



**Kuvan (sapropterinum)  
we wskazaniach:  
nietypową postać fenylketonurii  
– niedobory tetrahydrobiopteryny (BH<sub>4</sub>),  
w tym defekt syntazy  
6- pirogronylotetrahydrobiopteryny (6- PTPS),  
deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu  
(GTP-CH)**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.10.2024

(Aneks do opracowania nr:  
OT.4311.28.2020)

Data ukończenia: 1 sierpnia 2024 r.

## Wykaz skrótów

<b>6-PTPS</b>	Defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BH4</b>	Tetrahydrobiopteryna (ang. tetrahydrobiopterin)
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>GTP-CH</b>	Deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu
<b>HPA</b>	Hiperfenyloalaninemia (ang. hyperphenylalaninemia)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686, t.j..)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Phe</b>	Fenyloalanina
<b>PKU</b>	Fenyloketonuria (ang. phenylketonuria)
<b>RPA</b>	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>Tyr</b>	Tyrozyna
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>ZSMOPL</b>	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi

**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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**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., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** 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., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**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 – nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 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.

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

<sup>2</sup> podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia .....	5
<b>2. Rekomendacje kliniczne.....</b>	<b>6</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>8</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	8
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	8
3.3. Wyniki badań .....	9
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	9
3.5. Podsumowanie analizy klinicznej .....	10
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>12</b>
<b>6. Podsumowanie .....</b>	<b>16</b>
<b>7. Źródła.....</b>	<b>18</b>
<b>8. Załączniki.....</b>	<b>19</b>
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji .....	19

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.28.2020<sup>3</sup>. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2021<sup>4</sup> oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 38/2021<sup>5</sup> w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny) we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii–niedobory tetrahydrobiopteryny (BH4), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Należy przy tym wskazać stanowisko prof. Marii Giżewskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, na temat podlegających ocenie wskazań: ekspertka zwróciła uwagę, że *nie powinno się już stosować terminu „nietypowa postać fenyloketonurii”, tylko ogólnie deficyty tetrahydrobiopteryny*. Dalej prof. Giżewska zwraca uwagę, że *nie ma takiej jednostki chorobowej jak defekt syntazy biopteryn. Powinno się używać terminu deficyty tetrahydrobiopteryny dla ogólnego określenia grupy 6 zaburzeń w metabolizmie BH4), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)*.

W niniejszym raporcie przyjęto nazewnictwo proponowane przez prof. Giżewską poza fragmentami, w których powoływano się na informacje przekazane przez Ministra Zdrowia.

### 1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.653.2024.2.KSz z dnia 15.04.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego: Kuvan, dichlorowodorek sapropteryny, tabletki do sporządzania roztworu doustnego 100 mg we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – niedobory tetrahydrobiopteryny (BH4), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH). Przedstawione dane dotyczą okresu od stycznia do grudnia 2023 r.

W przedmiotowych wskazaniach w 2023 roku, w ramach importu docelowego, wydano 54 zgody na refundację ww. produktu leczniczego dla 23 pacjentów na łączną liczbę 590 opakowań zbiorczych po 30 tabletek.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu cena produktu leczniczego Kuvan, dichlorowodorek sapropteryny, tabletki do sporządzania roztworu doustnego 100 mg wynosi 4 165,03 zł za 30 tabletek. Jest to szacunkowa cena sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2024 r.).

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

<sup>3</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/332/RPT/332\\_OT.4311.28.2020\\_Kuvan.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/332/RPT/332_OT.4311.28.2020_Kuvan.pdf), data dostępu:08.07.2024 r.

<sup>4</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/332/SRP/U\\_13\\_90\\_29032021\\_s\\_38\\_Kuvan.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/332/SRP/U_13_90_29032021_s_38_Kuvan.pdf), data dostępu:08.07.2024 r.

<sup>5</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/332/REK/38\\_202\\_Kuvan.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/332/REK/38_202_Kuvan.pdf), data dostępu:08.07.2024 r.

**Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Kuvan w okresie styczeń - grudzień 2023r.**

Opakowanie	Koszt za opakowanie produktu [zł]	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgodę na refundację [zł]*
Kuvan, sapropterinum, tabletki do sporządzania roztworu doustnego 100 mg, 30 tabletek w opakowaniu	4 165,03	23	54	590	2 457 367,70

\* Oszacowania własne analityków

## 2. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 5-10.07.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: tetrahydrobiopterin, BH4, deficiency, sapropterin, management, guidelines, treatment. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Szukano wytycznych opublikowanych po zakończeniu prac nad raportem nr OT.4311.28.2020.

Odnaleziono jeden dokument: irlandzkie wytyczne preskrypcyjne dotyczące zastosowania dichlorowodorku sapropteryny w leczeniu hiperfenylalaninemii u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z fenylketonurią i zaburzeniami tetrahydrobiopteryny (HSE 2022/2024).

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, iż terapia sapropteryną może być rozważana w przypadkach hiperfenylalaninemii u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w każdym wieku z niedoborem BH4 (np. niedobór syntazy 6-piruwoiloilotetrahydropteryny (PTPS)), którzy wykazali odpowiedź na takie leczenie.

