



## Rekomendacja nr 55/2011

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8 sierpnia 2011 r.

### **w sprawie zakwalifikowania świadczenie opieki zdrowotnej „leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4), jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego**

**Prezes Agencji rekomenduje** zakwalifikowanie na okres trzech lat świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów, z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4), jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach programu zdrowotnego.

Warunkiem kwalifikacji pacjentów do programu powinno być potwierdzenie badaniami molekularnymi występowania defektu genetycznego związanego z niedoborem 6R-tetrahydrobiopteryny (BH4).

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4), na okres trzech lat.

Nierozpoznany i nieleczony deficyt BH4 prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, a wnioskowana technologia stanowi jedyną alternatywę dla pacjentów, u których wprowadzenie przedmiotowego leczenia hamuje postęp procesu chorobowego, umożliwia poprawę stanu zdrowia i jakości życia pacjentów oraz zapobiega przedwczesnemu zgonowi.

Podstawowe znaczenie ma rozpoczęcie leczenia niedoborów tetrahydrobiopteryny, tak wcześnie, jak to tylko możliwe. Głównym celem tych działań jest uniknięcie występowania nieodwracalnych objawów klinicznych, spowodowanych zaburzeniami neurologicznymi u dzieci oraz zaburzeń poznawczych i innych zaburzeń psychiatrycznych u pacjentów dorosłych, wywołanych utrzymującymi się zwiększonymi stężeniami fenylalaniny we krwi.

Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia staje się koniecznym działaniem prewencyjnym, zapobiega lub minimalizuje objawy choroby i stwarza szansę normalnego funkcjonowania chorych.

#### **Problem zdrowotny**

Hiperfenyloalaninemia to wzrost stężenia fenylalaniny we krwi powyżej 2mg/dl (120µmol). Wrodzona hiperfenyloalaninemia (HPA) obejmuje grupę chorób powodowanych uszkodzeniem jednego ze składników systemu katabolizmu fenylalaniny (aminokwasu egzogenego) na poziomie molekularnym. Hiperfenyloalaninemia jest chorobą o znacznej heterogenności objawów klinicznych. Wszystkie postaci HPA dziedziczone są w sposób autosomalny recesywny. Przyczyną występowania HPA



są mutacje w genie kodującym hydroksylazę fenyloalaninową (PAH), prowadzące do trwałego podwyższenia stężenia fenyloalaniny we krwi i płynach ustrojowych. Defekt ten dotyczy prawie 98% przypadków. W pozostałych przypadkach defekt dotyczy deficytu enzymów związanych z biosyntezą lub metabolizmem tetrahydrobiopteryny (BH4).<sup>2</sup>

Hiperfenyloalaninemia (HPA) spowodowana deficytem tetrahydrobiopteryny BH4 określana też, jako fenyloketonuria nietypowa lub złośliwa HPA, prowadzi do ciężkiego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawy kliniczne są takie same, jak w przypadku fenyloketonurii (PKU), ale nie ustępują pod wpływem leczenia dietetycznego. Objawy uszkodzenia OUN, hipotonia, drgawki i opóźnienie rozwoju umysłowego utrzymują się i nasilają mimo eliminowania fenyloalaniny z diety. Deficyt BH4 wynika z braku lub z obniżonej aktywności jednego z 5 enzymów uczestniczących w odnawianiu aktywnej formy kofaktora lub jego syntezy *de novo*. W istocie deficyt BH4 stanowi kilka zróżnicowanych na poziomie molekularnym i biochemicznym wad metabolizmu. Wspólną cechą deficytu BH4 jest podwyższone stężenie fenyloalaniny we krwi oraz podobny przebieg kliniczny. BH4 jest kofaktorem hydroksylacji fenyloalaniny, ale również dwóch innych aminokwasów: tyrozyny i tryptofanu. Brak BH4 zaburza tym samym syntezę neurotransmiterów: katecholamin i serotoniny. Decyduje to o znacznie cięższym przebiegu hiperfenyloalaninemii zależnej od deficytu BH4. Pacjenci z deficytem BH4 wymagają ponadto leczenia prekursorami neurotransmiterów: lewodopą i 5-hydroksytryptofanem. U chorych z deficytem BH4 występują ciężkie i szybko postępujące zaburzenia neurologiczne.<sup>2</sup>

