami BH4. Poza 2 pacjentami z SRD, u których odnotowano m.in. zmniejszenie dystonii nocnej i poprawę w zakresie przejściowości faz snu, istnieją bardzo ograniczone dowody na stosowanie melatoniny w BH4D. W 2 badaniach o niskim lub bardzo niskim poziomie dowodów, nie odnotowano zgłoszeń działań niepożądanych.</p> <p>Warunkowa rekomendacja: Istnieje patofizjologiczne uzasadnienie dla rozważenia próby zastosowania melatoniny u wszystkich pacjentów z BH4D mających problemy z indukcją snu przed zastosowaniem innych leków indukujących sen. <u>Przed tym należy przeprowadzić optymalizację suplementacji 5-HTP (z wyjątkiem AD-GTPCH i PCDD).</u></p> <p>Rekomendacja na podstawie doświadczenia praktycznego: Leczenie BH4 benzodiazepinami jest rzadkie, próbę leczenia można wdrożyć w przypadku np. utrzymujących się kryzysów okulogicznych lub dystonicznych, zawsze w oparciu o indywidualną ocenę kliniczną.</p> <p>Warunkowa rekomendacja: Wstrzyknięcia toksyny botulinowej powinny być rozważane jako opcja w przypadku utrzymującej się ogniskowej dystonii w AD-GTPCHD, jeśli wszystkie opcje leczenia pierwszego i drugiego rzutu w odpowiednim czasie, okazały się niewystarczające do opanowania tych objawów. Dla AR-GTPCHD, DHPRD, PTPSD, SRD i PCDD ze względu na brak dowodów nie można wydać rekomendacji.</p> <p>Rekomendacja na podstawie doświadczenia praktycznego: Rozważyć analizę CSF w zakresie HVA, 5-HIAA, i 5-MTHF w celu miareczkowania dawki leku lub wyjaśnienia niewytłumaczalnych nieprawidłowości klinicznych we wszystkich BH4D poza PCDD. W celu wykonania nakłucia lędźwiowego standardowe leczenie doustne powinno być przerwane tak szybko jak to możliwe.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rekomendacja na podstawie doświadczenia praktycznego: Napady padaczkowe nie są kardynalnym objawem klinicznym BH4D i powinny być odróżniane za pomocą wiarygodnych metod diagnostycznych od kryzysu okulogicznego lub szarpnięć dystonicznych.</p>  <p>Rysunek 1. Schemat diagnostyki i leczenia pacjentów ze stwierdzonymi deficytami BH4 (Opladen 2012)</p>
Wegberg 2017 (European guidelines)	<p>W dokumencie nie przedstawiono zaleceń dotyczących postępowania w deficytach BH4. Poniżej przedstawiono informacje podane w tekście publikacji, dla których nie zawarto informacji o sile dowodów oraz poziomie zgodności ekspertów dla poniższych twierdzeń.</p> <ul style="list-style-type: none"> • BH4 powinien być przepisywany tylko w przypadku udowodnionej reaktywności na BH4, która została stwierdzona w odpowiednim badaniu. • Należy przerwać leczenie BH4, jeśli poziom Phe we krwi stale przekracza górny zakres docelowy i nie ma poprawy związanej ze zwiększeniem dawki BH4. • W przypadku pogorszenia stanu odżywienia, np. otyłości lub rozwoju niedoborów żywieniowych, należy rozważyć przerwanie leczenia BH4.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Dawka początkowa w próbie leczenia wynosi 10-20 mg na kg masy ciała i może być dostosowywana w trakcie badania. Proces ten może wymagać kilku tygodni do miesięcy. Brakuje badań które dotyczyły długoterminowego leczenia dawką BH4, naturalnej tolerancji białka oraz suplementacji L-aminokwasami pozbawionymi Phe. • Podczas dostosowywania diety z BH4, zalecają zwiększenie białka naturalnego w pierwszej kolejności, a następnie suplementację wolnymi od Phe L-aminokwasami. Dodatkowym krokiem powinno być zmniejszenie dawki BH4. Ważne jest, aby utrzymać stężenia Phe we krwi w zakresie docelowym przy zastosowaniu leczenia BH4 i rozluźnienia diety.

BH4 - Tetrahydrobiopterina (Tetrahydrobiopterin),

PKU - Klasyczna fenylketonuria (fenylketonuria),

PAH - Hydroksylaza fenylalaninowa, **Phe**-fenylalanina (Phenylalanine),

BH4DS (BH4 deficiencies) deficyt tetrahydrobiopteryny,

HPA - (hyperphenylalaninemia) hiperfenylalaninemia łagodna,

AR-GTPCHD- (Autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency) autosomalny, recesywny niedobór cyklohydrolazy trójfosforanowej guanozyny,

PTPSD- (6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency) Niedobór syntazy 6-piruwoilo-tetrahydropteryny,

DHPRD- (Dihydropteridine reductase deficiency) Niedobór reduktazy dihydropteryny,

PCDD- (Pterin-4-alpha-carbinolamine dehydratase deficiency) Niedobór dehydratazy pteryn-4-alfa-karbinoloaminy,

DBS- (Dried blood spot) testowanie suchej plamki krwi,

AD-GTPCHD- (autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency) autosomalny, dominujący niedobór cyklohydrolazy trójfosforanowej guanozyny,

SRD (sepiapterin reductase deficiency) niedobór reduktazy sepiapteryny,

5-MTHF- (5- metyltetrahydrofolate)- Kwas lewomefoliowy,

CSF- (Cerebrospinal fluid) płyn mózgowo-rdzeniowy,

Tyr- tyrozyna aminokwas,

Inhibitory COMT- inhibitory katecholo-O-metylotransferazy,

Inhibitory MAO- inhibitory monoaminooksydazy,

HVA Kwas homowanilinowy (Homovanillic acid)**5-HIAA** (5-hydroxyindoleacetic acid) Kwas 5-hydroksyindoloocetowy,

SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors)- Selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny,

DC inhibitor- inhibitor obwodowej dekarboksylazy lewodopy,

L-dopa- lewodopa, organiczny związek chemiczny, naturalny aminokwas,

Wytyczne kliniczne odnoszą się do stosowania 5-HTP we wnioskowanym wskazaniu – deficytu tetrahydrobiopteryny.

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić inne postaci hiperfenylalaninemii (HPA) takie jak HPA spowodowane niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4), łagodniejsze formy PKU oraz tyrozynemię. Noworodki z podwyższonym poziomem Phe mogą mieć niedobór BH4 lub PKU.

Źródło: https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/FenylketonuriaKlasyczna_PL_pl_PRO_ORPHA79254.pdf

Diagnostyka nietypowych postaci fenylketonurii oparta jest o test obciążenia tetrahydrobiopteryną (BH4), ocenę profilu biopteryn wydalanych w moczu oraz o oznaczenie reduktazy dwuhydropteryny.

Źródło: <https://przesiew.imid.med.pl/fenylketonuria.html>

Większość niedoborów tetrahydrobiopteryny charakteryzuje się hiperfenylalaninemią (HPA), w związku z czym pierwszą metodą leczenia jest zwykle stosowanie diety niskofenylalaninowej. W zależności od podtypu deficytu BH4 zaleca się stosowanie różnych skojarzeń terapii, dawkowanie dostosowywane jest do wieku pacjenta. 5-HTP zalecane jest w wytycznych w przypadku potwierdzenia GTPCHD, PTPSD lub DHPRD (najczęściej występujące podtypy BH4Ds). Nie jest zalecane jedynie w populacji z PCDD. Dawkowanie, zgodnie z publikacją Opladen 2012, wynosić powinno: 1-2 mg/kg m.c./dobę u noworodków, 3-5 mg/kg m.c./dobę u niemowlaków oraz 6-9 mg/kg m.c./dobę u dzieci.

Oceniany lek zawiera substancję czynną 5-hydroksytryptofan, będąca prekursorem serotoniny, stanowi ona więc terapię zastępczą dla chorych z niedoborem tego neuroprzekaźnika. W terapii stosuje się również prekursorów innych neuroprzekaźników, w tym lewodopa, uzupełniając suplementacją sapropteryny i, jeśli jest taka potrzeba, dietą ubogą w fenylalaninę. Sapropterina (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. neurotransmiterów.

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tript-OH kapsułki 100 mg oraz Trip-OH, kapsułki 50 mg, we wskazaniu: deficyt tetrahydrobiopteryny, 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 – <https://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 08.08.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Trip-OH, oxitryptan, 5-hydroxytryptophan, 5-HTP.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu.

8. 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 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w przebiegu deficytów tetrahydrobiopteryny, leczenie opiera się na stosowaniu sapropteryny (produkt leczniczy Kuvan, BH₄) w skojarzeniu z prekursorami dopaminy (L-dopą lub karbidopą) i serotoniny (**5-hydrokсыtryptofan, 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 Tript-OH w 2013 r. był przedmiotem oceny Agencji w ramach zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, w ramach importu docelowego, we wskazaniu: „Fenyloketonuria – defekt syntezy biopteryn”. Zarówno w Rekomendacji Prezesa nr 72/2013, jak i Stanowisku Rady Przejrzystości nr 95/2013 wskazano, że w przebiegu deficytów BH₄ nie istnieją alternatywne technologie możliwe do zastosowania zamiast oksytryptanu. Wskazywano również – podobnie jak w opisanych powyżej wytycznych klinicznych – że 5-HTP stosuje się w skojarzeniu z lewodopą, karbidopą, sapropteryną, a także dietą 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.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, w analizowanych wskazaniach nie są refundowane żadne produkty lecznicze zawierające BH₄ lub 5-HTP, natomiast produkty lecznicze zawierające lewodopą refundowane są we wskazaniach: choroba i zespół Parkinsona; dystonia wrażliwa na lewodopą inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.

Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, że 5-HTP stosowany jest jako podstawa kompleksowej terapii pacjentów z deficytami BH₄ i nie istnieją inne technologie medyczne, które mogłyby zastąpić oksytryptan 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 śspz przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dn. 12.07.2022 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 ograniczono 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 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z rozpoznaniem deficytu tetrahydrobiopteryny	populacja inna niż w kryteriach włączenia badań
Interwencja	produkt leczniczy Tript-OH (oksytryptan, 5-hydroksytryptofan, 5-HTP)	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, Han 2015, Shintaku 2013, Opladen 2012, Ye 2012 oraz Niu 2011. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Manzoni 2020 <u>Źródło finansowania:</u> <i>grant National Institutes of Health</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie retrospektywne (analiza kart historii choroby); - wieloośrodkowe (trzy ośrodki leczenia chorób metabolicznych: w Mediolanie, w Padwie, w Salt Lake City) <p>Cel badania: Zebranie danych dotyczących wzrostu i parametrów klinicznych, biochemicznych i genetycznych wyników badań, od pacjentów z niedoborem PTPS, w celu oceny wyników biochemicznych i klinicznych.</p> <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 (inh bitory MAO B, agoniści dopaminy, obwodowe inhibitory COMT): n=8 <p>Powyższe interwencje stosowane były w skojarzeniu ze sobą</p> <p>Dawkowanie zależne od wieku i ciężkości przebiegu choroby</p> <p>Okres zbieranych danych: do 04.2019</p>	<p>pacjenci z deficytem PTPS (n=19; K/M: 11/8) Wiek: śr.= 15,9 ± 10,8 lat (zakres: 11 mies. – 42 lata)</p> <p>Wszyscy pacjenci zostali zidentyfikowani na podstawie skriningu noworodków (poziom Phe), wystąpienia objawów choroby 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 neuroprzebieżników 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 fenylalaniny 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) ▪ badanie poziomu prolaktyn w serum oraz badanie poziomu aktywności enzymu PTPS w fibroblastach – wykonane u niektórych pacjentów w celu pogłębionej diagnostyki różnicowej 	<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>Cel badania: Przegląd danych klinicznych, biochemicznych i molekularnych, przegląd wcześniej opublikowanych kohort pacjentów z niedoborem syntazy 6-piruwolotetrahydropteryny</p>	<p>pacjenci z deficytem PTPS (n=28, K/M: 13/15) 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>Brak zdefiniowanych punktów końcowych</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Dodatkowo wykonano przegląd wcześniejszych badań dotyczących ocenianej populacji</p> <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>Czas obserwacji: brak informacji</p>	<p>wiek w czasie ostatniej wizyty (follow-up): 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 ▪ śr.= 1128 mmol/L (Me= 1037, zakres 360-2373) – pozostali pacjenci 	
<p>Han 2015 <u>Źródło finansowania:</u> <i>brak informacji</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - retrospektywne (analiza kart historii choroby); - jednoośrodkowe (szpital w Jinan, Chiny) <p>Cel badania: podsumowanie danych klinicznych i biochemicznych, analizy mutacji, leczenia, wyników i danych kontrolnych pacjentów z niedoborem BH4 w latach 2004-2012 w prowincji Shandong w Chinach</p> <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BH4 (dawka: 2-10 mg/kg dziennie) ▪ L-dopa (dawka: 5-10 mg/kg dziennie) ▪ 5-HTP (dawka: 3-5 mg/kg dziennie) <p>Okres obserwacji: 2004-2012</p>	<p>Pacjenci z deficytem PTPS (n=40)</p> <p>Diagnoza poprzez testy obciążenia BH4 przeprowadzono u pacjentów z podejrzeniem nieprawidłowego profilu pteryn w moczu</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> <i>brak informacji</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - obserwacyjne; - wieloośrodkowe (10 ośrodków w Japonii) <p>Cel badania: badanie w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu w Japonii produktu leczniczego Biopten (nazwa handlowa w Europie: Kuvan, substancja czynna: sapropteryna BH4), prowadzone w okresie kwiecień 1992 – grudzień 2008</p> <ul style="list-style-type: none"> - dodatkowo analizowano karty historii choroby z okresu 1982-1991 <p>Leczenie:</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 przygotowywali 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
	<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>Wszyscy pacjenci stosowali terapię skojarzoną BH4 + l-dopa + 5-HTP, dodatkowo 12 stosowało dietę ubogą w feniloalaniny</p> <p>Leczenie rozpoczęte przed ukończeniem 4 r.ż., w okresie 1982-2008</p>		
<p>Opladen 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Swiss National Science Foundation, BIOPKU Switzerland, "Forschungsförderung" of the German Metabolic Society (APS)</p>	<p>- badanie przekrojowe (dane pacjentów pochodzące z bazy BLODEF z lat 1995 – 2011)</p> <p>- międzynarodowe (m.in. Turcja, USA, Niemcy, Francja, Chiny)</p> <p>Cel badania Podsumowanie wyników klinicznych i biochemicznych, aktualnych strategii leczenia oraz obserwacji pacjentów z niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4).</p> <p><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 ubogofeniloalaninowa (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) 	<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
	<ul style="list-style-type: none"> - 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>Okres obserwacji: 1995 - 04.2011</p>		
<p style="text-align: center;">Ye 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Merck Serono Co., Ltd, Beijing, China, Merck KGaA, Darmstadt, Germany, Merck Serono S.A. – Geneva, Switzerland</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - retrospektywne - wielośrodkowe (Chiny) - dane zaciągane z lat 1985-2010 <p>Cel badania opisanie demografii, rozmieszczenia geograficznego, diagnozy, leczenia i klinicznych wyników leczenia, w tym rozwoju intelektualnego, u pacjentów z niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH₄) w Chinach kontynentalnych.</p> <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 	<p>W miarę dostępności zaciągano następujące dane laboratoryjne: stan przesiewowy noworodków, profil pteryny w moczu, aktywność DHPR w wysuszonych płamkach krwi, stężenie Phe we krwi po teście obciążenia BH₄ (20 mg/kg; wykonywane u pacjentów ze stężeniem Phe we krwi >600 μmol/ L na początku badania) oraz stężenie Phe we krwi po łącznym teście obciążenia Phe i BH₄ (Phe 100 mg/kg przed testem obciążenia BH₄ u pacjentów ze stężeniem Phe we krwi <600 μmol/l na początku badania).</p> <p>Wartość wyjściową zdefiniowano jako maksymalne stężenie Phe we krwi przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>W miarę dostępności zaciągano również wyniki analiz mutacji genów, które posłużyły do potwierdzenia niedoboru BH₄ u pacjentów z</p>	<ul style="list-style-type: none"> - stężenie fenyloalaniny we krwi - ocena rozwoju neurologicznego (WISC – Wechsler Intelligence Scale for Children) i fizycznego (DQ – infant Gesell developmental quotient) - profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- BH₄: minimalna [średnia (SD)] i maksymalna [średnia (SD)] dawka: 1,1 (0,8) i 3,1 (6,4) mg/kg/dzień</p> <p>- L-dopa/karbidopa minimalna [średnia (SD)] i maksymalna [średnia (SD)] dawka: 2,1 (4,0) i 8,9 (8,2) mg/kg/dzień</p> <p>- 5-HTP: minimalna [średnia (SD)] i maksymalna [średnia (SD)] dawka: 1,8 (3,2) i 5,6 (4,9) mg/kg/dzień</p> <p>Okres obserwacji: 1985-2010</p>	<p>nieprawidłowym profilem pteryn w moczu lub nieprawidłową aktywnością DHPR.</p> <p>Zebrano informacje dotyczące oznak i objawów niedoboru BH₄, a u niektórych pacjentów wykonano rezonans magnetyczny (MRI).- wykluczano pacjentów, u których nie wyrażono zgody na wykorzystanie danych</p> <p>- liczba pacjentów: N=256</p>	
<p>Niu 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>brak informacji</i></p>	<p>- badanie retrospektywne (okres zbierania danych: 1988-2000)</p> <p>- jednośrodkowe (Tajwan)</p> <p>Cel badania: dokonał krótkiego przeglądu zaburzeń BH₄, a następnie opisał leczenie naszych pacjentów z niedoborem PTPS</p> <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) <p>Okres obserwacji: brak informacji</p>	<p>- pacjenci z deficytem PTPS, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniej rozpoczęto leczenie (n=12) ▪ późno rozpoczęto leczenie (n=10, z czego 8 miało ciężką postać PTPS, a 2 umiarkowaną) <p>- wiek (zakres) rozpoczęcia wczesnego leczenia: 1 – 34 dni</p> <p>- wiek (zakres) rozpoczęcia późnego leczenia: 8 m-cy – 20 lat</p> <p>- u pacjentów, u których późno rozpoczęto leczenie występowały zaburzenia neurologiczne, m.in. hipotonia tułowia i spastyczność kończyn, napady padaczkowe, opóźnienie rozwojowe</p> <p>- wśród pacjentów, u których wcześniej rozpoczęto leczenie, tylko u jednego zaobserwowano obwodową hipotonię, reszta pozostała bezobjawowa</p>	<p>- inteligencja ogólna (FIQ, ang. full-scale intelligence quotient)</p> <p>- inteligencja werbalna (VIQ, ang. verbal intelligence quotient)</p> <p>- inteligencja niewerbalna (PIQ, ang. performance intelligence quotient)</p>

9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania baz medycznych nie odnaleziono badań klinicznych skupiających się na leczeniu deficytów BH₄ za pomocą oksytryptanu (5-HTP) w monoterapii. Wszystkie odnalezione badania przedstawiają skuteczność kliniczną stosowania oksytryptanu stosowanego w skojarzeniu z BH₄, l-dopa i/lub dietą ubogą w fenyloalaninę. W opisie poniższych badań skupiano się na wynikach związanych z opóźnieniem rozwoju – intelektualnym i fizycznym.

Manzoni 2020

W badaniu, oprócz przedstawionych poniżej wyników dotyczących skuteczności leczenia, zaprezentowano dane demograficzne, wyniki badań genetycznych oraz parametry biochemiczne pacjentów. Wyniki te przedstawione zostały w tekście publikacji.

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. 16 z badanych 19 pacjentów stosowało 5-HTP. 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 większość pacjentów zmagano 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 okulistyczny i nadmierne ślinienie się.

