



**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**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4)” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu terapeutycznego, przez okres 3 lat. Warunkiem zakwalifikowania do programu jest potwierdzenie defektu genetycznego badaniami molekularnymi.

Uzasadnienie

Wrodzony niedobór tetrahydrobiopteryny jest bardzo rzadką chorobą, która nieleczona prowadzi do ciężkiego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i – w dużej części przypadków – zgonu. Istniejące badania wskazują, że stosowanie sapropteryny umożliwia adekwatną kontrolę stężenia fenyloalaniny. Wnioski dotyczące skuteczności sapropteryny oparte są na dowodach naukowych, których jakość jest bardzo ograniczona, oraz opiniach ekspertów, jednak mając na uwadze rzadkość omawianego schorzenia, uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest mało prawdopodobne. Leczenie sapropteryną ma charakter przyczynowy i w analizowanym wskazaniu nie ma obecnie alternatywnego sposobu postępowania.

Opiniowany program zdrowotny adresowany jest do niewielkiej, ściśle wyselekcjonowanej grupy chorych, która może odnieść największe korzyści z leczenia. W opinii Rady uruchomienie programu będzie zatem korzystne również z perspektywy budżetu płatnika publicznego, obecnie ponoszącego koszty finansowania sapropteryny sprowadzanej w ramach importu docelowego, przy braku właściwie określonych kryteriów kwalifikacji pacjentów.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 04.03.2010 r., znak: MZ-PL-460-10443-1/███/10 i raportu opracowanego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych¹.



Problem zdrowotny

Proponowany program zdrowotny adresowany jest do osób, u których zdiagnozowano zwiększone stężenie fenyloalaniny we krwi spowodowane niedoborem 6R-tetrahydrobiopteryny (BH4).²

Zwiększenie stężenia fenyloalaniny we krwi powyżej 2mg/dl (120 µmol) określane jest jako hiperfenyloalaninemia (HPA). Dziedziczna hiperfenyloalaninemia obejmuje grupę chorób powodowanych uszkodzeniem jednego ze składników systemu katabolizmu fenyloalaniny (aminokwasu egzogenego). Przyczyną są mutacje w genie kodującym hydroksylazę fenyloalaninową (PAH). Wspólną cechą HPA jest trwale podwyższone stężenie fenyloalaniny we krwi i płynach ustrojowych. W prawie 98% przypadków defekt dotyczy hydroksylazy fenyloalaninowej, a w pozostałych - enzymów związanych z biosyntezą lub metabolizmem tetrahydrobiopteryny (BH4), kofaktora reakcji przekształcania fenyloalaniny w tyrozynę.^{1,3}

Deficyt BH4 obejmuje heterogenną grupę zaburzeń spowodowaną mutacjami jednego z genów kodujących enzymy zaangażowane w biosyntezę (GPTCH lub PTTS) albo regenerację (PCD lub DHPR) tetrahydrobiopteryny. Wśród zarejestrowanych w 2001 roku przypadków deficytu BH4 najczęstsze były mutacje w dwóch genach: PTPS (57%) i DHPR (31%). Wykrywanie i różnicowanie deficytu BH4 w przypadkach z HPA wymaga oznaczenia pteryn (neopteryny i biopteryny) w moczu, określenia aktywności enzymów DHPR we krwi, a także określenia poziomu metabolitów neuroprzekaźników w płynie mózgowo-rdzeniowym. Nowoczesna diagnostyka powinna też polegać na analizie molekularnej w celu wykrycia mutacji w jednym z wymienionych wyżej genów.^{4,5}