Patomechanizm uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego wynikający z wysokiego stężenia fenyloalaniny polega na zaburzeniu transportu innych aminokwasów przez błony komórkowe i barierę krew - mózg, czego konsekwencją jest zmniejszenie dostępności tyrozyny i tryptofanu dla neuronów, a także zmniejszenie syntezy neurotransmiterów – serotoniny i dopaminy. Podwyższone stężenie fenyloalaniny powoduje również zmniejszenie syntezy cerebrosulfatydów i szybszy rozpad białka podstawowego- mieliny; szybszy rozpad mieliny i brak zwiększonej syntezy prowadzi do demielinizacji, utraty pewnej liczby neuronów i zaburzeń przewodzenia.<sup>2</sup>

U chorych z deficytem BH4 występują ciężkie i szybko postępujące zaburzenia neurologiczne pod postacią zaburzeń napięcia mięśniowego, zwyczajek temperatury ciała nie mających podłoża zakaźnego, małopłocinicy, opornych na leczenie napadów drgawek, postępującej ataksji, zaburzeń połykania, upośledzenia umysłowego. W większości przypadków nieleczona choroba kończy się zgonem.<sup>2</sup>

Na przestrzeni ostatnich 30 lat w międzynarodowej bazie danych zarejestrowano 495 chorych. Od wprowadzenia w 1989 r. obowiązkowej diagnostyki różnicowej HPA rozpoznaje się deficyt BH4 u 15 pacjentów rocznie na całym świecie. Aktualnie w Polsce 18 pacjentów ma zdiagnozowany deficyt BH4.<sup>2</sup>

W Polsce wykonywane są badania przesiewowe w kierunku PKU u wszystkich noworodków. Obligatoryjne wykonywanie testu przesiewowego noworodków pozwala na wczesne wykrycie podwyższonego stężenia fenyloalaniny we krwi chorego dziecka. Pozwala to na wczesne wykrycie choroby i wdrożenie leczenia w okresie klinicznie bezobjawowym.<sup>2</sup>

Niedobór BH4 jest chorobą wrodzoną, powodującą trwałe i nieodwracalne uszkodzenie układu nerwowego, a nieleczona w większości przypadków kończy się zgonem. Prowadzi do przewlekłego cierpienia i obniżenia jakości życia. Wymaga bezwzględnie leczenia przez całe życie. Kuvan (sapropteryna) jest jedynym, dostępnym aktualnie w Europie lekiem do leczenia chorych z niedoborem tetrahydrobiopteryny.<sup>2</sup>

Należy zaznaczyć, że terapia sapropteryną jest również wskazana w leczeniu fenyloketonurii u dorosłych i dzieci  $\geq 4$  r. ż., u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia. W Polsce ok. 20% pacjentów mogłoby kwalifikować się do tego rodzaju leczenia (tj. ok. 400 osób).<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Eksperti kliniczni<sup>2</sup> nie wymieniają sapropteryny w wytycznych praktyki klinicznej obowiązujących w Polsce odnośnie wnioskowanej technologii. Dotychczas sapropteryna jest dostępna wyłącznie

w ramach procedury importu docelowego i jest finansowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Lek nie jest dostępny w obrocie na terenie Polski.<sup>2</sup>

Odnaleziono publikację „Fenyloketonuria - badania przesiewowe oraz leczenie” prezentującą aktualne (2000) stanowisko ekspertów National Institutes of Health” (*NIH Consensus Statement Online (October 16-18, 2000); 17 (3): 1-27*) opublikowane w czasopiśmie *Medycyna Praktyczna Pediaatria* 2001/04. W publikacji nie uwzględniono jeszcze terapii sapropteryną.<sup>2</sup>

Terapia hiperfenyloalaninemii u pacjentów z wrodzonym niedoborem (BH4) polegająca głównie na suplementacji sapropteryną, wymaga kontynuowania leczenia do końca życia lub chwili wystąpienia działań niepożądanych, które uniemożliwią dalsze stosowanie leku.<sup>2</sup>