Odnalezione wytyczne są zbieżne z wytycznymi opisanymi w raporcie nr OT.4311.28.2020.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>HSE 2022/2024</b> (Irlandia) Opublikowane: wrzesień 2022 Aktualizacja: wrzesień 2024 <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia dichlorowodorkiem sapropteryny (Kuvan) hiperfenylalaninemii u dorosłych i dzieci z fenylketonurią oraz niedoborami tetrahydrobiopteryny</b></p> <p>Terapię <b>sapropteryną</b> można wdrożyć u pacjentów, którzy ukończyli trójfazowy protokół inicjacji terapii sapropteryną i spełnili wszystkie kryteria wymagane w poszczególnych fazach.</p> <p><u>Inicjacja terapii sapropteryną - protokół trójfazowy:</u> składa się z testu obciążeniowego, próby sapropteryny i długoterminowej sześciomiesięcznej próby leczenia.</p> <p><u>Faza 1 (test obciążeniowy):</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> m.in. diagnoza Fenylketonurii (PKU) wymagającej postępowania dietetycznego mającego na celu utrzymanie odpowiednich stężeń Phe, maksymalizacja spożycia białka bezpośrednio przed testem obciążeniowym, ocena wyjściowego stężenia Phe (co najmniej 3 pomiary w miesiącu poprzedzającym badanie)</p> <p>Test obciążeniowy trwający 48 godzin przeprowadza się w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych (według uznania lekarza). Test wymaga podania dawki sapropteryny wynoszącej 20 mg/kg raz dziennie przez dwa dni. Druga dawka jest podawana 24 godziny po pierwszej dawce. Próbkę krwi są pobierane 0, 8, 16 i 24 godziny po każdej dawce sapropteryny. Obliczona dzienna dawka na podstawie masy ciała powinna być zawsze zaokrąglona do najbliższej wielokrotności 100 mg.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zadowalająca odpowiedź jest definiowana jako obniżenie stężenia Phe we krwi o co najmniej 30% od wartości wyjściowej.</p> <p><u>Faza 2:</u>  <u>Kryteria włączenia:</u> m.in. uzyskanie zadowalającej odpowiedzi na sapropterynę w 1. fazie, zgoda pacjenta na cotygodniowe badanie próbek krwi oraz rejestrowanie spożywanych pokarmów przez co najmniej 3 dni w ciągu każdego tygodnia.</p> <p>Próba sapropteryny mająca na celu określenie optymalnej dawki leku. Pacjenci zaczynają od dawki 10 mg/kg/dzień, która może być dostosowywana co tydzień w zakresie od 1 do 20 mg/kg/dzień. Aby lepiej kontrolować dawkowanie i dietę, pacjenci przesyłają cotygodniowe próbki krwi Phe. Proces ten trwa około dwóch miesięcy.</p> <p>Optymalne dawkowanie sapropteryny definiuje się jako dawkę, która prowadzi do osiągnięcia co najmniej 75% poziomu Phe we krwi w zakresie docelowym, czyli mniej niż 600 µmol/L dla pacjentów w wieku 12 lat lub starszych oraz mniej niż 360 µmol/L dla pacjentów poniżej 12 roku życia, oraz wzrost wymiany białek (co najmniej dwukrotnie), z istotnym zmniejszeniem zapotrzebowania na białko syntetyczne, klinicznie odpowiednie do stanu odżywienia danego pacjenta.</p> <p><u>Faza 3:</u> długoterminowa próba sześciomiesięczna z sapropteryną mająca na celu optymalizację długoterminowej odpowiedzi na leczenie sapropteryną dla indywidualnego pacjenta przez okres sześciu miesięcy. Co tydzień badane są próbki krwi pacjentów pod kątem stężenia Phe. Dawka sapropteryny może być dostosowywana (1-20 mg/kg/dzień) w celu osiągnięcia odpowiedzi, która jest definiowana jako co najmniej 75% docelowego stężenia Phe we krwi (Phe poniżej 600 µmol/L dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych oraz poniżej 360 µmol/L dla pacjentów poniżej 12 lat). Dostosowanie diety umożliwia zwiększenie wymiany białka (co najmniej 2-krotnie) przy znacznym zmniejszeniu zapotrzebowania na białko syntetyczne, odpowiednio do stanu odżywienia pacjenta. Pacjenci, którzy pomyślnie ukończyli sześciomiesięczne leczenie sapropteryną i zostali uznani za reagujących, są kwalifikowani do dalszego długoterminowego leczenia.</p> <p><u>Dodatkowe ustalenia:</u>  Zgodnie z uznaniem lekarza, zgodnie z międzynarodowymi standardami, <b>terapia sapropteryną może być rozważana</b> w przypadkach matczynego PKU (jeśli kobiety reagują na sapropterynę i samodzielne leczenie dietetyczne zawiodło), lub <b>w przypadkach hiperfenyloalaninemii u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w każdym wieku z niedoborem BH4 (np. niedobór syntazy 6-piruwoiloilotetrahydropteryny (PTPS)), którzy wykazali odpowiedź na takie leczenie.</b></p> <p><u>Zaprzestanie terapii sapropteryną</u>  Terapię sapropteryną należy zakończyć, podczas 3. fazy lub podczas długoterminowo zleconej terapii, jeśli wystąpi któryś z wymienionych poniżej czynników:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nietolerancja sapropteryny z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>• rozpoznanie innej choroby mającej wpływ na długość życia pacjenta, jeśli leczenie nie przyniosłoby długotrwałych korzyści,</li> <li>• stężenia Phe we krwi stale przekraczają górny zakres docelowy i nie ma poprawy związanej z jakimkolwiek zwiększeniem dawki sapropteryny podczas fazy 3.,</li> <li>• stan odżywienia pogarsza się w ocenie lekarza lub dietetyka,</li> <li>• brak uczęszczania na wizyty kontrolne w celu oceny i monitorowania.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

Skróty: HSE - ang. Health Service Executive, BH4 – tetrahydrobiopteryna, Phe – fenylalanina, PKU - fenylketonuria



### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniach 29-30 lipca 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w marcu 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kuvan we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny, w tym defekt syntazy 6- pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 18.03.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.28.2020. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

**Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)**

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• deficyty tetrahydrobiopteryny, w tym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ defekt syntazy 6- pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS),</li> <li>○ deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH).</li> </ul> </li> </ul>	populacja inna niż w kryteriach włączenia badań
<b>Interwencja</b>	produkt leczniczy Kuvan (sapropteryna)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparatory</b>	nie ograniczono.	nie ograniczono
<b>Punkty końcowe</b>	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
<b>Typ badań</b>	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne</li> </ul> Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne/ metaanalizy</li> </ul> W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>• badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>• badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>• badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej</li> <li>• badania przekrojowe</li> <li>• opisy przypadków (min. 5 pacjentów)</li> </ul>	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
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje pełnotekstowe</li> <li>• publikacje w języku polskim lub angielskim</li> <li>• dane z rejestrów pacjentów</li> <li>• publikacje opublikowane po 18 marca 2021 r.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych</li> <li>• publikacje w językach innych niż polski i angielski.</li> </ul>

#### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- **Hsu 2023** – retrospektywna analiza danych 12 pacjentów z defektem syntazy 6- pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS) pod kątem występowania hiperprolaktynemii jako późnego objawu choroby.



