



Rekomendacja nr 28/2026

z dnia 20 lutego 2026 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Tript-OH oraz Levotonine (L-5-hydroksytryptofan) we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych Tript-OH oraz Levotonine (L-5-hydroksytryptofan) we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny.

Uzasadnienie

Ocena dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych:

- Tript-OH (L-5-hydroksytryptofan, oxytryptan, 5-HTP),
- Levotonine (L-5-hydroksytryptofan, 5-HTP),

we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny (BH4).

Produkt leczniczy Levotonine jest zarejestrowany we Francji i refundowany we wskazaniu leczenie mioklonii poanoksydacyjnych (Zespół Lance'a-Adamsa), z kolei Tript-OH jest dopuszczony do obrotu we Włoszech, gdzie jest dostępny na receptę w tym samym wskazaniu, jednak bez refundacji. W ocenianym wskazaniu, obejmującym leczenie deficytów tetrahydrobiopteryny, stosowanie obu leków odbywa się poza zakresem ich zarejestrowanych wskazań w populacji dzieci i dorosłych.

Produkt leczniczy Tript-OH (L-5-hydroksytryptofan/oxytryptofan) był już przedmiotem prac Agencji i uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji w 2013 roku, we wskazaniu: fenyloketonuria – defekt syntezy biopteryn (Rekomendacja 72/2013) oraz 2022 roku, we wskazaniu zgodnym z obecnym (Rekomendacja 87/2022).

Aktualnie w terapii deficytów tetrahydrobiopteryny nie są dostępne alternatywne technologie medyczne. Wytyczne INTD 2020 zalecają stosowanie 5-HTP w pierwszej linii leczenia większości rodzajów deficytów BH4, w skojarzeniu z L-dopą i inhibitorem dekarboksylazy.

Ocenę skuteczności oparto na wynikach trzech badań obserwacyjnych, które wskazują, że stosowanie 5-HTP w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu pacjentów z niedoborem BH4 może wiązać się z poprawą objawów neurologicznych, takich jak zaburzenia ruchu, zaburzenia napięcia mięśniowego i napady padaczkowe. Projekt dostępnych badań oraz brak możliwości oceny efektów monoterapii nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności omawianej interwencji. Profil bezpieczeństwa 5-HTP oceniono jako ogólnie dobry, bez sygnałów ciężkiej toksyczności, choć charakterystyki obu produktów leczniczych (ChPL) wskazują na rzadkie, ale poważne działania niepożądane wymagające monitorowania. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmują objawy żołądkowo-jelitowe, senność i niespecyficzne reakcje ogólne.

Koszty leków i wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych przedstawionych przez Ministerstwo Zdrowia. Prognozowane roczne wydatki płatnika publicznego na finansowanie ocenianej technologii w ramach importu docelowego w całej populacji docelowej (24 pacjentów) mogą wynieść od ok. 0,23 mln PLN do ok. 0,6 mln PLN.

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, szczególnie uwzględnienie 5-HTP w pierwszej linii leczenia deficytów tetrahydrobiopteryny przez wytyczne kliniczne, dobry profil bezpieczeństwa, umiarkowane obciążenie budżetu płatnika, a także pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych Tript-OH oraz Levotonine (L-5-hydrokсыtryptofan) we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych:

- Tript-OH (L-5-hydrokсыtryptofan) 50 mg (opakowanie 30 kapsułek),
- Tript-OH (L-5-hydrokсыtryptofan) 100 mg (opakowanie 20 kapsułek),
- Levotonine (L-5-hydrokсыtryptofan) 100 mg (opakowanie 100 kapsułek),

we wskazaniu deficytu tetrahydrobiopteryny, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907).

Problem zdrowotny

Deficyty tetrahydrobiopteryny (BH4) stanowią grupę bardzo rzadkich chorób neurometabolicznych, na które składają się deficyty sześciu substancji:

- autosomalnej dominującej cyklohydrolazy trójfosforanu guanozyny I (AD-GTPCH),
- autosomalnej recesywnej cyklohydrolazy trójfosforanu guanozyny I (AR-GTPCH),
- syntazy 6-pirowylo-tetrahydropteryny (PTPS),
- reduktazy sepiapterynowej (SR),
- reduktazy Q-dihydropterydynowej (QDPR),
- dehydratazy pteryn-4-alfa-karbinolanowej (PCD).