Objawom choroby zapobiega się poprzez stosowanie diety niskofenyloalaninowej o różnym zakresie (deficyt PAH), przez doustne podawanie BH4 (deficyt cyklohydrolazy i GTP lub syntazy 6-pirogronylotertahydrobiopterynowej) lub łączne stosowanie diety i uzupełnianie kofaktora (defekt reduktazy tetrahydrobiopterynowej). W deficytach BH4, w celu przywrócenia równowagi neurotransmiterów, podaje się również prekursor dopaminy i serotoniny (lewodopa, karbidopa, 5-hydroksytryptofan).<sup>2</sup>

Zalecany w Polsce optymalny zakres stężenia wynosi 2-6 mg% Phe we krwi w ciągu pierwszych 2 lat życia, ze stopniową liberalizacją reżimu dietetycznego u dzieci starszych, jednak tak, aby stężenie fenylalaniny nie było większe niż 12 mg% (zalecane stężenie w okresie młodzieńczym: 2-10 mg%). W ocenie skuteczności leczenia należy koniecznie zwrócić uwagę nie tylko na iloraz inteligencji, ale również ocenę koncentracji uwagi, koordynacji wzrokowo-ruchowej i szybkości przetwarzania danych.<sup>2</sup>

Zalecana dawka początkowa preparatu wynosi od 2 mg do 5 mg/kg masy ciała 1 raz na dobę. Dawkę można zwiększać do 20 mg/kg masy ciała. W Polsce leczenie HPA prowadzi 14 ośrodków.<sup>2</sup>

Z opinii ekspertów klinicznych wynika, że nie ma innych technologii, które mogłyby być stosowane w rozpatrywanym problemie zdrowotnym.<sup>2</sup>

## Opis wnioskowanego świadczenia

Przekazany przez Ministra Zdrowia projekt programu terapeutycznego dotyczy podawania pacjentom sapropteryny (produkt leczniczy Kuvan).

Sapropteryna jest syntetyczną wersją, odpowiadającą naturalnie występującej 6R-tetrahydrobiopterynie (6R-BH4), która jest kofaktorem enzymu hydroksylazy fenylalaniny oraz aminokwasów tyrozyny i tryptofanu.<sup>3</sup> Tetrahydrobiopteryna uzyskała status leku sierociego w leczeniu hiperfenyloalaninemii w 2004 r.<sup>2</sup>

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego, sapropteryna wskazana jest w leczeniu hiperfenyloalaninemii (ang. HPA) u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i powyżej, chorujących na fenyloketonurię (ang. PKU), u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia. Sapropteryna jest również wskazana w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci z niedoborem tetrahydrobiopteryny (ang. BH4), u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia.<sup>3</sup>

W trakcie przyjmowania sapropteryny, należy przestrzegać diety ubogiej w fenylalaninę oraz kontrolować przyjmowanie produktów białkowych.<sup>3</sup>

Początkowa dawka sapropteryny u pacjentów dorosłych i dzieci z niedoborem BH4 wynosi od 2 mg do 5 mg/kg masy ciała, jeden raz na dobę. Dawkę można zwiększać do 20 mg/kg masy ciała/dobę. Może być konieczne podanie całej dawki dobowej w 2 lub 3 dawkach, w celu optymalizacji działania terapeutycznego.<sup>3</sup>

Produkt leczniczy Kuvan nie był badany u dzieci w wieku poniżej 4 lat. Dane dotyczące długotrwałego stosowania sapropteryny są ograniczone.<sup>3</sup>

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy leczenia hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4).

Od 2009 r. terapia produktem leczniczym Kuvan jest finansowana przez NFZ w ramach procedury importu docelowego. Lek nie jest dostępny w obrocie na terenie Polski.<sup>2</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Celem prowadzonych analiz była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa sapropteryny w leczeniu hiperfenyloalaninemii u chorych z niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4). W tym celu poddano ocenie raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny oraz wykonano wyszukiwania własne.<sup>2</sup>

Ocena efektywności klinicznej sapropteryny u chorych z niedoborem tetrahydrobiopteryny jest trudna i opiera się na badaniach klinicznych niższej jakości (brak badań z randomizacją dotyczących rozpatrywanej populacji). Należy mieć jednak na uwadze, że niedobór tetrahydrobiopteryny jest schorzeniem bardzo rzadkim (1 na milion), co ogranicza lub nawet uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnych badań z randomizacją.<sup>2</sup>