### 3.3. Wyniki badań

Tabela 4. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p><b>Hsu 2023</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b> retrospektywny opis serii przypadków</p> <p><b>Populacja:</b> N=12, pacjenci w wieku &gt;12 lat z defektem syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS) leczeni w okresie noworodkowym i leczeni bezpośrednio po diagnozie w jednym ośrodku w Tajwanie;</p> <p>Średni wiek pacjentów (10 pacjentów dorosłych i 2 pacjentów &gt;12 r.ż.): 27,5 (IQR=7,9) lat</p> <p><b>Interwencja:</b> saproteryna: średnia dawka: 3,3 (IQR=1,5) mg/kg/dzień lewodopa: średnia dawka: 11,8 (IQR=4,8) mg/kg/dzień w 3-4 podzielonych dawkach</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> styczeń 1991 r. – czerwiec 2023 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cel badania: ocena hiperprolaktynemii jako późnego objawu choroby</li> <li>• Wybrane wyniki: Średnie stężenie Phe we krwi w ostatnim pomiarze: 76,9 (IQR = 28,7) <math>\mu\text{mol/L}</math>, Średnie stężenie Tyr we krwi w ostatnim pomiarze: 93,5 (IQR = 37, 1) <math>\mu\text{mol/L}</math>. U wszystkich pacjentów wzrost przebiegał normalnie, dwóch spośród 12 pacjentów miało nadwagę (BMI wynosiło 26,6 i 30,3). U części pacjentów występowało zaburzenie zachowania typu borderline, ale autorzy odstąpili od analizy, ponieważ nie było to przedmiotem badania.</li> <li>• Wnioski autorów: Autorzy uznali, że prawidłowe stężenie Phe we krwi było w dużej mierze wynikiem stosowania doustnej terapii BH4.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybrane wyniki: W okresie dojrzewania pogarszał się <i>compliance</i> w zakresie przyjmowania leków, a po ominięciu dawki leku stężenie prolaktyny wzrastało; u 5 spośród 12 pacjentów stężenie prolaktyny było podwyższone mimo prawidłowego przyjmowania leków.</li> </ul>

Skróty: **Phe** – fenyloalanina, **Tyr**- tyrozyna

### 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie ChPL Kuvan:

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane wystąpiły w przybliżeniu u około 35% z 579 pacjentów w wieku 4 lat i powyżej, u których stosowano leczenie dichlorowodorkiem saproteryny (od 5 do 20 mg/kg masy ciała na dobę) w badaniach klinicznych produktu leczniczego Kuvan. Najczęściej opisywanymi reakcjami niepożądanymi są bóle głowy i wodnisty nieżyt nosa.

W innym badaniu klinicznym, u około 30% z 27 dzieci w wieku poniżej 4 lat, u których stosowano leczenie dichlorowodorkiem saproteryny (10 mg/kg lub 20 mg/kg masy ciała na dobę) wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej opisywanymi reakcjami niepożądanymi są „zmniejszony poziom aminokwasów” (hipofenyloalaninemia), wymioty i nieżyt nosa.

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Podaż w diecie

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Kuvan muszą stale przestrzegać ścisłej diety, ubogiej w fenyloalaninę i podlegać regularnej kontroli stanu klinicznego (jak kontrola stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi, podaży składników odżywczych i ocena rozwoju psychomotorycznego).

- Małe stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi

Utrzymujące się lub nawracające zaburzenia na poziomie szlaków metabolicznych fenyloalaniny - tyrozyny – dihydroksy-L-fenyloalaniny (DOPA) mogą prowadzić do zaburzenia syntezy białek organizmu oraz zmniejszonego wytwarzania neuroprzekaźników. Przedłużająca się ekspozycja na zmniejszone stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi w okresie niemowlęcym związana była z zaburzeniami rozwoju neurologicznego dzieci. Aby zapewnić odpowiednią kontrolę stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi oraz prawidłową równowagę

żywieniową, konieczne jest bezwzględne przestrzeganie diety ubogiej w fenyloalaninę oraz kontrolowanie całkowitej podaży białek w trakcie leczenia produktem leczniczym Kuvan.

- Zaburzenia zdrowia

W przypadku wystąpienia innych chorób należy skonsultować się z lekarzem, gdyż może dojść do zwiększenia stężenia fenyloalaniny we krwi.

- Napady drgawkowe

Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Kuvan pacjentom leczonym lewodopą. Podczas jednoczesnego podawania lewodopy i sapropteryny u pacjentów z niedoborem BH4 obserwowano przypadki napadów drgawkowych, nasilone napady drgawkowe, zwiększoną pobudliwość i drażliwość.

- Przerwanie leczenia

Po przerwaniu leczenia może dojść do reakcji z odbicia polegającej na zwiększeniu stężenia fenyloalaniny we krwi powyżej wartości odnotowanych przed rozpoczęciem leczenia.

- Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę, to znaczy zasadniczo jest „wolny od sodu”.