PT	AGE (y)	Weight (kg)	L-DOPA mg/kg per ay	CARBIDOPA mg/kg per day	5-OH Trp mg/kg per day	Sapropterin dihydrochloride mg/kg per day	Others
1	42.34	75.3	3.3	0.33	2.7	4.7	Folinic acid (4 mg/d)
2	33.20	68.3	11.7	2.49	7.7	5.9	Trihexyphenidyl (2 mg/d)
3	31.42	85	5.3	1.33	3.5	4.7	Folinic acid (8.5 mg/d)
4	22.28	46	0	0	0	5.9 (up to 2014)	Folinic acid (5 mg/d), Valproic acid, Lamotrigine
5	21.44	87.1	8.6	1.65	4.6	1.2	Folinic acid (4 mg/d),
6	20.14	53	6.6	1.65	8.4	3.8	Pramipexole (0.885 mg/d), Entacapone (400 mg/d). Folinic acid (10 mg/d). Growth Hormone
7	14.53	51.5	3.5	0.35	3.5	3.5	
8	12.26	29.7	3.5	0.35	3.5	3.5	
9	12.11	50	4.5	1.13	0	18	Pramipexole (0.9 mg/d) Levetiracetam (1500 mg/d)
10	11.99	45.7	8.2	0.82	3.3	5.5	Folinic acid (4mg/d)
11	10.30	77	1.4	0.34	0.32	13	Folinic acid (8.5mg/d) Benzerazide
12	9.48	19.8	5	0.5	3	5	
13	9.45	20.2	10.5	5.25	4.4	20	Selegiline (15mg/d) Ropinorole (0.235 mg/d)
14	8.75	18.8	5.5	2.75	4	21	Pramipexole (0.25 mg/d)
15	7.20	21.3	8.5	5	6.3	39	Pramipexole (135µg/d) Folic Acid (10 mg/d)
16	7.06	16.2	4.3	1.1	3.3	20	Selegiline (5 mg/d)
17	6.53	21.1	0	0	0	2.4	
18	5.23	14.4	7.5	2.86	6.1	27.8	Folinic acid (15 mg/d)
19	0.95	7.3	5.1	5.1	2.9	41	
		MEAN	5.84	1.96	4.2	14.8	mg/kg per day
		SD	2.72	1.78	2.09	12.6	
		Range	1.4–12.7	0.3–5.25	0.3–8.4	1.2–41	

Rysunek 2. Stosowane terapie u pacjentów w badaniu Manzoni 2020

PT	AGE (y)	SEX	DEVELOPMENT	Brain MRI	EEG	CURRENT STATUS
1	42.3	M	NA	Mild periventricular enhancement (29 y)	diffuse bilateral theta waves (20 y)	Partially Independent. Dysarthria, abnormal gait, occasional cervical dystonia. Anxiety, fatigue, sleep disorder.
2	33.2	F	Mild speech delays, behavior issues up to age 6	Normal (12 y)	Normal	Independent, employed, married with 3 sons. Episodes of tiredness
3	31.5	M	Borderline IQ, ADHD, poor memory	Generous lateral ventricles with periventricular enhancement (16 y)	Normal	Mild ID, partially independent, works and lives with parents. OCD. Dystonic episodes, perioral tremor, hypersalivation, sleep problems.
4	22.3	F	NA	Normal (8y)	Short patterns of large delta waves with sharp spikes on anterior regions (21 y)	Partially Independent, normal IQ. Focal seizures with medication discontinuation. Eating disorder.
5	21.4	M	Mild global delays (2.4 y)	Peritrigonal hyperintensity (3.5y); normal (18y).	Sharp waves in fronto-central temporal regions (4 y)	Independent, normal IQ. Arms postural tremor. Works, Mild fatigue/ headache at night.
6	20.1	F	Mild speech delay, stuttering, earning and processing disorders	NA	NA	Independent. Attends college. Issues with attention, working memory, fine motor dexterity, reading and comprehension
7	14.5	F	Normal DQ, low range (13 m)	NA	Normal (7 y)	Appropriate development, doing well in school, dance
8	12.3	F	Mild hypotonia (7m)	NA	NA	Appropriate development, normal IQ. Introverted, poor eater, sleep problems, easy fatigability
9	12.11	F	Mild hypotonia, global delays. Tremors, dystonia, oculogyric crisis. Poor sleep	Normal	Normal	Severe intellectual disability, dystonia, hypersalivation, sleep problems, scoliosis. Epilepsy (2 episodes) treated with Levetiracetam.
10	11.9	F	Global delays	NA	Normal	Normal development, doing well at school, playing basketball
11	10.3	M	Normal	NA	NA	Borderline IQ, clumsiness. ADHD. Sleep problems, binge eating episodes.
12	9.4	F	Mild hypotonia early in life	Normal (1 m)	Normal	Attends normal school. Emotional dysregulation with fluctuation of speech, sleep, appetite and energy levels with drug therapy
13	9.4	M	Mild global delays more marked in speech	Normal with normal spectroscopy (4 y)	NA	Requires help in normal school. 2 years behind. Issues with speech, patience, focus and memory
14	8.8	F	Mild global delays	NA	NA	Normal school with support for speech. Motor tics. Insomnia
15	7.2	F	Mild global delays	Normal (1 m)	Normal	One year behind in normal school, requires speech and motor therapies. Easy fatigability, dyskinesia, incoordination when tired
16	7	M	Moderate global delays	Macrocephaly, mile Chiari I malformation, hypoplastic vermis	Normal	Severe global developmental delays, not toilet trained, abnormal gait, sleep problems. Variable compliance with medications

Abbreviations. IEP: Individualized Educational Program. OT: Occupational Therapy. PT: Physical Therapy. ST: Speech Therapy. ADHD: Attention Deficit hyperactivity Disorder. OCD: obsessive-compulsive disorder. ID: intellectual disability.

Rysunek 3. Skuteczność leczenia pacjentów w badaniu Manzoni 2020

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 niepełnosprawnością intelektualną, przy czym tylko u jednego z nich wykonano test na poziom inteligencji (IQ=50). Lepsze wyniki obserwowano wśród pacjentów, których leczenie rozpoczynano wcześniej (tj. przed 2-gim miesiącem życia) (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 niepełnosprawność intelektualną (IQ kolejno 59 i 62). Stężenia fenyloalaniny w momencie ostatniej obserwacji wahały się od 26 do 1677 mmol/l (średnia 156, mediana 62). Stężenia prolaktyny w osoczu podczas ostatniej obserwacji wahały się od 25 do 10 788 (średnia 1461, mediana 476) W trakcie obserwacji, w 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%).

5-HTP podawano 19 z 27 pacjentów – nie przedstawiono oddzielnych wyników dla tej podgrupy chorych.

W badaniu wykonano również przegląd badań kohortowych skupiających się na leczeniu przypadłości związanych z deficytami BH₄. Wyniki związane z rozwojem chorych wskazują na gorszą skuteczność omawianego leczenia w przypadku rozpoczęcia leczenia po drugim miesiącu życia pacjenta.

Han 2015

Większość pacjentów (n=34; 85%) leczona była terapią skojarzoną 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. Pozostałych 8 pacjentów dla których dostępne były nagrania z badań DQ/IQ, pomimo wczesnej diagnozy i rozpoczęcia leczenia, wykazywało symptomy neurologiczne (opóźnienie rozwojowe, zaburzenia napięcia mięśniowego, ataksja etc.) oraz niskie wartości DQ/IQ.

Opladen 2012

Opladen 2012 to retrospektywne badanie opisujące wyniki leczenia chorych ze stwierdzonym deficytem tetrahydrobiopteriny (BH₄), na podstawie danych zaciągniętych z bazy BIODDEF (International Database of Tetrahydrobiopterin Deficiencies). Przeanalizowano dane kliniczne (objawowe), biochemiczne (wartości wejściowe i *follow-up* poszczególnych wskaźników choroby) oraz dane na temat sposobu leczenia, należące do 626 pacjentów. Wyróżniono następujące podtypy deficytu tetrahydrobiopteriny: 6-pyruwol-tetrahydropterin synthase (PTPS) (n=355), dihydropteridine reductase (DHPR) (n=217), autosomal recessive GTP cyclohydrolase I (GTPCH) (n=31), pterin-4a-carbinoalamine dehydratase (PCD) (n=23). 52,9% pacjentów było rasy kaukaskiej, 37,2% pochodzenia tureckiego, 12% arabskiego, 15% azjatyckiej.

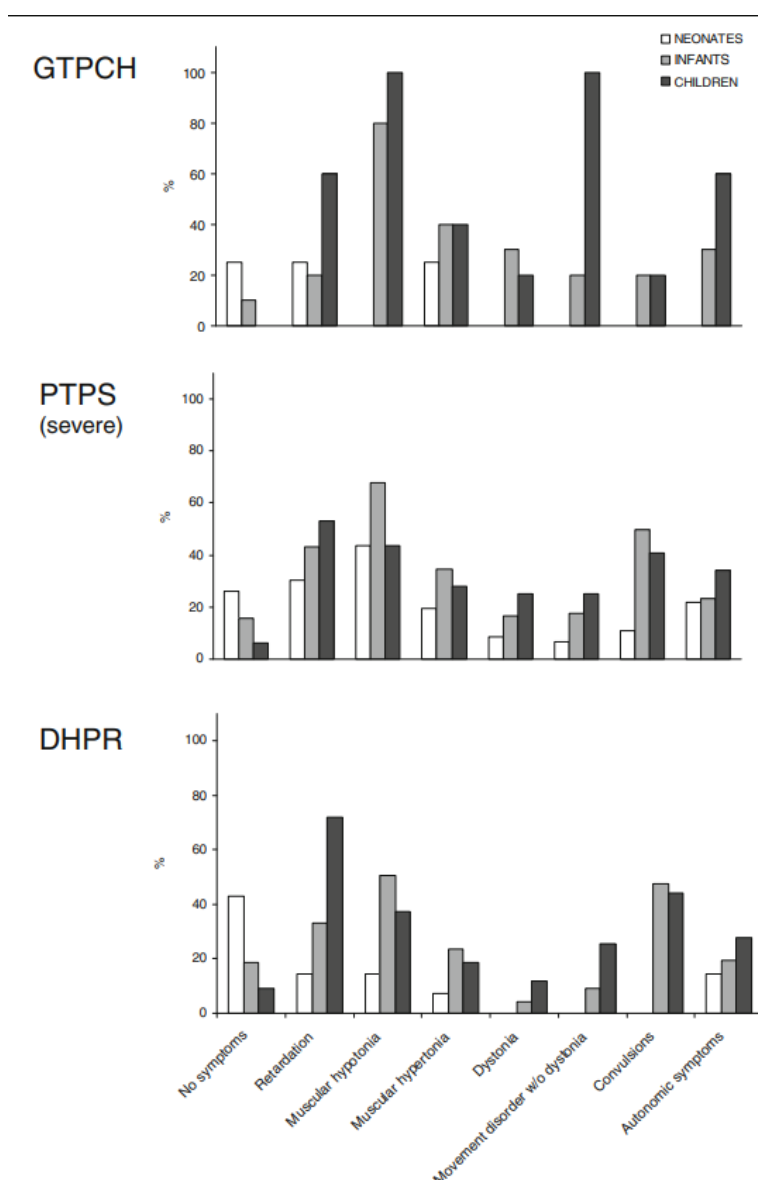
	GTPCH deficiency	PTPS deficiency		DHPR deficiency	PCD deficiency	Controls (1 m–4y)
		severe	mild			
CSF [nmol/l]	(n=14)	(n=69)	(n=14)	(n=63)	(n=5)	
Homovanillic acid (HVA)	117 (8–354)	183 (0–692)	331 (6–762)	132 (12–464)	476 (393–590)	211–932
5-Hydroxindolacetic acid (5HIAA)	133 (50–392)	67 (0–345)	167 (8–414)	30 (1–243)	220 (154–315)	105–366
Ratio HVA/5HIAA	0.9	2.7	2.0	4.5	2.2	1.5–3.5
Total Biopterin	4 (0.7–9)	10 (0–81)	22 (0–68)	68 (5–150)	35 (28–45)	10–50
Total Neopterin	1.4 (0–3)	186 (11–502)	104 (25–336)	29 (7–177)	42 (28–55)	9–40
% Biopterin	57 (26–91)	6 (0–76)	21 (0–61)	84 (45–85)	48 (34–62)	32–87
5-Methyltetrahydrofolate (5MTHF)	69 (24–108)	78 (25–203)	66 (6–107)	34 (5–177)	n.d.	63–182
Urine [mmol/mol creat.]	(n=19)	(n=143)	(n=32)	(n=119)	(n=12)	
Total Biopterin	0.3 (0–1.6)	0.2 (0–7.8)	0.3 (0–1.6)	14.5 (0–726)	1.1 (0.1–2.4)	0.5–3
Total Neopterin	0.6 (0–7.7)	21 (1.6–134)	17.1 (1.9–78)	18.5 (0.14–1250)	12 (0.47–38)	1.1–4
% Biopterin	34 (0–63)	1.9 (0–78)	3.2 (0–20)	59 (0–92)	12.4 (0.1–35)	44–77
Primapterin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.7 (0.1–1.9)	Traces
Plasma [μ mol/l]	(n=23)	(n=207)	(n=53)	(n=164)	(n=16)	
Phenylalanine	533 (55–2930)	829 (121–2251)	1111 (41–3805)	717 (22–3207)	533 (183–1850)	38–91

n.d. = not detectable; % Biopterin = $100 * \text{Biopterin} / (\text{Neopterin} + \text{Biopterin})$