Do analizy efektywności klinicznej włączono 11 opisów przypadków obejmujących co najmniej 5 chorych oraz 1 doniesienie konferencyjne opisujące wyniki wstępne prospektywnego badania analitycznego obejmującego kohortę pacjentów z niedoborem BH4 leczonych sapropteryną.<sup>2</sup> Badanie kliniczne przedstawione w publikacji Wasserstein 2008 jest badaniem niezakończonym, a informacje na temat wstępnych wyników pochodzące ze streszczenia konferencyjnego i posteru przypadków obejmowały heterogeniczną grupę pacjentów.<sup>2</sup>

Wśród 11 badań obserwacyjnych, będących opisami przypadków pacjentów z pierwotnym niedoborem BH4 zidentyfikowano 4 badania dotyczące oceny skuteczności terapii skojarzonej oraz 7 badań, w których opisano zarówno wyniki terapii skojarzonej, jak i poprzedzającego ją skryningu. Terapia skojarzona obejmowała podawanie głównie: tetrahydrobiopteryny, L-dopy/karbidowy i 5-hydroksytryptofanu.<sup>2</sup>

Włączone opisy przypadków były bardzo zróżnicowane odnośnie ocenianej populacji, momentu rozpoczęcia leczenia, dawkowania, leczenia skojarzonego i okresu obserwacji, nie posiadały ściśle określonego protokołu. Wszyscy pacjenci mieli nietypową fenylketonurię związaną z niedoborem BH4. W 7 badaniach badaną populację stanowiły dzieci (0-7 lat), w 4 badaniach – dorośli (18-47 lat). Czas terapii wynosił od 5 m-cy do 18,5 roku.<sup>2</sup>

Efekt zdrowotny mierzony stężeniem Phe (które pierwotnie wynosiło od 151 do 3437  $\mu\text{M}$ ) w większości badań utrzymano w granicach normy (120  $\mu\text{M}$ ). Z trzech badań wynikało, że terapia może obniżać poziom Phe we krwi nawet bez stosowania diety eliminacyjnej. Autorzy większości badań stwierdzili, że wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia terapii był istotnie skorelowany z wartościami ilorazu inteligencji u badanych pacjentów.<sup>2</sup>

Na podstawie analizowanych opisów przypadków oraz wstępnych wyników analitycznego badania obserwacyjnego, można jednak wnioskować, że jest to leczenie bezpieczne, zapewniające kontrolę stężenia fenylalaniny, a u tych chorych nie ma konieczności stosowania diety eliminacyjnej. W materiałach przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny nie przedstawiono żadnych informacji na ten temat w odniesieniu do pacjentów leczonych w Polsce.<sup>2</sup>

W doniesieniu konferencyjnym Wasserstein 2008, dotyczącym populacji 12 pacjentów z pierwotnym niedoborem BH4, opisano wyniki wstępne uzyskane po 10 tygodniach badania. Autorzy przyjęli wartość 360  $\mu\text{M}$  jako próg, poniżej którego można uznać, że stężenie fenylalaniny jest kontrolowane. Przed rozpoczęciem leczenia sapropteryną stężenie fenylalaniny <360  $\mu\text{M}$  stwierdzono u 10 (83,3%) pacjentów (95% CI: 51,6%; 97,9%). Podczas stosowania sapropteryny w każdym punkcie czasowym pomiaru stężenie fenylalaniny było <360  $\mu\text{M}$  przynajmniej u 11 chorych (92%). Lek był dobrze tolerowany.<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Wyniki badania *Wasserstein 2008* wykazały, że sapropteryna była dobrze tolerowana. Nie stwierdzono przypadków zgonów i wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Analiza parametrów życiowych i badanie fizykalne nie wykazały niepożądanych efektów stosowanego leczenia.