### 3.5. Podsumowanie analizy klinicznej

Nie udało się odnaleźć prospektywnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dichlorowodoru sapropteryny stosowanego u pacjentów z deficytem tetrahydrobiopteryny, w tym defektem syntazy 6- pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS) lub deficytem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH). Odnaleziono jedynie retrospektywną analizę wyników badań 12 pacjentów z 6-PTPS skupioną na ocenie hiperprolaktynemii jako późnego objawu choroby, Hsu 2023.

Kluczowe ograniczenia odnalezionego badania to inny cel badawczy, retrospektywny charakter badania oraz brak wyników stężenia fenyloalaniny przed włączeniem terapii sapropteryną (wszyscy opisani pacjenci zostali zdiagnozowani w wieku noworodkowym i od tego czasu stosowano u nich leczenie).

Autorzy publikacji Hsu 2023 uznali, że prawidłowe stężenie Phe we krwi było w dużej mierze wynikiem stosowania doustnej terapii BH4.

Wyniki publikacji Hsu 2023 są spójne z wynikami badań opisanymi w raporcie nr OT.4311.28.2020.

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

W raporcie wykorzystano opinię jednego eksperta przedstawioną w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Liczebność populacji według stanowiska eksperta klinicznego

Pytanie	Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Obecna liczba chorych w Polsce	niedobory tetrahydrobiopteryny (BH4), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS)	Deficyty 6-PTPS Kilkanaście
	deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)	Kilka
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	niedobory tetrahydrobiopteryny (BH4), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS)	Od zera do kilku/rok
	deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)	Od zera do kilku/rok
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	niedobory tetrahydrobiopteryny (BH4), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS)	I rok nie mam wiedzy na ten temat II rok j.w.
	deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)	I rok j.w. II rok j.w.

Prof. Giżewska w swojej opinii nadmieniła, że do powyższej listy powinien być dodany jeszcze niezwykle rzadko występujący niedobór dehydratazy pterynokarbinoloaminowej (primapterinuria) (PCC) leczony z wyboru sapropteryną (ekspertka podała, że nie ma wiedzy na temat liczby przypadków z tą jednostką chorobową w Polsce.

Tabela 6. Stanowisko eksperta klinicznego

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Aktualnie dichlorowodorek sapropteryny (Kuvan) dostępny jest jedynie w ramach importu docelowego, co stanowi utrudnienie w porównaniu z uzyskiwaniem dla pacjenta leków refundowanych w ramach obwieszczenia Ministra Zdrowia.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	<i>Umieszczenie leku w obwieszczeniu refundacyjnym.</i>
Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	<i>Problemem są opóźnienia w realizacji wniosków. Chorzy są całkowicie uzależnieni od dostępu do leczenia sapropteryną, która jest lekiem ratującym ich zdrowie i życie.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	<i>Stosowanie dichlorowodoru sapropteryny w omawianych wskazaniach (deficyty 6-PTPS i GTP-CH + dodany deficyt PCC) powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty pediatrii metabolicznej lub lekarza medycyny dorosłych posiadających doświadczenie w prowadzeniu tej szczególnej grupy pacjentów. Jeżeli dawkowanie i sposób podania są zgodne z wytycznymi, nadużycia i niewłaściwe zastosowanie nie powinno mieć miejsca.</i>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p><i>Taką subpopulacją mogą być chorzy z hiperfenyloalaninią związaną z deficytem w aktywności enzymu hydroksylazy fenylalaninowej (PAH), którzy odpowiadają na sapropterynę ( tzw. BH4 wrażliwe postaci PKU).</i></p> <p><i>U osób tych leczenie dichlorowodorkiem sapropteryny może być alternatywą lub wsparciem przy stosowaniu niezwykle restrykcyjnej diety ubogofenyloalaninowej. Leczenie sapropteryną w BH4 wrażliwych wariantach fenylketonurii spowodowanej deficytami w aktywności PAH jest dostępne w wielu krajach na świecie, w tym we wszystkich krajach Unii Europejskiej. Polska jest jedynym krajem UE, w którym chorzy na PKU mają dostęp tylko do jednej opcji terapeutycznej, czyli diety ubogofenyloalaninowej. Ta niezwykle trudna dieta sprowadza się do wykluczenia z jadłospisu chorego na PKU wszystkich pokarmów bogatobiałkowych, w tym chleba, makaronów, ciast i innych produktów z mąki zbóż, mięsa, ryb, jaj, mleka, produktów sojowych, warzyw strączkowych i wielu innych. Konieczne jest natomiast stosowanie mieszanek aminokwasowych pozbawionych fenylalaniny ( min. 3 x dziennie), jako podstawowego źródła „bezpiecznego” dla chorych białka oraz żywności niskobiałkowej, która jest bardzo ważnym źródłem energii w diecie pacjentów. Polscy chorzy na PKU nie mają refundowanej żywności niskobiałkowej, co dodatkowo w wielu rodzinach obniża jakość kontroli metabolicznej choroby.</i></p> <p><i>W populacji około 3000 chorych na PKU w Polsce około 15-20% może odpowiedzieć na leczenie BH4. Może to dotyczyć także kobiet chorych na PKU, które są zagrożone ryzykiem urodzenia ciężko uszkodzonego dziecka w ramach zespołu fenylketonurii matczynej. Każdego roku rodzi się 20-30 takich dzieci.</i></p>
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p><i>Z omawianej terapii korzystają tylko pacjenci z deficytami tetrahydrobiopteryny lub chorzy z BH4 wrażliwymi wariantami PKU</i></p>

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.653.2024.2.KSz z dnia 15.04.2024 r.) w 2023 r. w ramach importu docelowego rozpatrzone pozytywnie 54 wnioski na refundację produktu leczniczego Kuvan. Zrefundowano 590 opakowań zbiorczych (po 30 tabletek każde) dla 23 pacjentów na łączną kwotę ok. 2,5 mln zł, z czego:

- 48 pozytywnych decyzji dla 21 pacjentów z defektem syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny (6- PTPS) – 552 opakowania, kwota refundacji: 2 299 096,56 zł;
- 6 pozytywnych decyzji dla 2 pacjentów z deficytem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH) - 38 opakowań, kwota refundacji: 158 271,14 zł.

