



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

*№-297 от 12 сентября
2019г.*

Страница

1 из 1

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

1.Объект экспертизы	Лечение детей с фенилкетонурией коферментом тетрагидробиоптерином
2. Заявитель	МЗ РК
3. Заявленные показания	E70.0 – Классическая фенилкетонурия
4. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК	Лечебные низкобелковые продукты и продукты с низким содержанием фенилаланина
5. Краткое описание, предварительная стоимость	<p>Сапроптерин, лекарственная форма-таблетки растворимые, 100 мг, одна таблетка содержит активное вещество - сапроптерина дигидрохлорида 100 мг.</p> <p>Сапроптерин является синтетическим аналогом натурального 6R-ВН4, который является кофактором гидроксилаз фенилаланина, тирозина и триптофана.</p> <p>Основанием для применения препарата у пациентов с ВН4-чувствительными ФКУ является повышение активности дефектной фенилаланингидроксилазы и тем самым необходимость в увеличении или восстановлении окислительного метаболизма фенилаланина, достаточном для снижения или поддержания уровня фенилаланина крови, чтобы предотвратить или уменьшить дальнейшее накопление фенилаланина и увеличения толерантности к фенилаланину при его потреблении в питании. Основание для применения сапроптерина у пациентов с недостаточностью ВН4 заключается в замене недостаточного уровня ВН4, и восстановлении, тем самым, деятельности фенилаланингидроксилазы. Предельная цена 1 таблетки согласно приказа МЗ РК №931 от 08.12.2017 года «Об утверждении Казахстанского национального лекарственного формуляра» составляет 12516,57 тенге.</p>
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	Республиканская медико-генетическая консультация РГП на ПХВ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ РК имеет необходимую материально-техническую базу: комплекс оборудования и расходных материалов для неонатального скрининга и обученный и специально подготовленный медицинский персонал биохимической генетической лаборатории, включая подготовленного врача по специальности «Медицинская генетика» для интерпретации результатов анализа.



Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-297 от 12 сентября
2019г.*

2 из 22

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

7. Результаты ОМТ	Сапроптерин демонстрирует эффективность в снижении показателей уровня фенилаланина в крови, повышении толерантности к фенилаланину у взрослых и детей с ФКУ легкой и средней степени тяжести в сравнении со специфической диетотерапией и благоприятный профиль безопасности. Однако, доказательств, позволяющих сделать убедительные выводы о позитивном влиянии сапроптерина на качество жизни, клинические проявления, связанные со снижением концентрации фенилаланина в крови не обнаружено. На сегодняшний день не существует исследований по оценке экономической эффективности применения патогенетической терапии у пациентов с ФКУ. Прогностическая стоимость патогенетической терапии коферментом тетрагидробиоптерином детей до 17 лет включительно, зарегистрированных в РК составит 1 500 676 663 тенге.
-------------------	--

1. Описание заболевания

1.1 Описание, причины заболевания, причины, факторы рисков

Гиперфенилаланинемия – группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением обмена незаменимой аминокислоты ФА, поступающей в организм человека с белковой пищей. ГФА объединяет несколько генетически гетерогенных форм нарушения обмена ФА, сходных по клиническим признакам: классическая фенилкетонурия (ФКУ), обусловленная дефицитом фенилаланин-4-гидроксилазы (ФАГ) и гиперфенилаланинемия (ГФА), связанные с нарушением обмена тетрагидробиоптерина (BH4).

ФКУ I (классическая) была описана A. Folling в 1934 г. заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и вызвано мутацией гена ФАГ. Основными патогенетическими механизмами ФКУ являются прямое токсическое действие на центральную нервную систему фенилаланина и его производных, нарушения в обмене белков, липо- и гликопротеидов, расстройства транспорта аминокислот, нарушение метаболизма гормонов и др., а также перинатальные факторы. В последнее время все большее значение в патогенезе ФКУ придается нарушениям обмена моноаминовых нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина). Определенное значение в генезе церебральных расстройств могут играть нарушения функции печени. У большинства больных ФКУ при обследовании обнаруживаются различные биохимические и морфологические изменения, свидетельствующие о вовлеченностии этого органа в патологический процесс: диспротеинемия, генерализованная гипераминацидемия, повышение показателя дифениламиновой реакции, компенсированный метаболический ацидоз, признаки белковой и жировой дистрофии печени с нарушением окислительной и белоксинтезирующей функции клеточных органелл.