U chorych z deficytem BH4 występują ciężkie i szybko postępujące zaburzenia neurologiczne. Objawy kliniczne mogą niekiedy występować już w pierwszych tygodniach życia, na ogół jednak początkowe symptomy choroby pojawiają się około 4. miesiąca życia. Z upływem czasu narastają zaburzenia napięcia mięśniowego, głównie w postaci hipotonii mięśni tułowia oraz postępującej spastyczności w zakresie kończyn. Pojawiają się epizody wyżek temperatury ciała niemające podłoża zakaźnego. Trudnym do opanowania problemem są powtarzające się napady drgawek opornych na typową farmakoterapię. W miarę postępu choroby występują: ataksja, zaburzenia połykania, nadmierne ślinienie. Pogłębia się upośledzenie rozwoju psychoruchowego. Prawie we wszystkich przypadkach obserwuje się małogłowie. Do częstych objawów należy senność lub pobudzenie. W przypadkach nieleczonych deficytów BH4 opisywane są wczesne, nagłe zgony.^{1,2}

Hiperfenyloalaninemia spowodowana deficytem BH4 jest bardzo rzadko występującym schorzeniem. Częstość jego występowania szacuje się na 1 na milion żywych urodzeń. 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. W opinii eksperta w Polsce żyje obecnie 18 pacjentów z HPA spowodowaną niedoborem BH4.¹

Obecna standardowa terapia

Objawom choroby zapobiega się poprzez stosowanie diety niskofenyloalaninowej o różnym zakresie (deficyt PAH), przez doustne podawanie BH4 (deficyt cyklohydrolazy I GTP lub syntazy 6-pirogonylotetrahydrobiopterynowej) 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).^{1,6}

Pacjenci chorzy na wrodzony niedobór BH4 powinni kontynuować leczenie sapropteryną do końca życia lub chwili wystąpienia działań niepożądanych, które uniemożliwią dalsze stosowanie leku.¹

Sapropteryna jest dostępna na terytorium UE jako produkt leczniczy Kuvan; do czasu rejestracji tego produktu chorym w Polsce podawano preparat *Tetrahydrobiopterin Tablettes*, przeznaczony

do stosowania w testach obciążeniowych. Producent produktu *Tetrahydrobiopterin Tablettes* jest prawnie zobligowany do wycofania się ze sprzedaży na terenie europejskiego kraju, w którym dostępny jest zarejestrowany preparat Kuvan - z tego względu dotychczasowa praktyka substytucji odczynnikami chemicznymi nie może być kontynuowana.¹

Opis świadczenia

Opiniowany program polega na podawaniu w docelowej grupie pacjentów sapropteryny (produkt leczniczy Kuvan) – syntetycznej wersji naturalnie występującej 6-R-tetrahydrobiopteryny (BH4), która jest kofaktorem kilku enzymów, w tym hydroksylazy fenyloalaniny (PAH), hydroksylazy tyrozyny (TH) i hydroksylazy tryptofanu (TPH) – w celu uzupełnienia niedoboru oraz ograniczenia powikłań związanych z chorobą.^{2,7}

Kuvan ma postać tabletek po 100 mg. Początkowa dawka produktu leczniczego Kuvan 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.⁷

Kuvan wskazany jest w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i powyżej, chorujących na fenyloketonurię (ang. PKU), u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia, oraz w leczeniu HPA u dorosłych i dzieci z niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4), u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia.⁷ Opiniowany program adresowany jest wyłącznie do pacjentów z rozpoznaniem HPA z niedoborem BH4 i nie obejmuje chorych na PKU, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie sapropteryną.

Aktualnie produkt leczniczy Kuvan jest finansowany w procedurze importu docelowego.