Rysunek 4. Dane biochemiczne (średnia i zakres) dotyczące biogenicznych amin i pteryn w płynie mózgowo-rdzeniowym, pteryn w moczu oraz feniloalaniny w osoczu u pacjentów ze stwierdzonym GTPCH, PTPS, DHPR, PCD przed rozpoczęciem leczenia

Powyżej przedstawiono jedynie dostępne wyniki pacjentów – zebrano dane pochodzące od 1957 do 2011 roku. Autorzy badania szacują, że nie są dostępne wyniki badań części pacjentów, jako że diagnostyka pod względem wystąpienia deficytu BH4 powstała w latach 80-tych ubiegłego wieku.

Opis objawów choroby przed rozpoczęciem leczenia był dostępny dla 448 pacjentów.



Rysunek 5. Objawy występujące w poszczególnych podtypach deficytu BH4 u odpowiednio noworodków, niemowląt i dzieci.

Autorzy badania zwracają uwagę na bardzo często występującą (~100%) hipotonię mięśniową i zaburzenia ruchowe u niemowląt i dzieci z autosomalnym recesywnym niedoborem GTPCH. Często obserwuje się opóźnienie rozwoju. Mniej częste objawy to hipertonia mięśniowa, objawy autonomiczne (35–40%) i drgawki (20%). Tylko 25% noworodków jest bezobjawowych.

Niedobór PTPS dzieli się na ciężkie i łagodne fenotypy. Ponad 75% noworodków z łagodnym fenotypem (tj. początkowo prawidłowe neuroprzekaźniki w płynie mózgowo-rdzeniowym, leczone monoterapią BH4) jest bezobjawowych przez całe życie. Tylko 15% dzieci z łagodnym niedoborem PTPS wykazuje umiarkowane opóźnienie rozwoju, dystonię, zaburzenia ruchowe lub objawy autonomiczne pomimo wczesnego leczenia. Natomiast bez żadnego leczenia tylko 26% noworodków z ciężkim fenotypem jest bezobjawowych, a odsetek zmniejsza się wraz z wiekiem rozpoznania. Opóźnienie, hipotonia i drgawki są głównymi objawami u pacjentów z ciężkim fenotypem, a objawy te nasilają się wraz z wiekiem. Zaburzenia ruchowe i dystonię zgłaszano u około 25% dzieci z ciężkim fenotypem.

W momencie rozpoznania i przed leczeniem, około 40% noworodków, 19% niemowląt i 9% dzieci z niedoborami DHPR jest całkowicie bezobjawowych lub ma bardzo łagodny fenotyp. Hipotonia i objawy autonomiczne występowały często u noworodków. Opóźnienie, hipotonia mięśniowa i drgawki są rozpoznawane u niemowląt i dzieci. Zaburzenia ruchowe i dystonia są początkowo obserwowane u mniej niż 10% pacjentów, ale nasilają się w późniejszym wieku.

Zaburzenia ruchowe i dystonię oceniano oddzielnie u wszystkich pacjentów z niedoborem BH4 – stwierdzono je u 95 (23,1%) pacjentów. Dystonia była najczęściej obserwowanym zaburzeniem ruchu (u 48% pacjentów), następnie ataksja (18%) i inne objawy pozapiramidowe (12%). Mniejszy odsetek pacjentów doświadcza różnych ruchów mimowolnych (do 6,3%). Często obserwowano występowanie różnych objawów jednocześnie.

Pacjenci ze stwierdzonym GTPCH leczeni byli głównie za pomocą suplementacji lewodopa/karbidopa (90% niemowląt, 71% dzieci), suplementację skojarzoną, uwzględniającą BH4 oraz 5-hydroktryptofan (oksytryptan) zastosowano natomiast u 79% niemowląt oraz 63% dzieci. Jedynie 5% pacjentów stosowało dietę z niską zawartością fenylalaniny.

U 75% pacjentów ze stwierdzonym PTPS stosowano suplementację za pomocą lewodopa/karbidopa w skojarzeniu z 5-hydroktryptofanem. 90% z nich rozpoczęło przyjmowanie BH4 w okresie tuż poporodowym. 10% dodatkowo przyjmowało kwas foliowy, 15% dietę z niską zawartością fenylalaniny.

Pacjenci ze stwierdzonym DHPR w okresie poporodowym stosowali dietę *low-Phe* (60%), połowa z nich stosowała prekursor neuroprzekaźników (w tym 5-HTP). W późniejszych okresach życia ponad 80% pacjentów stosowało lewodopa/karbidopa w skojarzeniu 5-HTP), 55% kwas foliowy, 25% BH4. Wszyscy pacjenci z deficytem PCD (przejściowa, łagodna) otrzymywali jedynie suplementację BH4.

		Tetrahydrobiopterin (BH ₄)			L-Dopa / Carbidopa			5-Hydroxytryptophan			Folinic acid			PKU diet		
		Neonates	Infants	Children	Neonates	Infants	Children	Neonates	Infants	Children	Neonates	Infants	Children	Neonates	Infants	Children
GTPCH	Treated patients [%]	0	79	63	0	90	71	0	79	63	0	0	0	0	5	4
	Reported dose [mg/kg/d] Mean (range)	-	7.2 (1.5–20)	4.6 (1–20)	-	7.2 (2–13)	7.5 (0.6–15)	-	3.7 (0.4–7.5)	4.8 (2.3–12)	-	-	-	-	-	-
	Recommend dose [mg/kg/d]	5–10	5–10	5–10	1–3	4–7	8–15	1–2	3–5	6–9	-	-	-	no	no	no
PTPS	Treated patients [%]	91	85	89	50	77	83	47	73	77	9	3	10	15	7	2
	Reported dose [mg/kg/d] Mean (range)	5.6 (1.8–15)	5.3 (0.5–16)	5.5 (0.4–20)	5.9 (1–12)	7.2 (0.1–44)	8.6 (0.3–49)	4.5 (0.6–10)	5.4 (0.5–42)	6.1 (0.5–37)	7.8 (5–12.5)	8.9 (1.3–15)	12.7 (10–90)	-	-	-
	Recommend dose [mg/kg/d]	5–10	5–10	5–10	1–3	4–7	8–15	1–2	3–5	6–9	-	-	-	no	no	no
DHPR	Treated patients [%]	37.5	14	20.5	50	87	88	50	82.5	90	25	55	62	3	2	0
	Reported dose [mg/kg/d] Mean (range)	8 (6–10)	10 (0.9–29)	6 (1–25)	7 (3.3–15)	7 (1–24)	8 (2–16.5)	4 (2.5–5)	6 (0.6–18)	7 (0.6–20)	6 (5–7.5)*	12 (3.2–25)*	17 (0.8–75)*	-	-	-
	Recommend dose [mg/kg/d]	-	-	-	1–3	4–7	8–15	1–2	3–5	6–9	10-20*	15–20*	10-20*	yes	yes	yes

*mg/d. Shown are the percentage of patients treated with the respective drug, the dosages stated in the BIODEF database and the treatment recommendations of the respective drug according to (Blau and Burgard 2006). Neonates <1 months; Infants ≤1 year; Children >2 years

Rysunek 6. Schemat i częstość leczenia za pomocą BH₄, lewodopa, 5-HTP, kwasu foliowego oraz diety low-Phe w DHPR, PTPS i GTPCH.

Pięćdziesięciu czterech pacjentów zmarło. Najwyższy wskaźnik śmiertelności zaobserwowano u pacjentów ze stwierdzonym niedoborem DHPR (n=30), następnie u pacjentów z defektami PTPS (n=21).

Autorzy zwracają uwagę na większą korzyść płynącą z rozpoczęcia leczenia w możliwie najwcześniejszym momencie życia – poporodowym. Pacjenci, którzy zostają zdiagnozowani wcześniej przejawiają mniej objawów związanych z fenylketonurią, w tym opóźnienia, hipotonie, hipertoniinie oraz spontanicznych konwulsji.

Agoniści dopaminy, inhibitory katecholo-O-metylotransferazy (COMT), MAO-B i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (oksytryptan) poprawiają dobowy profil prolaktyny i zmniejszają dzienną dawkę L-dopa. Jako ograniczenie autorzy badania wskazują, iż BLODEF posiada szczątkowe informacje na temat tych opcji leczenia. Efekt leczenia pacjentów z niedoborem BH4 jest zmienny i zależy od wieku w momencie rozpoczęcia leczenia. Gdy leczenie rozpoczyna się w okresie noworodkowym, pacjenci często są bezobjawowi lub wykazują mniejsze opóźnienie rozwoju, mniej zaburzeń ruchowych i konwulsji. Autorzy badania podkreślają zasadność stosowania prekursorów neuroprzebieżników w wyższych dawkach niż zalecanych przez wytyczne klinicznej, w związku z udowodnioną korzyścią płynącą z ich stosowania w omawianych problemach zdrowotnych.

Ye 2012

Ye 2012 to retrospektywne wielośrodkowe badanie przedstawiające dane pacjentów urodzonych między rokiem 1985 a 2010, przyjętych w ośrodkach chińskich. U pacjentów zdiagnozowano deficyt BH4 na podstawie poziomu fenylalaniny w krwi, pteryn w moczu oraz aktywności reduktazy dihydropterydyny. Do badania włączono dane dotyczące 256 pacjentów, PTPS stanowiło 96% pacjentów. 84% (214/256) wszystkich chorych włączonych do badania stosowało terapię polegającą na suplementacji BH4, lewodopa, 5-HTP i/lub dietę, pozostałe 16% nie zgodziło się na leczenie. Poniżej przedstawiono biochemiczne wartości wejściowe pacjentów.