Na tej podstawie obliczono średnią roczną liczbę opakowań produktu leczniczego Kuvan przypadającą na pacjenta w zależności od wskazania jako 26 w przypadku pacjenta z defektem syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny (6- PTPS) lub 19 w przypadku pacjenta z deficytem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH). Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 7. Średnia liczba opakowań produktu leczniczego Kuvan przypadająca na pacjenta na rok na podstawie danych MZ – oszacowanie Agencji**

Wskazanie	Liczba pacjentów, dla których sprowadzono preparat Kuvan w 2023 r.	Liczba sprowadzonych opakowań w 2023 roku	Średnia liczba opakowań/ pacjenta*
defekt syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny (6-PTPS)	21	552	26,29
deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)	2	38	19
<b>Łącznie</b>	23	590	-

\*średnia liczba opakowań zakłada wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta, w rzeczywistości zaś dawkowanie zależy od masy ciała pacjenta

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, cena ww. produktu leczniczego wynosiła 4 165,03 zł za 1 opakowanie zbiorcze zawierające 30 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2024 r.). Na tej podstawie oszacowano średni roczny koszt terapii jednego pacjenta w zależności od rozpoznania na 111,5 tys. zł w przypadku pacjenta z defektem syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny (6- PTPS) lub 80,6 tys. zł w przypadku pacjenta z deficytem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH). Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 8. Koszt wnioskowanej technologii (Kuvan, sapropterinum), średni roczny koszt terapii jednego pacjenta – oszacowanie Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ**

Wskazanie	CHB (zł)	CD (zł)	WDS (zł)	Cena dla płatnika (zł)	Średnia liczba opakowań/ pacjenta/ rok	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)
defekt syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny (6-PTPS)	4 165,03*	4 245,59	3,2	4 242,39	26,29	111 514,33
deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)					19	80 605,46

\* zgodnie z pismem MZ (PLD.45340.653.2024.2.KSz): cena produktu leczniczego Kuvan to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową

Skróty: **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Kuvan, *początkowa dawka u pacjentów dorosłych i dzieci z niedoborem BH4 wynosi 2 mg do 5 mg/kg masy ciała. Dawkę można zwiększać do całkowitej dawki 20 mg/kg masy ciała na dobę. Kuvan występuje w postaci tabletek po 100 mg. Dawka dobową, obliczoną na podstawie masy ciała pacjenta, powinna zostać zaokrąglona do najbliższej pełnej wielokrotności liczby 100. Na przykład obliczona dawka 401 do 450 mg powinna zostać zaokrąglona w dół do 400 mg, co odpowiada 4 tabletkom. Obliczona dawka równa 451 do 499 mg powinna zostać zaokrąglona w górę do 500 mg, co odpowiada 5 tabletkom. (...) W przypadku pacjentów z niedoborem BH4, całkowitą dawkę dobową należy podzielić na 2 lub 3 podania rozłożone w ciągu doby.* Zatem dziennie pacjenci mogą przyjmować początkowo od 1 (dawkowanie 2 mg/kg masy ciała) do 5 tabletek (5 mg/kg m.c. przy m.c. wynoszącej 100 kg) dziennie, a przy maksymalnej dopuszczalnej dawce 20 mg/kg m.c. przy masie ciała wynoszącej 100 kg pacjenci powinni przyjmować 20 tabletek dziennie.

Ponadto, odnaleziono informację o dopuszczeniu do obrotu produktów generycznych dla produktu leczniczego Kuvan:

- Sapropterin Dipharma (podmiot odpowiedzialny: Dipharma Arzneimittel GmbH): dopuszczono w Europie 16.02.2022 r.<sup>6</sup>
- Sapropterin Dihydrochloride (podmiot odpowiedzialny: Logixx Pharma Ltd): dopuszczono w Wielkiej Brytanii 23.05.2023 r.<sup>7</sup>
- Sapropterin dihydrochloride (podmiot odpowiedzialny: Teva UK Limited): dopuszczono do obrotu w Wielkiej Brytanii 01.10.2021 r.<sup>8</sup>

Poniżej przedstawiono odnalezione informacje dotyczące cen produktów generycznych, które zestawiono z ceną produktu leczniczego Kuvan. Ceny generycznych produktów leczniczych są niższe od ceny leku Kuvan.

<sup>6</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sapropterin-dipharma#authorisation-details>, data odczytu: 17.07.2024 r.

<sup>7</sup> <https://www.medicines.org.uk/emc/product/15073/smhc>, data odczytu: 17.07.2024 r.

<sup>8</sup> <https://www.medicines.org.uk/emc/product/13150/smhc>, data odczytu: 17.07.2024 r.

**Tabela 9. Odnalezione ceny generycznych produktów leczniczych zawierających sapropterynę.**

Produkt leczniczy	Kraj, z którego pochodzi cena	Cena 1 opakowania [zł]	Oszacowana cena za 1 tabletkę [zł]
<b>Kuvan, 100 mg, 30 tabletek</b>	Cena detaliczna importowanego produktu leczniczego oszacowana na podstawie ceny hurtowej brutto wskazanej w zleceniu MZ	4 245,59 <sup>9</sup>	141,52
<b>Sapropterin Dipharma, 100 mg, 30 tabletek</b>	Dania	3 222,20 <sup>10</sup>	107,41
<b>Sapropterin Dipharma, 100 mg, 120 tabletek</b>	Dania	6 303,90 <sup>11</sup>	52,53
<b>Sapropterin Dipharma, 100 mg, 30 tabletek</b>	Belgia	1 175,18 <sup>12</sup>	39,17
<b>Sapropterin Dipharma, 100 mg, 30 tabletek</b>	Belgia	4 564,56 <sup>13</sup>	38,03

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, liczba pacjentów, dla których zrefundowano ocenianą interwencję w 2023 r. wynosiła 23, w tym 21 pacjentów z defektem syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny (6-PTPS) oraz 2 pacjentów z deficytem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH).