Kliniczne następstwa deficytów BH4 są wieloaspektowe, natomiast do objawów, na które może oddziaływać podawanie 5-HTP należą: zaburzenia modulacji nastroju, funkcji poznawczych, układu nagrody, procesów uczenia się i pamięci oraz innych procesów fizjologicznych zależnych od biosyntezy serotoniny, a także zaburzenia snu, przede wszystkim fazy REM, związane z upośledzeniem biosyntezy melatoniny.

Częstość występowania deficytów BH4 na świecie nie jest dokładnie znana; występują zauważalne różnice między krajami. Brak jest także danych dotyczących liczby chorych w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

W Polsce 5-HTP jest dostępny wyłącznie w postaci suplementów diety, które nie spełniają wymogów stawianych produktom leczniczym w zakresie potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu sprowadzane są również produkty lecznicze Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny) oraz Dopadura C (karbidopa w skojarzeniu z lewodopą), często stosowane łącznie z 5-HTP. W związku z tym należy uznać, że brak jest alternatywnych technologii medycznych mogących zastąpić 5-HTP.

Opis wnioskowanego świadczenia

Oceniane produkty lecznicze umożliwiają uzupełnienie niedoborów 5-hydrokсыtryptofanu (5-HTP), wynikających z deficytów BH4. Po podaniu 5-HTP jest metabolizowany do serotoniny, a następnie serotonina metabolizowana jest do melatoniny. Ze względu na niską biodostępność, lek podaje się w skojarzeniu z obwodowym inhibitorem dekarboksylazy, takim jak karbidopa lub benzerazyd.

Produkt leczniczy Levotonine jest zarejestrowany we Francji w leczeniu mioklonii poanoksydacyjnych, (Zespołu Lance'a-Adamsa), a Tript-OH posiada dopuszczenie do obrotu we Włoszech, we wskazaniu: mioklonie poanoksydyczne u dorosłych pacjentów. W ocenianym wskazaniu, obejmującym leczenie deficytów tetrahydrobiopteryny, stosowanie obu produktów leczniczych odbywa się poza zakresem ich zarejestrowanych wskazań w populacji dzieci i dorosłych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do przeglądu włączono trzy badania dotyczące stosowania L-5-hydroksytryptofanu we wskazaniu deficyty tetrahydrobiopteryny: jednoosrodkowe badanie retrospektywne (Bozaci 2021) i retrospektywną serię przypadków (Ray 2022), z których każde obejmowało 9 pacjentów leczonych głównie skojarzeniem L-dopy z 5-HTP, często z dodatkiem innych terapii (m.in. BH4, kwasu foliowego, diety niskofenyloalaninowej, leków przeciwpadaczkowych lub przeciwdystonicznych), a także opis przypadku 19-letniego pacjenta (Erdal 2024).

Dodatkowo w wyniku wyszukiwania wolnotekstowego odnaleziono dwie publikacje (Das 2004, Kuseyri 2018) opisujące bezpieczeństwo stosowania 5-HTP u pacjentów z niedoborem BH4.

Skuteczność

W badaniu Bozaci 2021 odnotowano znaczną poprawę zaburzeń ruchowych u jednej z pacjentek w trakcie kilkumiesięcznej obserwacji oraz u dwóch pacjentów po włączeniu amantadyny z powodu podwyższonego poziomu prolaktyny.

W badaniu Ray 2022, w którym 5-HTP stosowano u 5 z 9 pacjentów, leczenie skojarzone wiązało się z poprawą rozwoju psychoruchowego u większości chorych oraz złagodzeniem objawów dystonii, przy zróżnicowanej odpowiedzi w zakresie kontroli napadów padaczkowych.

W opisie przypadku Erdal 2024 terapia L--dopą i 5-HTP u pacjenta z deficytem SR przyniosła znaczną poprawę zaburzeń ruchowych i napięcia mięśniowego bez wystąpienia dyskinez.

Bezpieczeństwo

Dostępne dane obserwacyjne wskazują na dobry profil bezpieczeństwa 5-HTP u pacjentów z niedoborem BH4 również kobiet w ciąży, bez sygnałów toksyczności ani ciężkich działań niepożądanych, choć nie są one w pełni spójne z informacjami zawartymi w ChPL Tript-OH i Levotonine, zgodnie z którymi lek jest przeciwwskazany w okresie ciąży i które opisują rzadkie, ale poważne działania niepożądane wymagające monitorowania.

Do najczęściej zgłaszanych objawów należą dolegliwości żołądkowo-jelitowe, senność oraz niespecyficzne objawy ogólne.