Characteristic	PTPS ^a	DHPR	GTPCH (DRD)
Patients, n (%)	240 (96.0)	6 (2.4)	4 (1.6)
Neopterins (N), mmol/molCr			
Mean (SD)	12.7 (11.2) ^b	6.0 (4.1)	1.4 (1.3)
Out-of-normal range, n (%)	180 (79.3)	3 (50.0)	2 (50.0)
Biopterins (B), mmol/molCr			
Mean (SD)	0.2 (0.3) ^c	5.3 (4.4)	1.1 (1.1)
Out-of-normal range, n (%)	197 (87.6)	5 (83.3)	2 (50.0)
B% (B/[B + N] × 100)			
Mean (SD)	2.4 (2.6) ^d	47.0 (24.7)	47.2 (9.4)
Out-of-normal range, n (%)	224 (99.1)	2 (33.3)	1 (25.0)
DHPR activity, nmol/min/5 mm disc*			
Mean (SD)	3.8 (1.5) ^e	0.3 (0.1)	5.3 ^f (0.0)

B% biopterin %; BH₄ tetrahydrobiopterin; DHPR dihydropteridine reductase; DRD dopa- responsive dystonia (autosomal dominant subtype); GTPCH guanosine triphosphate cyclohydrolase I; PTPS 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase; SD standard deviation

*Normal range: 1.02–3.35 nmol/min/5 mm disc

^a Two patients with PTPS deficiency provided urinary pterin profile but did not provide their age

^b n=227, ^c n=225, ^d n=226, ^e n=107, ^f n=1

Rysunek 7. Wejściowe wartości stężenia pteryn w moczu oraz aktywności reduktazy dihydropterydyny

Mediana (Q1, Q3) wieku rozpoczęcia terapii BH4 zmniejszyła się z 87,0 (28,0, 156,0) miesięcy u dzieci urodzonych w latach 1985–1999 (n=11), do 25,0 (15,0, 37,0) miesięcy u dzieci urodzonych w latach 2000–2004 (n=14) i do 2,0 (1,0, 15,0) miesięcy u dzieci urodzeni 2005–2010 (n=35)

Mediana (Q1, Q3) wieku rozpoczęcia terapii lewodopa i 5-HTP, zmniejszyła się odpowiednio z 114,0 (49,0, 156,0; n=10) i 117 (35,5; 156,0; n=8) miesięcy u dzieci urodzonych w latach 1985–1999 do 21,0 (14,5, 34,0; n=12) i 19,0 (15,0, 32,0; n=13) miesięcy urodzonych w latach 2000–2004 oraz do 2,0 (1,0, 15,0; n=36) i 2,0 (1,0, 14,0; n=34) miesięcy u osób urodzonych w latach 2005–2010.

Mediana minimalnych dawek początkowych lewodopa (25% karbidopy) i 5-HTP wynosiła 1 mg/kg/dobę, z intensyfikacją o 1 mg/kg co 5–7 dni – wymaganymi do osiągnięcia stężeń docelowych dla odpowiedniego wieku i skorygowany zgodnie z objawami klinicznymi i stężeniem prolaktyny we krwi.

Pacjenci z niedoborem DHPR otrzymywali medianę minimalnej dawki początkowej BH4 10 mg/kg/dzień lub dietę o niskiej zawartości Phe, suplementację kwasem folinowym 15 mg/dzień i medianę maksymalnej dawki 5-HTP 5,0 mg/kg/dzień i 7,0 mg/kg/dzień lewodopa. Pacjenci z autosomalnym niedoborem GTPCH otrzymywali wyłącznie 1–6 mg/kg/dobę lewodopa.

U pacjentów otrzymujących BH4 (194/256 pacjentów, 75,8%) stwierdzono znaczący spadek mediany Phe w stosunku do wartości początkowej stężenie obserwowano podczas ostatniej wizyty ($p < 0,0001$). Podczas leczenia BH4 u pacjentów mediana (Q1, Q3) stężenia Phe we krwi wynosiła 106,8 (73,0, 120,0) $\mu\text{mol/l}$, a stężenie Phe we krwi mieściło się w docelowym zakresie ($< 120 \mu\text{mol/l}$) przy 88,9% wizyt.

Mediana (Q1, Q3) oceny IQ na WISC wyniosła 80,0 (69,0, 90,0), (zakres 36,3–112) u 33 pacjentów. Mediana (Q1, Q3) wieku, w którym rozpoczęto leczenie, była istotnie ($p = 0,02$) niższa u pacjentów z ilorazem inteligencji powyżej 70 (2 [1, 4] miesięcy) niż u pacjentów z ilorazem inteligencji poniżej 70 (6 [5, 10] miesięcy).

DQ był dostępny dla 23,0% (59/256) pacjentów. Większość pacjentów (37/59; 62,7%) miała wyniki DQ w zakresie normy (≥ 85), a 74,4% (29/39) pacjentów otrzymało dobre lub średnie oceny w szkole. W analizach wielowymiarowych DQ była istotnie statystycznie ujemnie skorelowana z wiekiem w momencie rozpoczęcia leczenia ($n=44$; $p=0.0009$); jednak nie stwierdzono korelacji między DQ a średnim stężeniem Phe we krwi, odsetkiem wizyt ze stężeniem Phe w docelowym zakresie stężenia Phe oraz średnią dawką BH4 lub L-dopa. Mediana (Q1, Q3) wieku podczas ostatniej wizyty wyniosła 42 (16,5; 77,0) miesięcy. Wskaźniki rozwoju fizycznego podczas ostatniej wizyty, w tym wzrost, waga i obwód głowy, mieściły się w normalnych zakresach dla zdrowych chińskich dzieci w tym samym wieku i tej samej płci.

Characteristic	Patients (n)	Median (Q1, Q3) blood Phe concentration ($\mu\text{mol/L}$)
Baseline	240	981.7 (491.4, 1,291.2)
During treatment	157	106.8 (73.0, 120.0)
Maximum during treatment	129	224.0 (120.0, 351.0)
Minimum during treatment	126	36.0 (24.0, 60.0)
At last visit	179	117.0 (67.1, 120.0)
Change from baseline at last visit*	175	-840.0 (-1,171.0, -312.0)

BH₄ tetrahydrobiopterin; *Phe* phenylalanine; *SD* standard deviation

* $p < 0.0001$, Wilcoxon signed-rank test

Rysunek 8. Stężenie fenyloalaniny przed i w trakcie leczenia BH4 (w tym część pacjentów stosujących 5-HTP i lewodopa)

W badaniu wykazano, że podczas terapii BH4 stężenie Phe we krwi mieściło się w docelowym zakresie stężeń na 88,9% wizyt, co potwierdza wyniki wcześniejszych badań dotyczących skuteczności niezarejestrowanej terapii BH4 i zarejestrowanej terapii BH4 u pacjentów z HPA z powodu deficytu BH4. Małe dawki dobowe (2–5 mg/kg) wystarczały do utrzymania Phe we krwi na prawidłowym poziomie u pacjentów z niedoborem PTPS. Nie otrzymano wystarczającej ilości danych dla pacjentów DHPR, aby oszacować efektywność i bezpieczeństwo stosowania terapii w tej populacji. Podejrzewa się negatywny wpływ pochodzący z suplementacji BH4 w DHPR. Ogólna częstość występowania AE u pacjentów leczonych z powodu niedoboru BH4 była niska. Wszystkie AE miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, a większość było związanych z terapią lewodopa lub 5-HTP. Leczenie BH4, w monoterapii lub w połączeniu, było dobrze tolerowane. Dane dotyczące zgonów pacjentów zgłoszone w tym retrospektywnym badaniu służą do wykazania, że nie leczony niedobór BH4 jest śmiertelną chorobą.

Spośród 256 pacjentów włączonych do tego badania 17 pacjentów (6,6%; wiek od 2 miesięcy do 5 lat) zmarło. Przyczynami zgonu były pogorszenie choroby lub powikłania niedoboru BH4 ($n=10$, w tym ośmiu nieleczonych pacjentów i dwóch, którzy nie otrzymali natychmiastowego lub odpowiedniego leczenia), przypadkowy zgon ($n=2$), poważna choroba zakaźna ($n=2$) oraz przyczyna nieznana ($n=3$). Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem

Shintaku 2013

Średni poziom fenylalaniny w surowicy w momencie skriningu noworodków, 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 Biopren) u pacjentów z deficytem PTPS (n=17) poziom fenylalaniny w surowicy 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.

Siedemnastu pacjentów posiadało dane medyczne zdadne do oceny w momencie zakończenia niniejszego badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię połączoną BH₄ z lewodopa, 13 z nich dodatkowo otrzymywało 5-HTP. Stwierdzono stale zwiększające się dawkowanie 5-HTP oraz lewodopa wraz z wiekiem pacjenta, skorelowane z wzrostem masy pacjenta – stosunek dawkowania i masy ciała pacjentów był stały – 3-5 mg/kg masy ciała/doba dla 5-HTP oraz 10 mg/kg dla l-dopa.

Wszyscy pacjenci z niedoborem PTPS i jeden pacjent z niedoborem DHPR wykazali prawidłową kontrolę poziomu fenylalaniny w surowicy za pomocą samego BH₄, bez konieczności stosowania restrykcyjnej diety, co wskazuje, że terapia BH₄ może poprawić jakość życia pacjenta. Komentarza analityka Agencji: Terapię BH₄ z tego badania należy rozumieć jako terapia skojarzona BH₄ + l-dopa + 5-HTP (5-HTP, jedynie 13-stu pacjentów).

Nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem 5-HTP. Autorzy podkreślają wymóg stosowania terapii skojarzonej z 5-HTP oraz lewodopa z BH₄, związany z możliwością pokonywania bariery krew-mózg przez owe cząsteczki. Wszyscy pacjenci odpowiedzieli na terapię BH₄. Jeden pacjent z niedoborem PTPS, któremu zdiagnozowano deficyt BH₄ wkrótce po urodzeniu zmarł, w wieku 3 lat, nie otrzymując terapii BH₄. Terapię BH₄ uznano za skuteczną w obniżaniu poziomu fenylalaniny w surowicy u wszystkich pozostałych 18 pacjentów z niedoborem BH₄. Zaburzenia układu nerwowego zgłoszono u dwóch pacjentów (10,5%); jeden pacjent doświadczył napadu padaczkowego, a jeden rozwinął zwiększone napięcie mięśniowe. Uznano, że objawy te wynikały raczej z niewystarczających dawek L-dopa niż z BH₄. Nie zgłoszono żadnych innych działań niepożądanych i żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych.