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego Kuvan przedstawił przegląd systematyczny badań klinicznych, zgodny z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej, do którego włączono wszystkie badania, w których opisano wyniki leczenia sapropteryną co najmniej 5 pacjentów z niedoborem BH4. Odnaleziono 11 badań o charakterze opisu serii przypadków oraz 1 doniesienie konferencyjne, opisujące wstępne wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego bez grupy kontrolnej.¹

Do przedstawionego badania obserwacyjnego (doniesienie konferencyjne: *Wasserstein 2008*) włączono 12 pacjentów z pierwotnym niedoborem BH4, z czego 9 osób przed włączeniem do badania otrzymywało niezarejestrowany preparat BH4. Wyjściowo stężenie fenyloalaniny był właściwie kontrolowane (<360 µmol/l) u 10 pacjentów w obserwowanej kohorcie (83,3%). W 8-tygodniowym okresie leczenia sapropteryną u przynajmniej 11 pacjentów (91,7%) stężenie fenyloalaniny utrzymywało się na poziomie <360 µmol/l w każdym pomiarze kontrolnym.^{1,8}

Wyniki 3 badań o charakterze opisów przypadków sugerują, że leczenie sapropteryną może obniżyć poziom fenyloalaniny we krwi bez stosowania diety eliminacyjnej.¹

Odnalezione wytyczne kliniczne odnosiły się zasadniczo do ogólnej populacji pacjentów z fenyloketonurią; według *Prescrire* istniejące dowody naukowe nie pozwalają na określenie efektu terapeutycznego sapropteryny u pacjentów z deficytem BH4. Wszystkie opinie dotyczące zasadności stosowania sapropteryny w populacji z niedoborem BH4 uzyskane od ekspertów klinicznych były pozytywne.¹

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Kuvan działania niepożądane wystąpiły u około 35% z 579 pacjentów, u których stosowano leczenie sapropteryną (5-20 mg/kg/db.) w badaniach klinicznych. Najczęściej występowały bóle głowy i wodnisty nieżyty nosa.⁷

Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych, w którym oprócz wyników obserwacji pacjentów z niedoborem BH4 uwzględniono również badania prowadzone w populacji z klasyczną fenyloketonurią, odpowiadającą na leczenie BH4, w tym 2 badania z randomizacją (*Levy 2007* i *Trefz 2009*). W fazie z randomizacją badania *Levy 2007* w grupie leczonej sapropteryną najczęściej odnotowywano infekcje górnych dróg oddechowych (23%) i bóle głowy (13%), a w badaniu *Trefz 2009* - wyciek z nosa (21%), bóle głowy (21%), kaszel (15%), ból w okolicy gardłowo-krtaniowej (12%), biegunkę (12%) i wymioty (12%). Do działań niepożądanych najczęściej odnotowywanych w otwartych fazach dodatkowych badań należały: bóle głowy, ból w okolicy gardłowo-krtaniowej, zapalenie nosogardzieli, wymioty i biegunka, gorączka, kaszel oraz zapalenie górnych dróg oddechowych.¹

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny jako analizę ekonomiczną przedstawił analizę kosztów, w której oszacowano koszty programu leczenia sapropteryną na 1 pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym, uwzględniając koszt leku, koszty kwalifikacji do programu, monitorowania i diagnostyki. Odstąpienie od właściwej analizy porównawczej uzasadniono brakiem postępowania alternatywnego wobec leczenia sapropteryną. W wariantie podstawowym analizy średni roczny koszt leczenia pacjenta z pierwotnym niedoborem BH4 w programie zdrowotnym oszacowano na ██████████ zł, przy czym ponad 78% (średnio ██████████ zł) stanowił koszt leku. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała wrażliwość wyniku na założenie dotyczące czasu trwania hospitalizacji (wzrost kosztu o blisko 30%).¹

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na budżet płatnika publicznego, w której w 5-letnim horyzoncie czasowym porównywano scenariusz aktualny (brak finansowania sapropteryny ze środków publicznych) ze scenariuszem nowym, w którym lek Kuvan jest finansowany w ramach programu terapeutycznego; przedstawiono 3 warianty nowego scenariusza: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się liczebnością i tempem przyrostu populacji objętej leczeniem. Przyjęto założenie, że w ciągu 5 lat populacja pacjentów objętych programem będzie wzrastała od 18 osób w 1. roku do 26 w 5. roku funkcjonowania programu (w wariantie minimalnym: od 17 do 21, w wariantie maksymalnym: od 19 do 31). W wariantie podstawowym wydatki NFZ związane z realizacją programu oszacowano na ██████████ zł w 1. roku, a w kolejnych latach prognozowano wzrost do ██████████ zł w 5. roku. W wariantie minimalnym wydatki NFZ miałyby wzrastać od ██████████ zł (1. rok) do ██████████ zł (5. rok), zaś w wariantie maksymalnym: od ██████████ zł (1. rok) do ██████████ zł (5. rok).¹