Wygenerowane dane NFZ wskazują, że średnia liczba chorych, u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: E70.1 z lat 2014-2022 wynosi odpowiednio 1906 i 372. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Liczebność pacjentów, u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: E70.1 (obejmujący m.in. defekt syntazy 6 – pirogronylo-tetrahydrobiopteryny (6-PTPS), oraz deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)) wg danych NFZ**

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Średnia z lat 2014-2022
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD- 10: E70	5 634	5 281	5 133	4 908	4 532	4 320	3 611	3 636	3 846	1 915	4545
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD- 10: E70.1	353	371	416	374	363	394	339	350	391	1	372

Źródło: baza SWIAD

Z uwagi na to, iż wskazany wyżej kod ICD-10 E70.1 obejmuje szersze wskazania niż te będące przedmiotem niniejszego raportu, trudno na podstawie danych NFZ oszacować liczebność ocenianej populacji w Polsce. Zakres kodów ICD-10 wskazano poniżej w tabeli.

**Tabela 11. Rozpoznanie przyporządkowane do kodu ICD-10 E70.1**

Rozpoznanie	kod ICD-10
Zaburzenia przemian aminokwasów aromatycznych	E70.1 Inne hiperfenyloalaninemie

<sup>9</sup> cena detaliczna oszacowana na podstawie ceny podanej w zleceniu

<sup>10</sup> obliczono na podstawie średniego kursu NBP z dnia 17.07.2024 r. (1 DKK = 0,5751 zł), cena za opakowanie wynosi 5 602,85 DKK według informacji na stronie: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/10421>, data odczytu: 17.07.2024 r.

<sup>11</sup> obliczono na podstawie średniego kursu NBP z dnia 17.07.2024 r. (1 DKK = 0,5751 zł), cena za opakowanie wynosi 10 961,40 DKK według informacji na stronie: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/10421>, data odczytu: 17.07.2024 r.

<sup>12</sup> obliczono na podstawie średniego kursu NBP z dnia 17.07.2024 r. (1 EUR = 4,2904 zł), cena za opakowanie wynosi 273,91 EUR według informacji na stronie: <https://apothekjansen.be/en/pharmacy/AREGA-MEDICAL/260816/Sapropterin-dipharma-100mg-oplostabl-30>, data odczytu: 17.07.2024 r.

<sup>13</sup> obliczono na podstawie średniego kursu NBP z dnia 17.07.2024 r. (1 EUR = 4,2904 zł), cena za opakowanie wynosi 1063,90 EUR według informacji na stronie: [Sapropterin dipharma 100mg oplostabl 120 - Apotheek Jansen-Ceuppens](https://www.apothekjansen.be/en/pharmacy/Sapropterin-dipharma-100mg-oplostabl-120-Apotheek-Jansen-Ceuppens), data odczytu: 17.07.2024 r.



Zdaniem ankietowanej na potrzeby niniejszego raportu prof. Marii Giżewskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, szacunkowa liczba chorych z defektem syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny (6-PTPS) to kilkunastu chorych, zaś na deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH) choruje w Polsce kilka osób.

W oparciu o przedstawione informacje przyjęto, że liczba chorych stosujących dichlorowodorek sapropteryny pozostanie na poziomie wskazanym w zleceniu MZ.

Oszacowane wydatki płatnika na leczenie całej ocenianej populacji w Polsce wyniosą 2,34 mln zł w przypadku pacjentów z defektem 6-PTPS oraz 161,2 tys. zł w przypadku pacjentów z deficytem GTP-CH, dając łączną kwotę 2,5 mln zł. Należy mieć na uwadze, że poniższe obliczenia mają charakter jedynie poglądowy, z uwagi na schemat dawkowania sapropteryny, niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu produktu leczniczego zawierającego sapropterynę sprowadzanego zza granicy oraz niepewność dotyczącą liczebności chorych w kolejnych latach. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Koszt wnioskowanej technologii (Kuvan, sapropterinum), roczny koszt terapii całej populacji**

Wskazanie	Roczny koszt terapii jednego pacjenta [zł]	Liczba chorych w Polsce	Roczny koszt terapii całej populacji chorych [zł]
defekt syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny (6-PTPS)	111 514,33	21	2 341 800,93
deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)	80 605,46	2	161 210,92
<b>Suma</b>	192 119,79	23	2 503 011,85

Zgodnie z informacją przekazaną przez MZ, w analizowanych wskazaniach w 2023 roku w ramach importu docelowego sprowadzono również 2 inne produkty lecznicze:

- Tript-OH, Dopadura C 100/25 mg – we wskazaniu: defekt syntazy 6 – pirogronylo-tetrahydrobiopteryny (6-PTPS),
- Tript-OH – we wskazaniu deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforany (GTP-CH).

Z uwagi na fakt, iż zarówno karbidopa w skojarzeniu z lewodopą (Dopadura C), jak i oksytryptan (Tript-OH) mają inne mechanizmy działania i inne zarejestrowane wskazania, produkty lecznicze Tript-OH i Dopadura C nie stanowią komparatora dla będącej przedmiotem oceny sapropteryny.