Stężenie Phe we krwi podczas terapii u żadnego z pacjentów nie było poniżej dolnej granicy normy. Działania niepożądane wystąpiły u 9 pacjentów (75%). Najczęstszymi były: biegunka u 4 chorych (33%) i wymioty u 3 (25%). Wszystkie przypadki biegunki zostały ocenione, jako możliwie/prawdopodobnie związane z leczeniem, w przypadku wymiotów taki związek opisano w 2 przypadkach. U 1 pacjenta wystąpiła dystonia o ciężkim nasileniu oceniona, jako niezwiązana z działaniem leku.<sup>2</sup>

Z informacji uzyskanych z Charakterystyki produktu leczniczego wynika, że działania niepożądane wystąpiły u około 35% z 579 pacjentów, u których stosowano leczenie chlorowodorkiem sapropteryny (5 do 20 mg/kg masy ciała na dobę) w badaniach klinicznych. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy i wodnisty nieżyt nosa.<sup>3</sup>

Jako częste zidentyfikowano ból gardła i krtani; niedrożność nosa; kaszel; biegunkę; wymioty; bóle brzucha. Po przerwaniu leczenia może dojść do reakcji z odbicia, polegającej na zwiększeniu stężenia fenyloalaniny we krwi powyżej wartości sprzed rozpoczęcia leczenia.<sup>3</sup>

Na podstawie analizowanych opisów przypadków oraz wstępnych wyników analitycznego badania obserwacyjnego, można jednak wnioskować, że jest to leczenie bezpieczne, zapewniające kontrolę stężenia fenyloalaniny, a u tych chorych nie ma konieczności stosowania diety eliminacyjnej.<sup>2</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Celem analizy była oceny opłacalności w Polsce stosowania preparatu sapropteryny w leczeniu w ramach programu zdrowotnego hiperfenyloalaninemii wywołanej pierwotnym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4) u dorosłych i dzieci, u których stwierdzono odpowiedź na ten rodzaj leczenia.<sup>2</sup>

Ze względu na rodzaj dostępnych badań klinicznych, brak danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych oraz brak komparatorów przyjęto założenie, że cały koszt programu terapeutycznego z udziałem sapropteryny (scenariusz nowy) będzie jednocześnie kosztem inkrementalnym dla płatnika, co oznacza brak kosztów w scenariuszu aktualnym (analiza minimalizacji kosztów przy zerowym koszcie w scenariuszu aktualnym). Przyjęto 1-letni horyzont czasowy. Ocena zużycia zasobów została dokonana na podstawie opracowanego projektu programu zdrowotnego.<sup>2</sup>

W analizie uwzględniono koszt sapropteryny oraz koszt kwalifikacji i monitorowania pacjenta w ramach programu zdrowotnego. W wariantcie podstawowym analizy całkowity średni koszt leczenia sapropteryną przez rok jednego pacjenta z pierwotnym niedoborem BH4 oszacowano ok. ■■■ PLN, przy czym ponad 78% (średnio ■■■ PLN) stanowi koszt leku.<sup>2</sup>

Wykonana 1-kierunkowa analiza wrażliwości wykazała niewielką zmienność wyniku końcowego, jedynie w przypadku, gdy przyjęto, że długość każdej hospitalizacji wynosi 3 dni zamiast jednego, roczny koszt programu wzrósł względem wyniku podstawowego o ok. 28%.<sup>2</sup>

### **Wpływ na budżet płatnika**

Celem analizy było oszacowanie prawdopodobnych wydatków płatnika publicznego, związanych z wprowadzeniem w Polsce finansowania preparatu sapropteryny w ramach programu zdrowotnego, w leczeniu hiperfenyloalaninemii wywołanej pierwotnym niedoborem BH4 u dorosłych i dzieci, u których stwierdzono odpowiedź na ten rodzaj leczenia.<sup>2</sup>

Analiza została przygotowana z perspektywy płatnika publicznego, w 5-letnim horyzoncie czasowym. Porównywano scenariusz aktualny (brak finansowania sapropteryny ze środków publicznych ze scenariuszem nowym, w którym lek jest finansowany w ramach programu zdrowotnego). Przedstawiono 3 warianty nowego scenariusza: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się liczebnością i tempem przyrostu populacji objętej leczeniem. Oszacowano, że w ciągu 5 lat populacja pacjentów objętych programem będzie wzrastała od 18 w I roku do 26 w V roku (w wariantcie minimalnym: od 17 do 21, w wariantcie maksymalnym: od 19 do 31). Dawkowanie leku określono na podstawie terapii dotychczas leczonych pacjentów w Polsce. W wariantcie podstawowym wydatki NFZ związane z realizacją programu oszacowano na ■■■ PLN w I roku i wzrosną do ■■■ PLN w V roku. W

wariancie minimalnym wydatki NFZ będą wzrastały od ■■■ (I rok) do ■■■ PLN (V rok), zaś w wariantcie maksymalnym: od ■■■ (I rok) do ■■■ PLN (V rok).<sup>2</sup>