Niu 2011

Pacjenci, którzy otrzymali leczenie w późniejszym terminie, przed rozpoczęciem leczenia cierpieli na poważne opóźnienie psychoruchowe i centralną hipotonię ze spastycznością kończyn. Stwierdzano u nich hipotonię, zaburzenia odżywiania i dysfagię, nie wstawali z łóżka oraz nie potrafili nawiązać kontaktu wzrokowego. Stwierdzano również takie objawy, jak bradykineza i uogólnione napady toniczno-kloniczne, jak i również napady miokloniczne i częściowe. Oprócz tych objawów neurologicznych odnotowano również obecność typowych objawów klinicznych u tych pacjentek, w tym niski wiek ciążowy (SGA), brak rozwoju, małowłowie, dziwny zapach, blond włosy, częste zapalenie płuc i hipertermię. W porównaniu z pacjentami cierpiącymi na PKU typu PAH, pacjenci z niedoborem PTPS mieli większą częstość występowania dysfunkcji neurologicznych, takich jak hipotonia tułowia i spastyczność kończyn (100% vs. 5,9%), napady padaczkowe (80% vs. 50%) lub opóźnienie (100% vs. 86%) oraz rzadsze występowanie blond włosów (60% vs. 96%) i charakterystycznego zapachu (40% vs. 82%). Jeśli chodzi o pacjentki, które zostały zdiagnozowane na podstawie badań przesiewowych noworodków lub diagnozy prenatalnej i otrzymały wczesne leczenie, wszystkie nie wykazywały żadnych objawów neurologicznych przed rozpoczęciem leczenia, z wyjątkiem jednego pacjenta z graniczną hipotonią centralną.

5-hydroksytryptofan podawano początkowo w dawce 1 mg/kg/d, a następnie zwiększano ją co 2–5 dni o 1 mg do dawki docelowej 5 mg/kg/d. Podobnie jak w przypadku lewodopa, dawkę 5-hydroksytryptofanu obniżano, gdy rozwijały się nudności, wymioty, biegunka lub ból brzucha, a następnie powoli zwiększano do docelowej dawki podtrzymującej. Leczenie 5-HTP zostało przerwane na 3–6 miesięcy u wszystkich pacjentów w 1993 r. z powodu braku leku na Tajwanie. Podczas tej przerwy nie odnotowano żadnych znaczących zmian neurologicznych, z powodu strachu przed ich nawrotem, (tj.: wymiotami, biegunką i bólem brzucha), większość rodziców nie chciała wznowić leczenia, gdy 5-HTP znów stało się dostępne. Kilko pacjentów odstawiło 5-HTP na > 15 lat – większość z nich pozostało bez nawracających objawów neurologicznych lub psychologicznych. Ponadto pacjenci, u których leczenie rozpoczęło późno i u których przerwano leczenie 5-HTP wykazywali stałą poprawę objawów choroby.

W związku z powyższym autorzy badania uważają, że stosowanie 5-HTP w zalecanych dziennych dawkach nie jest konieczne, szczególnie w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

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 8. 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
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 hypotonia

Ograniczenia analizy

W powyżej opisanych badaniach nie podawano wyników dla populacji chorych, stosujących 5-HTP. W większości badań wyniki podawano zbiorczo dla pacjentów leczonych BH4 + l-dopa w skojarzeniu lub bez skojarzenia

z 5-HTP. Część wyników została również przedstawiona nienumerycznie, używając określeń “większość pacjentów” lub “część pacjentów”.

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.

Ulotka Tript-OH

W wyniku niesystematycznego wyszukiwania odnaleziono ulotkę leku Tript-OH 100mg oraz 50mg na włoskiej stronie <https://www.fogliettoillustrativo.net/>. Treść przeciwwskazań umieszczono poniżej, odnosiły się one głównie do leczenia stanów depresyjnych u pacjentów.

Pacjenci poddawani leczeniu powinni przechodzić okresowe kontrole kliniczne (w tym profil leukocytów), aby móc wcześniej wykryć obecność bólu mięśni lub hipereozynofili; Przed zabiegiem należy przeprowadzić dokładne badanie nerek i serca. Lek nie stwarza ryzyka uzależnienia. Istnieje ryzyko wystąpienia depresji. Ryzyko to utrzymuje się do momentu wystąpienia znacznej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych tygodni leczenia lub bezpośrednio po nim, pacjentów należy uważnie monitorować. Z doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może wzrosnąć we wczesnych stadiach terapii. Ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych mogą wiązać się również inne stany psychiczne, na które przepisany jest lek. Dodatkowo, te stany mogą być związane z poważnym zaburzeniem depresyjnym. Dlatego podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi należy przestrzegać tych samych środków ostrożności, jakie stosuje się w przypadku leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi.

Pacjenci u których w historii choroby raportowano myśli lub próby samobójcze, oraz u których przed terapią występują myśli samobójcze, mają zwiększone ryzyko wystąpienia myśli i prób samobójczych. Powinni oni być dokładnie monitorowani podczas leczenia.

Metaanaliza badań klinicznych dotyczących porównania leków przeciwdepresyjnych z placebo, stosowanych w terapii zaburzeń psychicznych, wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w grupie wiekowej poniżej 25 lat u pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi. Farmakoterapia lekami przeciwdepresyjnymi powinna zawsze wiązać się ze ścisłą obserwacją pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem: chorych z grupy wysokiego ryzyka, chorych w początkowych fazach leczenia oraz chorych u których zmieniono dawkowanie leków.

Badania wpływu na teratogenezę wykluczyły niekorzystny wpływ substancji na płód u zwierząt. Mimo to w trakcie ciąży i laktacji lek powinien być stosowany jedynie w ostateczności.

Terapię 5-HTP można łączyć z innymi specyficznymi lekami (np. anksjolitykami). Alfa-metylodopa i metysergid blokują obwodową dekarboksylację produktu, dlatego u pacjentów leczonych tymi substancjami lek należy podawać z zachowaniem szczególnej ostrożności. Terapia skojarzona z lekami z grupy MAOI również powinna odbywać się z zachowaniem szczególnej ostrożności. Należy pamiętać o możliwym wzmocnieniu trójpierścieniowych i czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, przez co konieczne może być zmniejszenie ich dawek.

FDA

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki w bazie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) w dniu 08.08.2022 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie 5-hydroksytryptofan.

Odnaleziono jedno zgłoszone zdarzenie, które zakończyło się śmiercią – w 1998 roku.

WHO

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess w dniu 08.08.2022 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie sapropterinę. Podczas wyszukiwania użyto haseł: Tript-OH, 5-HTP, oxitriptan.

Tabela 9. Zgłoszone działania niepożądane środków zawierających w składzie oksytryptan w bazie VigiAccess (na dzień 08.08.2022 r.).

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Choroby nerek i układu moczowego	2
Choroby oczu	5
Zaburzenia oczu	5
Infekcje i zakażenia	4
Okoliczności społeczne	3
Problemy z produktem	1
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	5
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	2
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	10
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	15
Zaburzenia naczyniowe	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	33
Zaburzenia psychiatryczne	27
Zaburzenia serca	7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia układu immunologicznego	4
Zaburzenia układu nerwowego	30
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	40

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (33), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (40) oraz zaburzeń układu nerwowego (30).

Baza ADRR

Analicy Agencji przy pomocy wyszukiwarki w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków w dniu 08.08.2022 r. nie odnaleźli danych na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania produktu Tript-OH lub środków zawierających w składzie oksytryptan.

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 22.06.2022 r., znak: PLD.45340.1656.2022.1.AB), w 2021 roku wydano 100 opakowań Tript-OH 50 mg (pojedyncza decyzja dla jednego numeru PESEL) oraz 1705 opakowań Tript-OH 100 mg (45 pozytywnych decyzji dla 22 numerów PESEL).

Sumaryczny 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).

Z informacji przedstawionych w Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 72/2013 z dnia 25 czerwca 2013 r. wynika, że produkt leczniczy Tript-OH jest finansowany ze środków publicznych w ramach procedury importu docelowego od 2012 roku.

Analizy sprawdzili również dostępność danych kosztowych omawianego leku w bazie EURIPID – w niniejszej bazie nie widnieje informacja na temat rzeczywistej ceny leku Tript-OH lub substancji oksytryptan/5-hydroksytryptofan.

Dodatkowo w przedmiotowym zleceniu wskazano, iż obecnie w analizowanym wskazaniu sprowadzany jest również lek Kuvan (saproteryna). Informacje na temat wielkości dostaw z 2019 roku przedstawiono w raporcie OT.4311.28.2020 Kuvan i wyniosły one: 36 pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy 417 opakowań produktu leczniczego Kuvan (saproteryna) 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 guanozynotriofosforanu. Koszt 1 opakowania produktu leczniczego Kuvan (tabletki 100 mg, opak. 30 tabl.) wynosi 3 801,61 zł.

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 Tript-OH może wynieść od 17 do 31 osób rocznie.

Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne (rozd. 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 5-hydroksytryptofan. Powyższe dane zostały wykorzystane również w raporcie OT.4311.28.2020 Kuvan.

Powyższe oszacowania są spójne z szacunkami prof. Marii Giżewskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, która w opinii przekazanej AOTMiT (raport OT.4311.28.2020 Kuvan) wskazała, że liczba pacjentów zarówno z deficytem 6-PTPS, jak i deficytem GTP-CH może wynosić od kilku do kilkunastu osób.

Nie odnaleziono Charakterystyki Produktu Leczniczego Tript-OH. Odnaleziono jedynie pełną ulotkę leku w języku włoskim oraz plik Medline opisujący działanie leku. Dawkowanie przedstawione w tych dokumentach dotyczyło leczenia stanów depresyjnych oraz innych zaburzeń psychicznych. Z tego powodu minimalne, średnie oraz maksymalne dawkowanie dla ocenianego wskazania przyjęto na podstawie opisanych w niniejszym raporcie badań. Zakres ten wynosi 1,6 -10 mg/kg/dobę i jest zgodny z dawkami opisanymi w wytycznych klinicznych:

Forum Media Polska Sp.z.o.o „Wybrane wrodzone wady metabolizmu” (pominięto wartość 0,3 mg/kg/dobę z badania Manzoni 2020 – jest to wartość skrajnie niska, stosowana w PTPS). Średnie dawkowanie przyjęto na podstawie badania Almannai 2019 – 5,5 mg/kg/dobę.