ФКУ II тип (атипичная): впервые была описана I. Smith в 1974 г., S. Kaufman и др. в 1975 г. обнаружили дефицит дигидроптеридинредуктазы при этом состоянии.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-297 от 12 сентября 2019г.	3 из 3

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Генный дефект локализуется в коротком плече 4 хромосомы, участке 4p15.3. В результате недостаточности дигидроптеридинредуктазы нарушается восстановление активной формы тетрагидробиоптерина, участвующего в качестве кофактора в гидроксилировании фенилаланина, тирозина и триптофана. Вследствие этого развиваются метаболические блоки на путях превращения фенилаланина в тирозин, а также образования предшественников нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда L-дофы и 5-окситриптофана, что подтверждается резким снижением содержания в тканях и жидкостях пациентов (в том числе в мозге и цереброспинальной жидкости) их конечных продуктов - гомованилиновой и 5-оксингидроксусной кислот. Существенным для патогенеза заболевания является снижение уровня фолатов в сыворотке крови, эритроцитах и цереброспинальной жидкости. Это объясняется тесной взаимосвязью обмена фолатов и биоптерина, в частности участием дигидроптеридинредуктазы в метаболизме тетрагидрофолиевой кислоты.

ФКУ III тип (диеторезистентная): этот вариант болезни впервые описан S. Kaufman и др. в 1978 г. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и связано с недостаточностью 6-пируоилтетрагидроптеринсингтазы, участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина из дигидронеоптерин трифосфата. Ключевую роль в патогенезе играет дефицит тетрагидробиоптерина. Развивающиеся при этом расстройства сходны с нарушениями, наблюдаемыми при ФКУ II.

В последние годы стали известны другие формы атипичной ФКУ, связанные с дефицитом тетрагидробиоптерина. Недостаточность гуанозин 5-трифосфат циклогидролазы (S. Kaufman и др., 1987) описана по крайней мере у пяти больных. Этот фермент катализирует первую ступень синтеза тетрагидробиоптерина и при его дефиците в моче обнаруживается крайне низкая концентрация всех птеринов. N. Blau и соавторы (1989) сообщили о новом варианте атипичной ФКУ - примаптеринурии - у двух детей с легкой гиперфенилаланинемией. Энзиматический дефект пока не известен. В моче обнаруживается в больших количествах продукт изомеризации биоптерина-7 - изобиоптерин (примаптерин) и некоторые другие его производные. Соотношение неоптерин/биоптерин у больных значительно повышенено. Нагрузка ВН4 нормализует концентрацию ФА в сыворотке и уровень неоптерина в моче, резко повышает экскрецию биоптерина и примаптерина. Отличием от других атипичных форм ФКУ является нормальная концентрация в цереброспинальной жидкости нейромедиаторных метаболитов - гомованилиновой и 5-оксингидроксусной кислот.

Материнская ФКУ - заболевание, развивающееся у потомков женщин, страдающих ФКУ и не получающих диету в зрелом возрасте. Тяжесть поражения плода коррелирует с уровнем ФА в плазме матери. Причем в связи с накоплением этой аминокислоты в плаценте, ее содержание в организме плода значительно выше, чем у матери. Это приводит к разнообразным врожденным заболеваниям плода. Спектр заболеваний зависит от выраженности и продолжительности повышения ФА в крови.