Oceniając opłacalność terapii sapropteryną oraz wpływ na wydatki płatnika publicznego należy dodatkowo zwrócić uwagę, że od 2009 r. NFZ ponosi koszty terapii sapropteryną w ramach procedury importu docelowego (ponad ■■■ PLN w 2010r. i ok. ■■■ PLN w ciągu 5 m-cy 2011r.). Zatem uruchomienie programu obejmującego wąską populację pacjentów, zdefiniowaną w projekcie programu, nie powinno znacząco zwiększyć faktycznych wydatków NFZ. Średni koszt leczenia sapropteryną 1 pacjenta w 2010 r. faktycznie poniesiony przez NFZ wyniósł ■■■ PLN.<sup>2</sup>

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W publikacji niemieckiej *Nenad Blau, Georg F. Hoffmann James Leonard, Joe T. R. Clarke (Eds.); Physician's Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases (2006)* wymieniono, jako jedną ze strategii terapeutycznych BH4 (tetrahydrobiopterynę) w fenyloketonurii/hiperfenyloalaninemii odpowiadającej na leczenie BH4 (związanej z niedoborem BH4); zalecana dawka 5-20 mg/kg/db. w zależności od postaci choroby oraz wieku. Inne zalecane leki (w zależności od problemu zdrowotnego) to L-Dopa, karbidopa, 5-hydrokсыtryptofan. W przypadku niedoboru BH4 pożądany poziom Phe to 240-360 μmol/l.<sup>2</sup>

*Swiss Group for Inborn Errors of Metabolism (SGIEM)* w dokumencie *Recommendations about the use of tetrahydrobiopterin (BH4) in phenylketonuric (PKU) patients in Switzerland (2010)* rekomenduje rozważenie terapii BH4 u pacjentów z PKU z uwzględnieniem następujących warunków: pacjenci z PKU wymagający leczenia dietą (poziom Phe > 400 μmol/l); możliwe jest stosowanie leku *off-label* u pacjentów < 4rż.; terapia powinna być rozważana jedynie u pacjentów z pełną odpowiedzialnością (osiągnięcie spożycia Phe odpowiadającego minimalnemu bezpiecznemu spożyciu białka).<sup>2</sup>

Brytyjski NHS; *North East Treatment Advisory Group; Sapropterin (Kuvan®) in the management of phenylketonuria*; 2009 r. szacuje populację docelową na 30-80 pacjentów w obrębie NHS North East.

Stwierdzono, że sapropteryna jest pierwszym dostępnym lekiem w PKU. Badania kliniczne wykazały, że niektóre grupy pacjentów mogą odnieść korzyści z terapii (istotne obniżenie poziomu Phe we krwi). W badaniach klinicznych zastosowano specjalny proces selekcji pacjentów, trudny do osiągnięcia w praktyce. Najczęstszym punktem końcowym w badaniach był odsetek pacjentów, u których osiągnięto redukcję ≥ 30% Phe we krwi w porównaniu do wartości wyjściowych.

Dane ze stosunkowo krótko trwających badań wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa (większość działań niepożądanych – ze strony przewodu pokarmowego, bólów głowy – miało łagodne nasilenie). Roczny koszt terapii oszacowano na 20 000 – 50 000 GBP (tj. ok. 90 000 – 224 500 PLN) w zależności od dawkowania przy czym sapropteryna najprawdopodobniej nie spełnia konwencjonalnych kryteriów efektywności kosztowej (koszt/QALY). Lek będzie dostarczany bezpłatnie dopóki odpowiedź pacjenta na leczenie nie zostanie ustalona (≤ 28 dni).<sup>2</sup>

