



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 83/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Kuvan (sapropterinum) we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – niedobory tetrahydrobiopteryny (BH4), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Kuvan (sapropterinum), 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).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Niniejsze stanowisko stanowi aktualizację pozytywnego Stanowiska Rady Przejrzystości nr 38/2021.

Sapropteryna, substancja czynna produktu leczniczego Kuvan, jest syntetycznym odpowiednikiem naturalnie występującej w organizmie tetrahydrobiopteryny (BH4), która jest kofaktorem enzymu hydroksylazy farnyloalaniny oraz aminokwasów tyrozyny i tryptofanu.

Niedobory BH4 obejmują grupę rzadkich zaburzeń neurometabolicznych powodowanych przez mutacje patogenne w genach odpowiadających za biosyntezę i regenerację BH4. W ciężkich postaciach objawy obejmują liczne dysfunkcje neurologiczne, które z czasem postępują. Dzieci dotknięte chorobą mogą również wykazywać opóźnienia rozwojowe i upośledzenia psychomotoryczne, a czasem niepełnosprawność intelektualną. W przypadku braku leczenia u pacjentów występują złożone objawy neurologiczne, parkinsonizm, choroby degeneracyjne mózgu, przedwczesna śmierć.

Produkt leczniczy Kuvan wskazany jest w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci w każdym wieku chorujących na fenyloketonurię (PKU) lub z niedoborem BH4, u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia. Liczne rekomendacje kliniczne wskazują na konieczność suplementacji

sapropteryną w celu utrzymywania właściwego poziomu fenyloalaniny. Stosowanie sapropteryny może być na tyle skuteczne, że dalsze stosowanie diety niskofenyloalaninowej nie będzie konieczne. W opinii eksperta klinicznego, oceniany lek jest bezwzględnie konieczny w leczeniu deficytów BH4.

Lek Kuvan jest finansowany ze środków publicznych w ramach procedury importu docelowego od 2009 r. W ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu sprowadzany jest również produkt leczniczy Tript-OH (oksytryptan; 5-HTP) i Dopadura C (karbidopa w skojarzeniu z lewodopą). Leki te mają inny mechanizm działania i inne zarejestrowane wskazania, w związku z tym nie stanowią komparatora dla sapropteryny.

Dowody naukowe

W okresie od poprzedniej decyzji o refundacji odnaleziono jeden nowy dokument: irlandzkie wytyczne preskrypcyjne dotyczące zastosowania dichlorowodorku sapropteryny w leczeniu hiperfenyloalaninemii 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 hiperfenyloalaninemii u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w każdym wieku z niedoborem BH4 (np. niedobór syntazy 6-pirogronylotetrahydropteryny (PTPS)), którzy wykazali odpowiedź na takie leczenie, Odnalezione wytyczne są zbieżne z wytycznymi opisanymi w raporcie nr OT.4311.28.2020.

Nie zostały odnalezione opublikowane w tym okresie żadne prospektywne badania kliniczne. Opublikowana została jedynie retrospektywna analiza wyników badań 12 pacjentów z 6-PTPS, dotycząca jednak tylko oceny hiperprolaktynemii jako późnego objawu choroby (Hsu 2023). Autorzy publikacji uznali, że prawidłowe stężenie fenyloalaniny 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.

Problem ekonomiczny

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.

Cena ww. produktu leczniczego wynosiła 4 165,03 zł za 1 opakowanie zbiorcze zawierające 30 tabletek. 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).

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.

W 2022 roku dopuszczono do obrotu w UE produkty generyczne dla produktu leczniczego Kuvan: Sapropterin Dipharma. Cena opakowania jest aktualnie niższa niż cena leku Kuvan: o 40-100 zł za tabletkę.

Główne argumenty decyzji

- terapia zgodna ze standardami klinicznymi i rekomendacje kliniczne nie uległy zmianie;
- nie pojawiły się żadne doniesienia naukowe, które mogłyby stanowić przesłanki do zmiany dotychczasowej decyzji;
- nie istnieją inne technologie medyczne, które mogłyby zastąpić terapię sapropteryną w analizowanych wskazaniach.

Uwagi Rady

- refundacja powinna obejmować nie tylko produkt w postaci tabletek do sporządzania roztworu, ale także proszek do sporządzania roztworu (100 mg i 500 mg);
- zasadne jest objęcie refundacją produktu leczniczego generycznego;
- w związku z bardzo wysokim kosztem produktu leczniczego i bardzo małym wykorzystaniem tabletki lub proszku u dzieci (np. dla dziecka o masie ciała 2 kg używa się tylko 3-4 ml z 40-80 ml roztworu sporządzonego z 1 tabletki, a resztę należy odrzucić) celowe jest rozważenie przepisywania w pediatrii recepturowego proszku w dawce pediatrycznej, przygotowanego z tabletki lub proszku leku gotowego.
- Rada jest zdania, że terapią powinni zostać objęci także pacjenci z PCD (deficyt dehydratazy karbinoloaminowej pteryny).
- Rada jest zdania, że powinno się sprowadzać produkt najtańszy.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.10.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.28.2020) „Kuvan (sapropterinum) we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – niedobory tetrahydrobiopteryny (BH₄), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)”. Data ukończenia: 1 sierpnia 2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.