Дети с ФКУ рождаются без каких-либо симптомов заболевания, но впервые же недели после рождения в связи с поступлением фенилаланина в организм с молоком матери развиваются клинические проявления. Ребенок с ФКУ выглядит при рождении



Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий	Nомер экспертизы и дата	Страница
	№-297 от 12 сентября 2019г.	4 из 4
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

здоровым. Отставание психического развития может происходить постепенно и стать очевидным лишь через несколько месяцев. Установлено, что нелеченный ребенок теряет около 50 баллов IQ к концу первого года жизни. Отставание психического развития обычно довольно выражено, и большинство детей нуждаются в социальной помощи^{1,2}. Классическая клиническая картина складывается из признаков:

- умственная недостаточность;
- судорожный синдром;
- нарушения пигментного обмена;
- склонность к дерматитам.

Скудная клиническая картина в раннем возрасте, постепенное развитие патологических изменений, приводит к серьезным затруднениям в ранней диагностике этого заболевания. Своевременное начало диетотерапии (в первый месяц жизни ребенка) приводит к уменьшению степени тяжести психических нарушений, способствует адекватному физическому и интеллектуальному развитию в дальнейшем^{3,4}.

1.2. Популяция (характеристика, количество).

Распространённость/заболеваемость.

Распространенность ФКУ показывает значительные географические различия. По оценкам, в Европе он составляет 1/10000 живорождений, а в некоторых странах этот показатель выше (Ирландия, Италия). Распространенность особенно высока в Турции: 1/4 000 живорождений. ФКУ гораздо реже среди населения Финляндии, Африки и Японии, до 1:80500^{5,6,7}. Наибольшую распространенность заболевание получило у лиц европеоидной расы, однако, и у них его частота существенно варьирует в различных регионах и этнических группах. По данным европейских центров скрининга ФКУ, частота заболевания в восточно-европейской популяции выше, чем в популяциях запада и юго-запада Европы. Так, частота ФКУ в Ирландии составляет 1:4500 новорожденных, в Югославии 1:7300, тогда как в Италии 1:12280, Греции 1:18640. В Скандинавских

¹ Бушуева Т.В. Современный взгляд на проблему фенилкетонурии у детей: диагностика, клиника, лечение // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – т.9.- №1. – С. 157-160.

² Матулевич С.А., Денисенкова Е.В., Бакулина Е.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фенилкетонурии и нарушений обмена тетрагидробиоптерина, – «Академиздат», Москва, 2014. 70 С.

³ Студеникин В.М., Бушуева Т.В., Боровик Т.Э. Фенилкетонурия у детей и ее лечение. Лечащий врач. 2011; 9: С. 45–47.

⁴ Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Грибакин С.Г. и др. Лечебное питание при наследственных нарушениях обмена (E70.0-E74.2). В кн.: Клиническая диетология детского возраста. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М.: МИА. 2008. С. 330–383.

⁵ https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=716

⁶ Ozalp I., Coskun T., Ceyhan M., Tokol S., Oran O., Erdem G., Takinalp G., Durmus Z., Tarikahya Y. Incidence of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in a sample of the Turkish newborn population. J. Inher. Metab. Dis. 1986; 9 (2): 237–239.

⁷ Shigematsu Y., Hirano S., Hata I., Tanaka Y., Sudo M., Sakura N., Tajima T., Yamaguchi S. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2002; 776 (1): 39–48.



Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-297 от 12 сентября 2019г.	5 из 5

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

популяциях частота ФКУ исключительно низка, особенно в Финляндии (1:71000) и Швеции (1:43230). В России по данным неонатального скрининга частота ФКУ составляет 1:7000 и колеблется в зависимости от региона^{8,9}.

С целью определения распространенности ФКУ в Республике Казахстан (далее - РК) были проанализированы данные массового неонатального скрининга в г. Алматы, проводившегося с 1989 по 1996 годы. Частота ФКУ по данным массового скрининга новорожденных по г. Алматы составила 1:6980, за эти годы в среднем 80-90% новорожденных было охвачено скринингом. В свою очередь, учитывая численность этнических групп г. Алматы по данным переписи населения 1999 г. и этническую принадлежность выявленных в г. Алматы больных ФКУ, распространность болезни в этнических группах составляет: у русских - 1,56, у казахов - 0,69 на 100 000 населения. Этнический состав выявленных семей составляет: 65% - русские, 25% - казахи и по 5% - азербайджанцы и уйгуры. Полученные данные свидетельствуют о том, что ФКУ распространена в популяциях РК неравномерно и более часто встречается в этнической группе русских¹⁰.