*La Revue Prescrire; Février 2010/Tome 30 N° 316* wskazuje, że stosowanie sapropteryny w fenyloketonurii wydaje się pozwalać na złagodzenie reżimu dietetycznego ubogiego w fenyloalaninę u niektórych dzieci, bez występowania poważnych działań niepożądanych. Stopień złagodzenia diety jest często umiarkowany, czasami istotny. Istniejące dowody naukowe nie pozwalają na określenie efektu terapeutycznego sapropteryny u pacjentów z deficytem tetrahydrobiopteryny. Brak jest danych dotyczących stosowania sapropteryny u kobiet w ciąży i dzieci < 4rż.<sup>2</sup>

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

*The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC, Styczeń 2011)* rekomenduje niefinansowanie sapropteryny (Kuvan) w leczeniu fenyloketonurii ze względu na fakt, iż dane dotyczące pacjentów były niewystarczające do identyfikacji subpopulacji, w której terapia sapropteryną przynosiłaby znaczącą kosztowo-efektywną korzyść kliniczną.<sup>2</sup>

W dokumencie zaznaczono, że wykazano obniżenie poziomu Phe w wyniku terapii sapropteryną u niektórych pacjentów z PKU, tym niemniej wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco szczegółowo w jaki sposób należałoby identyfikować pacjentów, dla których terapia byłaby kosztowo-efektywna. Zaproponowany program (*Kuvan Starter Program*) jest użyteczny do skryningu i identyfikowania pacjentów odpowiadających na leczenie, ale wynik ten nie pozwala na określenie stopnia uzyskiwanych efektów klinicznych (pożądane jest uzyskanie klinicznie istotnej odpowiedzi), określenia też wymagają kryteria włączenia i zakończenia terapii.<sup>2</sup>

Francuski *Haute Autorité de Santé* wydał w 2009 r. pozytywną opinię *Commission de la Transparence* dotyczącą włączenia Kuvanu na listę leków stosowanych w szpitalach we wskazaniu i dawkach określonych w ChPL. W dokumencie oszacowano wielkości populacji docelowej na ok. 230 pacjentów (oszacowanie teoretyczne). Zawarto również stwierdzenie, że w praktyce pacjenci odpowiadający na leczenie będą mieli stosowaną terapię Kuvanem również wówczas, gdy stosowanie restrykcyjnej diety okaże się trudne do zaakceptowania. Wartość dodana terapii Kuvanem została określona jako umiarkowana. Lek nie powinien być stosowany u dzieci poniżej 4. rż. (brak badań klinicznych).<sup>2</sup>

*Scottish Medicines Consortium* oraz *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* (2009) Z powodu niedostarczenia przez podmiot odpowiedzialny dokumentacji, sapropteryna nie jest rekomendowana do stosowania w rozpatrywanym wskazaniu.<sup>2</sup>

Szwedzka TLV (2009) przedstawiła negatywną rekomendację ze względu na niepewność co do uzyskiwanych korzyści klinicznych podczas długotrwałego leczenia oraz wysoki koszt terapii w hiperfenyloalaninemii. W przypadku pacjentów z niedoborem BH4 oszacowano, że koszt QALY wynosi ok. 350 000 SEK (tj. ok. 151 000 PLN) i jest niższy niż w przypadku hiperfenyloalaninemii, która może być leczona dietą. Wnioski dotyczące kilku pacjentów, u których Kuvan jest jedyną opcją terapeutyczną, powinny być indywidualnie rozpatrywane przez władze samorządowe.<sup>2</sup>

Sapropteryna nie jest finansowana ze środków publicznych w Czechach. Brak jest informacji o finansowaniu w Australii i Finlandii. Z informacji przedstawionych przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego wynika, że Kuvan jest refundowany w 100 % w następujących krajach: Grecji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Holandii, Danii, Słowacji, Belgii, Austrii i Norwegii.<sup>2</sup>

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24 lutego 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-10443-1/BRB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania programu „Leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4), jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu ich finansowania, lub warunków ich realizacji, na podstawie art. 31 a-c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 69/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4)” jako świadczenia gwarantowanego.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 69/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4)” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport Nr: AOTM-OT-0337 Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Leczenie hiperfenyloalaninemii u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny. 2011.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.