Średnią masę ciała pacjenta chorującego na deficyt BH4 wyliczono na podstawie danych otrzymanych wraz ze zleceniem MZ:

- zakładając średnie dawkowanie równe 5,5 mg/kg/dobę przeliczono masę pacjenta z sumy importowanych w 2021 roku opakowań ocenianego leku. Łącznie w 2021 roku wydano zgodę na refundację 1705 opakowań zawierających 20x100 mg substancji dla 22 pacjentów o unikalnych nr PESEL. Dla pojedynczego pacjenta w skali roku importowano 155 000 mg substancji oksytryptan, średnie dzienne dawkowanie wynosi zatem 424,4 mg. Uwzględniając założone średnie dawkowanie dobowe, przeciętny pacjent waży 77,16 kg.

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 BH4, całkowite koszty importu leku Tript-OH wynieść mogą od 36 630,51 zł (najmniejsza populacja stosująca najniższe dawkowanie) do 525 216,80 zł (największa populacja stosująca najwyższe dawkowanie).

Tabela 10. Koszt refundacji produktu leczniczego Tript-OH w populacji pacjentów z deficytami BH4

Koszt [zł] (dla średnie masy pacjenta równej 77,16 kg)					
Tript-OH (kapsułki 100 mg, opak. 20 kaps.)	Opak.	1 mg substancji	Dawka min. (1,6 mg/kg m.c./ dobę)	Dawka śr. (5,5 mg/kg m.c./ dobę)	Dawka max. (10 mg/kg m.c./ dobę)
Koszt dawki	95,57	0,047785	0,076456	0,26818	0,47785
Dzienny koszt terapii			5,90	20,28	36,87
Rok terapii 1 pacjenta			2 154,74	7 406,90	13 467,10
Rok terapii 17 pacjentów			36 630,51	125 917,40	228 940,70
Rok terapii 39 pacjentów			84 034,69	288 869,30	525 216,80

Uwzględniając również opakowanie Tript-OH 50 mg, które zostało w ubiegłym roku zrefundowane dla jednego pacjenta, koszty te wahać się mogą od 38 058,94 zł do 534 144,60 zł.

Podkreślenia wymaga fakt, iż powyższe obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem oksytryptan, uzależnionym od masy ciała pacjenta, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie produktu leczniczego Tript-OH byłoby wskazane. Ograniczeniem dla powyższych obliczeń jest również brak informacji na temat wieku oraz średniej masy pacjentów z populacji docelowej leczonych w Polsce. Przyjęte średnie dawkowania oraz masy ciała zostały określone na podstawie danych z badań klinicznych oraz informacji od MZ.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 22.06.2022 r., znak PLD.45340.1656.2022.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 24.06.2022 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 2022 r., poz. 463 z późn zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Tript-OH, oksytryptan, 20 kapsulek, 100 mg
- Tript-OH, oksytryptan, 30 kapsulek, 50 mg

we wskazaniu: deficyt tetrahydrobiopteryny

Problem zdrowotny

Niedobory tetrahydrobiopteryny (BH₄) obejmują grupę rzadkich zaburzeń neurometabolicznych powodowanych przez mutacje patogenne w genach odpowiadających za biosyntezę i regenerację BH₄, będącej kluczowym kofaktorem hydroksylaz aminokwasów aromatycznych. Synteza i regeneracja BH₄ to wieloetapowy proces obejmujący szereg reakcji katalizowanych przez pięć enzymów – w reakcji biosyntezy biorą udział: cyklohydrolaza guanozynotrójfosforanu (GTP-CH), syntaza 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS) oraz reduktaza sepiapteryny (SR); natomiast w reakcji regeneracji biorą udział: dehydrataza pteryno-4-alfa-karbinoloaminy (PCD) oraz reduktaza dihydropterydyny (DHPR). Niedobory BH₄ wynikają z deficytów wymienionych enzymów.

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 szczałkowe 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. W zależności od podtypu deficytu BH₄ zaleca się stosowanie różnych skojarzeń terapii, dawkowanie dostosowywane jest do wieku pacjenta. 5-HTP zalecane jest w wytycznych w przypadku potwierdzenia GTPCHD, PTPSD lub DHPRD (najczęściej występujące podtypy BH₄Ds). Nie jest zalecane jedynie w populacji z PCDD. Dawkowanie, zgodnie z publikacją Opladen 2012, wynosić powinno: 1-2 mg/kg m.c./dobę u noworodków, 3-5 mg/kg m.c./dobę u niemowlaków oraz 6-9 mg/kg m.c./dobę u dzieci.

Oceniany lek zawiera substancję czynną 5-hydroksytryptofan, będąca prekursorem serotoniny, stanowi ona więc terapię zastępczą dla chorych z niedoborem tego neuroprzekaźnika. W terapii stosuje się również prekursorzy innych neuroprzekaźników, w tym lewodopa, uzupełniając suplementacją sapropteryny i, jeśli jest taka potrzeba, dietą ubogą w fenylalaninę. Sapropteryna (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. neurotransmiterów.

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 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w przebiegu deficytów tetrahydrobiopteryny, w tym deficytu PTPS oraz deficytu GTP-CH, leczenie opiera się na stosowaniu sapropteryny (BH₄) w skojarzeniu z prekursorami dopaminy

i serotoniny (lewodopa lub karbidopa) 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 Kuvan (saproteryina; tabletki do sporządzenia roztworu doustnego 100 mg), który stosowany jest w skojarzeniu z 5-HTP.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, w analizowanych wskazaniach nie są refundowane żadne produkty lecznicze zawierające BH₄ lub 5-HTP, natomiast produkty lecznicze zawierające lewodopa refundowane są we wskazaniach: choroba i zespół Parkinsona; dystonia wrażliwa na lewodopa inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.

Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, że saproteryina stosowana jest jako podstawa kompleksowej terapii pacjentów z deficytami BH₄ i nie istnieją inne technologie medyczne, które mogłyby zastąpić saproteryinę 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 7 badań pierwotnych z niższego poziomu dowodów naukowych: Manzoni 2020 (pacjenci z deficytem PTPS), Almanna 2019 (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 saproteryną (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). 16 z badanych 19 pacjentów stosowało 5-HTP. 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 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.

5-HTP podawano 19 z 27 pacjentów – nie wyróżniono efektu leczenia dla tej subpopulacji pacjentów

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 lewodopa. Trzynastu pacjentów otrzymywało 5-HTP. Stwierdzono stale zwiększające się dawkowanie 5-HTP oraz lewodopa wraz z wiekiem pacjenta, skorelowane z wzrostem masy pacjenta – stosunek dawkowania i masy ciała pacjentów był stały – 3-5 mg/kg masy ciała/doba dla 5-HTP. Nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem 5-HTP

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.

Do badania Ye 2012 włączono dane dotyczące 256 pacjentów, PTPS stanowiło 96% pacjentów. 84% wszystkich chorych włączonych do badania stosowało terapię polegającą na suplementacji BH₄, lewodopa, 5-HTP i/lub dietę. Poniżej przedstawiono biochemiczne wartości wejściowe pacjentów. 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 [zakres 1 - 4] miesiące) względem pacjentów z IQ poniżej 70 (6 [zakres: 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 lewodopa, 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 wyniósł 45,4 (± 13,9), natomiast ostateczny wynik ilorazu inteligencji w pełnej skali (FIQ) wyniósł 62,8 (± 13,1), ze średnim przyrostem 17,4 (± 5,3) w ciągu 15-letniego okresu follow-up.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ocenianego produktu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia wraz ze zleceniem (pismo z dnia 22.06.2022 r., znak: PLD.45340.1656.2022.1.AB), w 2021 roku wydano 45 pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy 1705 opakowań produktu leczniczego Tript-OH 100 mg (oksytryptan) dla 22 pacjentów oraz 100 opakowań produktu leczniczego Tript-OH 50 mg dla pojedynczego pacjenta.

Zgodnie z założonym dawkowaniem (na podstawie badania Almannai 2019, wynoszące 5,5 mg/kg m.c./dobę (min: 1,6 – 10) oraz średniej masie pacjenta równa 77,16 kg. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, koszt 1 mg substancji oksytryptan wynosi 0,04778 zł, zatem koszt dziennej dawki wynosi od 5,90 zł do 36,87 zł, natomiast koszt rocznej terapii wynosi od 2 154,74 zł do 13 467,10 zł.

Biorąc pod uwagę oszacowania dotyczące liczebności populacji pacjentów z deficytami BH₄, roczny koszt płatnika publicznego może wynieść od ok. 38 tys. zł do ok 534 tys. 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 Tript-OH byłoby wskazane. Ograniczeniem dla powyższych obliczeń jest również brak informacji na temat wieku oraz średniej masy pacjentów leczonych w Polsce. Przyjęte średnie dawkowania oraz masy ciała zostały przyjęte lub obliczone na podstawie danych z badań klinicznych oraz danych uzyskanych od MZ.

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." <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 131.4 (2020): 380-389.
Almannai 2019	Almannai, Mohammed, et al. "6-Pyruvoyltetrahydropterin synthase deficiency: Review and report of 28 Arab subjects." <i>Pediatric neurology</i> 96 (2019): 40-47.
Han 2015	Han, Bingjuan, et al. "Diagnosis, treatment and follow-up of patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Shandong province, China." <i>Brain and Development</i> 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." <i>Brain and Development</i> 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." <i>Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism</i> 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." <i>Journal of inherited metabolic disease</i> 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." <i>Brain and Development</i> 33.10 (2011): 847-855.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

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. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2020 May 26;15(1):126. doi: 10.1186/s13023-020-01379-8. Erratum in: <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2020 Aug 5;15(1):202. PMID: 32456656; PMCID: PMC7251883.
Burlina 2021	Burlina A., Biasucci G., et al., Italian national consensus statement on management and pharmacological treatment of phenylketonuria, <i>Orphanet J Rare Dis</i> (2021) 16:476 https://doi.org/10.1186/s13023-021-02086-8
JPS 2021	Shintaku H., Ohura T., et al., Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia, <i>Pediatrics International</i> (2021) 63, 8–12, doi: 10.1111/ped.14399
Opladen 2020	Opladen T., Lipes-Laso E., et al., Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies, <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (2020) 15:126 https://doi.org/10.1186/s13023-020-01379-8
Wegberg 2017	Wegberg A. M., Macdonald A., et al., The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment, <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (2017) 12:162, DOI 10.1186/s13023-017-0685-2
Shintaku 2002	Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. <i>Curr Drug Metab.</i> 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. <i>Pediatr Int.</i> 2021 Jan;63(1):8-12. doi: 10.1111/ped.14399. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33423362.