Oceniając koszty proponowanego programu Agencja zwróciła m. in. uwagę, że od 2009 r. Narodowy Fundusz Zdrowia ponosi koszty terapii produktem Kuvan w ramach procedury importu docelowego (ponad ██████████ zł w 2010 r. i ok. ██████████ zł w ciągu 5 m-cy 2011r.), w związku z czym uruchomienie programu obejmującego wąską populację pacjentów zdefiniowaną w projekcie programu nie powinno znacząco zwiększyć faktycznych wydatków NFZ (przy prowadzeniu terapii dawkami leku, które są stosowane do tej pory). Dawki leku przyjęte w przedstawionej analizie były w większości przypadków niższe aniżeli minimalna dawka określona w charakterystyce produktu leczniczego, a średni koszt leku w przeliczeniu na 1 pacjenta w 2010 r. faktycznie poniesiony przez NFZ wyniósł ██████████ zł.¹

Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Kuvan ze środków publicznych. Rekomendacje agencji szkockiej i walijskiej były negatywne ze względu na niedostarczenie dokumentacji niezbędnej do wydania rekomendacji. W negatywnej rekomendacji

kanadyjskiej nie odniesiono się odrębnie do stosowania sapropteryny w populacji z niedoborem BH4 (niedostarczenie przez producenta danych wystarczających do identyfikacji subpopulacji odnoszącej największe korzyści z leczenia było podstawową przyczyną wydania negatywnej rekomendacji), a w negatywnej rekomendacji szwedzkiej uznano, że koszt terapii jest zbyt wysoki. Pozytywną rekomendację wobec finansowania sapropteryny wydała francuska agencja HAS.¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport „Leczenie hiperfenyloalaninemii u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej” nr AOTM-OT-0337. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, sierpień 2011.
2. Projekt programu zdrowotnego „Leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4)” (Załącznik nr 4 do Raportu nr AOTM-OT-0337).
3. Jarochowicz S, Mazur A. Fenylketonuria – choroba metaboliczna; uwarunkowana genetycznie. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego 2007, 1, 76–90.
4. Blau N, Thöny B, Cotton RGH, Hyland K. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. W: Scriver CR i wsp. (red.) The metabolic and molecular bases of inherited diseases. McGraw-Hill, N.Y. 2011, s. 1725-1776.
5. Analiza członka Rady Konsultacyjnej AOTM na posiedzenie w dniu 08.08.2011. Leczenie hiperfenyloalaninemii u pacjenta z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny.
6. Mazurczak T, Żekanowski C, Nowacka M, Bal J. Zasady diagnostyki molekularnej dziedzicznej hiperfenyloalaninemii. Charakterystyka molekularna zmian w genach kodujących hydroksylazę fenylalaninową oraz syntazę tetrahydrobiopterynową w populacji polskiej. Ekspertyza naukowa wykonana dla Ministerstwa Zdrowia. 2000.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Kuvan 100 mg, tabletki do sporządzania roztworu doustnego.
8. Wasserstein M, Burton B, Cederbaum S, Munser J, Scott R, Harding C, Wendel U, Whitley C, Wolf J, Dorenbaum A, Foehr E, Kakkis E. Interim results of a Phase II, mul-ticenter, open-label study of sapropterin dihydrochloride in subjects with hiperphe-nylalanemia related to primary BH4 deficiency. The 58th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics 2008; abstract nr 775/T.