## 6. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.28.2020<sup>14</sup>, na podstawie którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 38/2021 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Kuvan, tabletki do sporządzania roztworu doustnego 100 mg we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii–niedobory tetrahydrobiopteryny (BH4), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu(GTP-CH). Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej, nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej oraz wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Zgodnie z informacją zawartą w piśmie ze zleceniem MZ znak: PLD.45341.653.2024.2.KSz z dnia 15.04.2024 r. cena ww. leku wynosi 4 165,03 zł za 1 opakowanie zbiorcze po 30 saszetek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny leku pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2024 r.)

W roku 2023, w ramach importu docelowego, wydano 54 zgody na refundację tego środka dla 23 pacjentów, co obejmuje łączną liczbę 590 opakowań zbiorczych po 30 saszetek każde.

### Wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 05-10.07.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: tetrahydrobiopterin, BH4, deficyty, sapropterin, management, guidelines, treatment. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Szukano wytycznych opublikowanych po zakończeniu prac nad raportem nr OT.4311.28.2020.

Odnaleziono jeden dokument: irlandzkie wytyczne preskrypcyjne dotyczące zastosowania dichlorowodorku sapropteryny w leczeniu hiperfenylalaninemii u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z fenyloketonurią i zaburzeniami tetrahydrobiopteryny (HSE 2022/2024).

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, iż terapia sapropteryną może być rozważana w przypadkach hiperfenylalaninemii u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w każdym wieku z niedoborem BH4 (np. niedobór syntazy 6-piruwoiloilotetrahydropteryny (PTPS)), którzy wykazali odpowiedź na takie leczenie.

Odnalezione wytyczne są zbieżne z wytycznymi opisanymi w raporcie nr OT.4311.28.2020.

### Wskazanie dowodów naukowych

Nie udało się odnaleźć prospektywnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dichlorowodorku sapropteryny stosowanego u pacjentów z deficytem tetrahydrobiopteryny, w tym defektem syntazy 6- pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS) lub deficytem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu

<sup>14</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/262/RPT/OT.4311.18.2020\\_Glycosade\\_raport\\_2021.03.11\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/262/RPT/OT.4311.18.2020_Glycosade_raport_2021.03.11_BIP.pdf), data odczytu 17.06.2024 r.

(GTP-CH). Odnaleziono jedynie retrospektywną analizę wyników badań 12 pacjentów z 6-PTPS skupioną na ocenie hiperprolaktynemii jako późnego objawu choroby, Hsu 2023.

Kluczowe ograniczenia odnalezionego badania to inny cel badawczy, retrospektywny charakter badania oraz brak wyników stężenia fenyloalaniny przed włączeniem terapii sapropteryną (wszyscy opisani pacjenci zostali zdiagnozowani w wieku noworodkowym i od tego czasu stosowano u nich leczenie).

Autorzy publikacji Hsu 2023 uznali, że prawidłowe stężenie Phe we krwi było w dużej mierze wynikiem stosowania doustnej terapii BH4.

Wyniki publikacji Hsu 2023 są spójne z wynikami badań opisanymi w raporcie nr OT.4311.28.2020.

### **Opinie ekspertów klinicznych**

W raporcie wykorzystano opinię jednego eksperta klinicznego, prof. dr hab. n. med. Marii Giżewskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej.

Prof. Giżewska wskazała, iż *aktualnie dichlorowodorek sapropteryny (Kuvan) dostępny jest jedynie w ramach importu docelowego, co stanowi utrudnienie w porównaniu z uzyskiwaniem dla pacjenta leków refundowanych w ramach obwieszczenia Ministra Zdrowia. Zdaniem ekspertki chorzy są całkowicie uzależnieni od dostępu do leczenia sapropteryną, która jest lekiem ratującym ich zdrowie i życie.*

### **Wpływ na wydatki z budżetu płatnika publicznego**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2023 r. w ramach importu docelowego rozpatrzono pozytywnie 54 wnioski na refundację produktu leczniczego Kuvan. Zrefundowano 590 opakowań zbiorczych (po 30 tabletek każde) dla 23 pacjentów na łączną kwotę ok. 2,5 mln zł, z czego:

- 48 pozytywnych decyzji dla 21 pacjentów z defektem syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny (6-PTPS) - 552 opakowania, kwota refundacji: 2 299 096,56zł;
- 6 pozytywnych decyzji dla 2 pacjentów z deficytem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH) – 38 opakowań, kwota refundacji: 158 271,14 zł.

Na tej podstawie obliczono średnią roczną liczbę opakowań produktu leczniczego Kuvan przypadającą na pacjenta w zależności od wskazania jako 26 w przypadku pacjenta z defektem syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny (6-PTPS) lub 19 w przypadku pacjenta z deficytem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH).

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, cena ww. produktu leczniczego wynosiła 4 165,03 zł za 1 opakowanie zbiorcze zawierające 30 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2024 r.).

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta oszacowano w zależności od rozpoznania na 111,5 tys. zł w przypadku pacjenta z defektem syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny (6-PTPS) lub 80,6 tys. zł w przypadku pacjenta z deficytem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH). Roczny koszt terapii jednego pacjenta obarczony jest niepewnością z uwagi na dawkowanie leku Kuvan oraz odnalezioną informację o dopuszczeniu do obrotu produktów generycznych dla produktu leczniczego Kuvan.

Biorąc pod uwagę dane dotyczące liczebności populacji pacjentów przekazane przez MZ, wygenerowane dane NFZ oraz opinię eksperta, przyjęto, że liczba chorych stosujących dichlorowodorek sapropteryny pozostanie na poziomie wskazanym w zleceniu MZ, jednakże założenie to obarczone jest niepewnością.

Oszacowane wydatki płatnika na leczenie całej ocenianej populacji w Polsce wyniosą 2,34 mln zł w przypadku pacjentów z defektem 6-PTPS oraz 161,2 tys. zł w przypadku pacjentów z deficytem GTP-CH, dając łączną kwotę 2,5 mln zł. Należy mieć na uwadze, że obliczenia te mają charakter jedynie poglądowy, z uwagi na schemat dawkowania sapropteryny, niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu produktu leczniczego zawierającego sapropterynę sprowadzanego zza granicy oraz niepewność dotyczącą liczebności chorych w kolejnych latach.