Pozostałe publikacje

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 09.08.2022 r.)
WHO	WHO Uppsala Monitoring Centre http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 09.08.2022 r.)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Tript-OH we wnioskowanym wskazaniu w bazie MedLine (data wyszukiwania: 12.07.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"5-Hydroxytryptophan"[Mesh]	4,152
2	oxitriptan[Title/Abstract]	6
3	5-Hydroxytryptophan[Title/Abstract]	3,375
4	"5-Hydroxytryptophan"[Title/Abstract]	3,375
5	Hydroxytryptophan[Title/Abstract]	3,542
6	Oxytryptophan[Title/Abstract]	24
7	Tryptophan, 5-Hydroxy-[Title/Abstract]	17
8	5-Hydroxy- Tryptophan[Title/Abstract]	107
9	Tryptophan, 5 Hydroxy[Title/Abstract]	17
10	5-HTP[Title/Abstract]	1,972
11	(((((oxitriptan[Title/Abstract] OR (5-Hydroxytryptophan[Title/Abstract])) OR ("5-Hydroxytryptophan"[Title/Abstract]) OR (Hydroxytryptophan[Title/Abstract])) OR (Oxytryptophan[Title/Abstract])) OR (Tryptophan, 5-Hydroxy-[Title/Abstract])) OR (5-Hydroxy-Tryptophan[Title/Abstract])) OR (Tryptophan, 5 Hydroxy[Title/Abstract])) OR (5-HTP[Title/Abstract])	4,361
12	("5-Hydroxytryptophan"[Mesh]) OR ((((((oxitriptan[Title/Abstract] OR (5-Hydroxytryptophan[Title/Abstract])) OR ("5-Hydroxytryptophan"[Title/Abstract]) OR (Hydroxytryptophan[Title/Abstract])) OR (Oxytryptophan[Title/Abstract])) OR (Tryptophan, 5-Hydroxy-[Title/Abstract])) OR (5-Hydroxy-Tryptophan[Title/Abstract])) OR (Tryptophan, 5 Hydroxy[Title/Abstract])) OR (5-HTP[Title/Abstract])	5,961
13	"Pheny ketonurias"[Mesh]	7,18
14	Phenylketonuria[Title/Abstract]	6,218
15	Phenylketonur*[Title/Abstract]	6,504
16	Dihydropteridine Reductase Deficiency[Title/Abstract]	110
17	DHPR Deficiency[Title/Abstract]	65
18	Deficiency, DHPR[Title/Abstract]	3
19	(Deficiency, DHPR[Title/Abstract]) OR (DHPR Deficiency[Title/Abstract])	67
20	DHPR[Title/Abstract]	556
21	QDPR[Title/Abstract]	73
22	Phenylalanine Hydroxylase[Title/Abstract]	2,117
23	PAH[Title/Abstract]	25,908
24	BH4[Title/Abstract]	2,725
25	((((DHPR[Title/Abstract] OR (QDPR[Title/Abstract])) OR (Phenylalanine Hydroxylase[Title/Abstract])) OR (PAH[Title/Abstract])) OR (BH4[Title/Abstract]))	29,972
26	Deficiency[Title/Abstract]	331,887
27	(Deficiency[Title/Abstract]) AND (((((DHPR[Title/Abstract] OR (QDPR[Title/Abstract])) OR (Phenylalanine Hydroxylase[Title/Abstract])) OR (PAH[Title/Abstract])) OR (BH4[Title/Abstract]))	1,114
28	((Deficiency[Title/Abstract]) AND (((((DHPR[Title/Abstract] OR (QDPR[Title/Abstract])) OR (Phenylalanine Hydroxylase[Title/Abstract])) OR (PAH[Title/Abstract])) OR (BH4[Title/Abstract])) OR ((Deficiency, DHPR[Title/Abstract]) OR (DHPR Deficiency[Title/Abstract]))	1,114
29	PKU, Atypical[Title/Abstract]	1
30	Atypical PKU[Title/Abstract]	26
31	HPABH4C[Title/Abstract] - Schema: all	0
32	HPABH4C[Title/Abstract]	0
33	Hyperphenylalaninem*[Title/Abstract]	1,163
34	Folling*[Title/Abstract]	61

35	Disease[Title/Abstract]	3,645,548
36	(Disease[Title/Abstract]) AND (Folling*[Title/Abstract])	39
37	BH4 Deficiency[Title/Abstract]	144
38	Deficiency, BH4[Title/Abstract]	3
39	Deficiency, Tetrahydrobiopterin[Title/Abstract]	3
40	Tetrahydrobiopterin Deficiency[Title/Abstract]	144
41	((BH4 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Deficiency, BH4[Title/Abstract])) OR (Deficiency, Tetrahydrobiopterin[Title/Abstract]) OR (Tetrahydrobiopterin Deficiency[Title/Abstract])	257
42	(((((Phenylketonur*[Title/Abstract]) OR (Dihydropteridine Reductase Deficiency[Title/Abstract]) OR ((Deficiency[Title/Abstract]) AND (((DHPR[Title/Abstract]) OR (QDPR[Title/Abstract]) OR (Phenylalanine Hydroxylase[Title/Abstract]) OR (PAH[Title/Abstract]) OR (BH4[Title/Abstract])))) OR (PKU, Atypical[Title/Abstract]) OR (Atypical PKU[Title/Abstract]) OR (HPABH4C[Title/Abstract]) OR (Hyperphenylalaninem*[Title/Abstract]) OR ((Disease[Title/Abstract]) AND (Folling*[Title/Abstract])) OR (((BH4 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Deficiency, BH4[Title/Abstract]) OR (Deficiency, Tetrahydrobiopterin[Title/Abstract]) OR (Tetrahydrobiopterin Deficiency[Title/Abstract]))	7,637
43	(((((((((Phenylketonur*[Title/Abstract]) OR (Dihydropteridine Reductase Deficiency[Title/Abstract]) OR ((Deficiency[Title/Abstract]) AND (((DHPR[Title/Abstract]) OR (QDPR[Title/Abstract]) OR (Phenylalanine Hydroxylase[Title/Abstract]) OR (PAH[Title/Abstract]) OR (BH4[Title/Abstract])))) OR (PKU, Atypical[Title/Abstract]) OR (Atypical PKU[Title/Abstract]) OR (HPABH4C[Title/Abstract]) OR (Hyperphenylalaninem*[Title/Abstract]) OR ((Disease[Title/Abstract]) AND (Folling*[Title/Abstract])) OR (((BH4 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Deficiency, BH4[Title/Abstract]) OR (Deficiency, Tetrahydrobiopterin[Title/Abstract]) OR (Tetrahydrobiopterin Deficiency[Title/Abstract])) OR ("Phenylketonurias"[Mesh])	9,206
44	(((((((((Pheny ketonur*[Title/Abstract]) OR (Dihydropteridine Reductase Deficiency[Title/Abstract]) OR ((Deficiency[Title/Abstract]) AND (((DHPR[Title/Abstract]) OR (QDPR[Title/Abstract]) OR (Phenylalanine Hydroxylase[Title/Abstract]) OR (PAH[Title/Abstract]) OR (BH4[Title/Abstract])))) OR (PKU, Atypical[Title/Abstract]) OR (Atypical PKU[Title/Abstract]) OR (HPABH4C[Title/Abstract]) OR (Hyperphenylalaninem*[Title/Abstract]) OR ((Disease[Title/Abstract]) AND (Folling*[Title/Abstract])) OR (((BH4 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Deficiency, BH4[Title/Abstract]) OR (Deficiency, Tetrahydrobiopterin[Title/Abstract]) OR (Tetrahydrobiopterin Deficiency[Title/Abstract])) OR ("Pheny ketonurias"[Mesh]) AND ((5-Hydroxytryptophan"[Mesh]) OR (((((((oxitriptan[Title/Abstract]) OR (5-Hydroxytryptophan[Title/Abstract]) OR ("5-Hydroxytryptophan"[Title/Abstract]) OR (Hydroxytryptophan[Title/Abstract]) OR (Oxytryptophan[Title/Abstract]) OR (Tryptophan, 5-Hydroxy-[Title/Abstract]) OR (5-Hydroxy- Tryptophan[Title/Abstract]) OR (Tryptophan, 5-Hydroxy[Title/Abstract]) OR (5-HTP[Title/Abstract]))	107
45	"5-Hydroxytryptophan"[Mesh]	4,152

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Tript-OH we wnioskowanym wskazaniu w bazie EmBase (data wyszukiwania: 12.07.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp 5 hydroxytryptophan/	3388
2	5 hydroxytryptophan.ab,kf,ti.	2067
3	oxitriptan.ab,kf,ti.	17
4	5-Hydroxytryptophan.ab,kf,ti.	2067
5	Hydroxytryptophan.ab,kf,ti.	2151
6	Oxytryptophan.ab,kf,ti.	7
7	Tryptophan, 5-Hydroxy-.ab,kf,ti.	13
8	5-Hydroxy- Tryptophan.ab,kf,ti.	116
9	Tryptophan, 5 Hydroxy.ab,kf,ti.	13
10	5-HTP.ab,kf,ti.	1377
11	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	2767
12	1 or 11	4234
13	exp phenylketonuria/	7188
14	"Phenylketonur*".ab,kf,ti.	5916
15	Dihydropteridine Reductase Deficiency.ab,kf,ti.	96

16	DHPR.ab,kf,ti.	658
17	QDPR.ab,kf,ti.	101
18	Phenylalanine Hydroxylase.ab,kf,ti.	2174
19	PAH.ab,kf,ti.	38552
20	BH4.ab,kf,ti.	3593
21	Tetrahydrobiopterin.ab,kf,ti.	4473
22	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	44959
23	Deficiency.ab,kf,ti.	393476
24	22 and 23	1980
25	PKU, Atypical.ab,kf,ti.	1
26	Atypical PKU.ab,kf,ti.	29
27	HPABH4C.ab,kf,ti.	0
28	"Hyperphenylalaninem*".ab,kf,ti.	1292
29	"Folling*".ab,kf,ti.	33
30	Disease.ab,kf,ti.	4845694
31	29 and 30	16
32	14 or 15 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 31	7527
33	13 or 32	9266
34	12 and 33	187

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Kuvan we wnioskowanym wskazaniu w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 12.07.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [5-Hydroxytryptophan] explode all trees	116
#2	(oxitriptan):ti,ab,kw OR (Hydroxytryptophan):ti,ab,kw OR (Oxytryptophan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	211
#3	#1 or #2	211
#4	MeSH descriptor: [Pheny ketonurias] explode all trees	151
#5	(Pheny ketonuri*):ti,ab,kw OR (Dihydropteridine Reductase Deficiency):ti,ab,kw OR (Atypical PKU):ti,ab,kw OR (Hyperphenylalaninem*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	357
#6	(DHPR):ti,ab,kw OR (QDPR):ti,ab,kw OR (Phenylalanine Hydroxylase):ti,ab,kw OR (PAH):ti,ab,kw OR (BH4):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1577
#7	(Tetrahydrobiopterin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	143
#8	#6 OR #7	1628
#9	(Deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27715
#10	#8 and #9	56
#11	(Folling*):ti,ab,kw AND (Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#12	#11 or #10 or #5	394
#13	#12 or #4	394
#14	#13 and #3	0

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