Ograniczenia

Dostępne badania, obejmujące retrospektywne opisy przypadków i niewielkie serie przypadków, prowadzone głównie w populacji dziecięcej, a także fakt stosowania terapii skojarzonej bez możliwości oceny efektów monoterapii, nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności omawianej interwencji we wnioskowanej populacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia szacunkowe ceny netto sprzedaży do apteki, zawierające marżę hurtową wynoszą:

- Tript-OH, kapsułki 50 mg – 84,80 PLN za 30 kapsułek,
- Tript-OH, kapsułki 100 mg – 72,69 PLN za 20 kapsułek,
- Levotonine, kapsułki 100 mg - 350,00 PLN za 100 kapsułek.

Na tej podstawie obliczono koszty dla płatnika publicznego za jedno opakowanie produktów leczniczych Tript-OH oraz Levotonine, które wyniosły odpowiednio:

- Tript-OH, 50 mg – 102,41 PLN,
- Tript-OH, 100 mg – 88,61 PLN,
- Levotonine, 100 mg - 398,25 PLN.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);

Nie dotyczy

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

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych przekazanych przez MZ, tj. liczby unikalnych numerów PESEL, dla których w 2024 r. wydano pozytywną decyzję o refundacji w imporcie docelowym produktu leczniczego Tript-OH (24 osoby). Dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL, tj. dla Tript-OH 600–1000mg/dobę u dorosłych, dla Levotonine od 700–1000mg/dobę u dorosłych i dzieci od 15 r.ż. Przeanalizowano osobno minimalny i maksymalny roczny koszt terapii Tript-OH oraz Levotonine na jednego pacjenta, jak również w całej populacji pacjentów z niedoborem BH4.

Roczny koszt płatnika publicznego oszacowany dla jednego pacjenta wyniesie w przypadku:

- Tript-OH: od 9 747,10 do 24 988,04 PLN,
- Levotonine: od 10 354,50 do 14 735,25 PLN,

natomiast dla całej populacji docelowej (24 pacjentów):

- Tript-OH: od ok. 0,23 mln PLN do ok. 0,6 mln PLN,
- Levotonine: od ok. 0,25 mln PLN do ok. 0,35 mln PLN.

Dodatkowa analiza kosztów w populacji pediatrycznej, dla której dawkowanie ustala się w zależności od masy ciała, wskazuje na niższy roczny koszt terapii w porównaniu z populacją dorosłych. Szacunkowo wynosi on w przeliczeniu na jednego pacjenta:

- ok. 2400 PLN – przy założeniu średniej masy ciała dziecka w wieku 9 lat (średni wiek rozpoznania deficytów BH4),
- ok. 4400 PLN – przy średniej masie ciała w wieku 15 lat, odpowiadającej górnej granicy dawkowania dla dzieci określonej w ChPL Levotonine.

Ograniczenia

Główne ograniczenia obejmują: niepewność co do rzeczywistej liczby pacjentów z deficytem BH4 (jednak ze względu na rzadkość choroby, wielkość populacji docelowej nie powinna znacząco odbiegać od szacunków), brak danych dotyczących populacji pediatrycznej (dawkowanie u dzieci jest zależne od masy ciała) oraz fakt, że 5-HTP nie jest stosowany w monoterapii, co powoduje zmienność całkowitych kosztów terapii w zależności od indywidualnych schematów leczenia.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono jedne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia deficytów tetrahydrobiopteryny opracowane przez organizację INTD (ang. International Working Group on Neurotransmitter-related Disorders) z 2020 r. Wytyczne zalecają stosowanie 5-HTP w pierwszej linii leczenia w połączeniu z L- dopą i inhibitorem dekarboksylazy, przy czym siła rekomendacji zależy od typu deficytu: dla deficytów BH4, DHPR, PTPS i SR rekomendacje są silne, dla ARGTPCH - warunkowa, natomiast dla deficytów PCD oraz AD-GTPCH nie wydano rekomendacji ze względu na brak dowodów.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 23.12.2025 (znak pisma: PLD.45340.2647.2025.1.KSz), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Tript-OH oraz Levotonine zawierających substancję czynną L-5-hydroktryptofan, wskazaniu deficytu tetrahydrobiopteryny, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 24/2026 z dnia 16 lutego 2026.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2026 z dnia 16 lutego 2026 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Tript-OH oraz Levotonine (L-5-hydroktryptofan), kapsułki we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryny.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację Tript-OH oraz Levotonine (L-5-hydroktryptofan), we wskazaniu: deficyty tetrahydrobiopteryn, nr DOWM.414.1.2026, data ukończenia 12.02.2026.