## 7. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

**HSE 2022/2024 (Irlandia)** Crushell E, Hughes J, Monavari A et al. HSE Guideline for Sapropterin Dihydrochloride (Kuvan®) Treatment of Hyperphenylalaninaemia in Adults and Paediatric Patients with Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin Disorders <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/protocols/hse-prescribing-guideline-for-sapropterin-dihydrochloride-kuvan-treatment.pdf> (data dostępu: 23.07.2024 r.)

### Pozostałe publikacje

**CHPL** [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kuvan-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kuvan-epar-product-information_pl.pdf), (data dostępu: 05.07.2024 r.)

**Hsu 2023** Hsu RH, Lee NC, Chen HA et al. Late-onset symptomatic hyperprolactinemia in 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. Orphanet Journal of Rare Diseases (2023) 18:351.

## 8. Załączniki

### 8.1 Strategia wyszukiwania publikacji

9 Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Kuvan w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Medline (data wyszukiwania: 29.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: (((((((((((((((((((((Tetrahydrobiopterin Deficiency[Title/Abstract]) OR (BH4 Deficiency[Title/Abstract])) OR (6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency[Title/Abstract])) OR ("6-PTPS"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields])) OR ("6-PTPS"[All Fields] AND ("deficiencies"[All Fields] OR "deficiencies"[All Fields] OR "deficiency"[MeSH Subheading] OR "deficiency"[All Fields] OR "deficient"[All Fields] OR "deficients"[All Fields])))) OR (PTPS deficiency[Title/Abstract])) OR (PTPSD[Title/Abstract])) OR (GTP Cyclohydrolase deficiency[Title/Abstract])) OR (GTP-CH deficiency[Title/Abstract])) OR (GTP-CHD[Title/Abstract])) OR (GTP-CHD[Title/Abstract]) OR (Tetrahydrobiopterin Deficiency[Supplementary Concept])) OR (Tetrahydrobiopterin Deficiency[Supplementary Concept])) OR (BH4 Deficiency[Supplementary Concept])) OR (BH4 Deficiency[Supplementary Concept])) OR (6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency[Supplementary Concept])) OR (6-PTPS deficiency[Supplementary Concept])) OR (PTPS deficiency[Supplementary Concept])) OR (PTPSD[Supplementary Concept])) OR (GTP Cyclohydrolase deficiency[Supplementary Concept])) OR (GTP-CH deficiency[Supplementary Concept])) OR (GTP-CHD[Supplementary Concept]))	349
#2	Search: (((((((((((((((((((((Tetrahydrobiopterin Deficiency[Title/Abstract]) OR (BH4 Deficiency[Title/Abstract])) OR (6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency[Title/Abstract])) OR ("6-PTPS"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields])) OR ("6-PTPS"[All Fields] AND ("deficiencies"[All Fields] OR "deficiencies"[All Fields] OR "deficiency"[MeSH Subheading] OR "deficiency"[All Fields] OR "deficient"[All Fields] OR "deficients"[All Fields])))) OR (PTPS deficiency[Title/Abstract])) OR (PTPSD[Title/Abstract])) OR (GTP Cyclohydrolase deficiency[Title/Abstract])) OR (GTP-CH deficiency[Title/Abstract])) OR (GTP-CHD[Title/Abstract])) OR (GTP-CHD[Title/Abstract]) OR (Tetrahydrobiopterin Deficiency[Supplementary Concept])) OR (Tetrahydrobiopterin Deficiency[Supplementary Concept])) OR (BH4 Deficiency[Supplementary Concept])) OR (BH4 Deficiency[Supplementary Concept])) OR (6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency[Supplementary Concept])) OR (6-PTPS deficiency[Supplementary Concept])) OR (PTPS deficiency[Supplementary Concept])) OR (PTPSD[Supplementary Concept])) OR (GTP Cyclohydrolase deficiency[Supplementary Concept])) OR (GTP-CH deficiency[Supplementary Concept])) OR (GTP-CHD[Supplementary Concept]))	5 113
#3	#1 AND #2	319
#4	Filters: from 2021/3/18 - 2024/7/29	43

10 Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Kuvan w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Embase (data wyszukiwania: 30.07.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(Tetrahydrobiopterin Deficiency or BH4 Deficiency or 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency or 6-PTPS deficiency or PTPS deficiency or PTPSD or GTP Cyclohydrolase deficiency or GTP-CH deficiency or GTP-CHD).ab,kf,ti.	484
2	(tetrahydrobiopterin or BH4 or sapropterin or "sapropterin*" or Kuvan).ab,kf,ti.	5 592
3	1 and 2	444

11 Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Kuvan w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 30.07.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	BH4 Deficiency):ti,ab,kw OR (BH4 Deficient):ti,ab,kw OR (Tetrahydrobiopterin Deficiency):ti,ab,kw	24
#2	(6 Pyruvoyltetrahydropterin Synthase Deficiency):ti,ab,kw OR (6 PTPS Deficiency):ti,ab,kw OR (PTPS deficiency):ti,ab,kw	1
#3	(GTP Cyclohydrolase deficiency):ti,ab,kw OR (GTP-CH deficiency):ti,ab,kw OR (GTP-CHD):ti,ab,kw	2
#4	#1 or #2 or #3	25
#5	(tetrahydrobiopterin):ti,ab,kw OR (BH4):ti,ab,kw OR (sapropterin):ti,ab,kw OR (sapropterin*):ti,ab,kw OR (kuvan):ti,ab,kw	217

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	#4 and #5	24
#6	#4 and #5 with Cochrane Library publication date from Mar 2021 to Jun 2024	10