С 2007 года в РК внедрена Государственная программа неонатального скрининга на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. По данным Республиканской медико-генетической консультации распространность ФКУ в Казахстане в среднем составляет 1:22500 новорожденных.

По данным из обращения Общественного Фонда «Help Today» по состоянию на 2019 год в Казахстане зарегистрировано 167. пациентов с диагнозом – Фенилкетонурия.

1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.

У новорожденных и детей раннего возраста нарушенная способность метаболизировать ФА из пищевого белка ведет к высокому уровню ФА в крови, что имеет прямое поражающее действие на развитие и функционирование мозга¹¹. Признаки и симптомы нелеченой или поздно выявленной ФКУ могут варьировать, в зависимости от клинического фенотипа и включают в себя задержку нервно-психического развития, олигофрению, нарушение когнитивной функции, микроцефалию и нейромоторные расстройства. Дети старшего возраста и взрослые с ФКУ могут иметь поведенческие проблемы, экзему, сниженные измеряемые коэффициенты умственного развития (IQ), сниженную исполнительную функцию, если уровень ФА не контролируется в дальнейшей жизни¹².

⁸ <http://www.dissercat.com/content/analiz-gena-fenilalaniningdroksilazy-u-bolnykh-fenilketonuriei-i-v-populyatsiyakh-respublikii-#ixzz4w7GTBkrq>

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17616847/>

¹⁰ <http://www.dissercat.com/content/analiz-gena-fenilalaniningdroksilazy-u-bolnykh-fenilketonuriei-i-v-populyatsiyakh-respublikii-#ixzz4w7GTBkrq>

¹¹ A. Regnault, A. Burlina, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria – quality of life (PKU-QOL) questionnaires. Orphanet Journal of Rare Diseases (2015). doi:10.1186/s13023-015-0261-6.

¹² P. Strisciuglio and D. Concolino. New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU). Metabolites 2014, 4, 1007-1017; doi:10.3390/metabo4041007.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан		
Центр рациональной клинической практики			
<i>Отдел оценки медицинских технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>	
<i>№-297 от 12 сентября 2019г.</i>			<i>6 из 6</i>

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

2. Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее.

Соблюдение строгой диеты с резким ограничением фенилаланина. Согласно Приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 марта 2018 года № 105 О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 29 августа 2017 года № 666 "Об утверждении Перечня лекарственных средств и изделий медицинского назначения для обеспечения граждан в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, в том числе отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями (состояниями) бесплатными и (или) льготными лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения и специализированными лечебными продуктами на амбулаторном уровне" в раздел Фенилкетонурия входят лечебные низкобелковые продукты и продукты с низким содержанием фенилаланина (Комида мед ФКУ - А формула+LCP (11,8 гр. белка на 100 гр.); Комида мед ФКУ - В (31,1 гр. белка на 100 гр.); Комида мед ФКУ С - 45 (45 гр. белка на 100 гр.); ФКУ-3 (69 гр. белка в 100 г); Комида мед ФКУ С - 75 (75 гр. белка на 100 гр.); ФКУ-0 (13 г белка в 100 г); ФКУ-1 (20 г белка в 100 г); РАМ-1 и РАМ-2 (75 г белка в 100 г); Изифен (16,8 гр. белка в 1 упаковке)

2.2 Стоимость/Затраты.

Стоимость и затраты на обеспечение низкобелковым питанием рассчитываются на индивидуальной основе.

2.3. Недостатки.

Четыре основные проблемы диетотерапии;

- сложности, связанные с соблюдением диеты, характера и особенностей специальных продуктов и пищевых добавок для ФКУ;
- сохраняющиеся неврологические или психосоциальные проблемы и низкое качество жизни, несмотря на раннее вмешательство;
- потенциальный дефицит необходимых питательных веществ в результате ограничений в питании;
- финансовое бремя, из-за стоимости специального медицинского питания и пищевых добавок¹³.

3 Вмешательство

3.1 Необходимость внедрения.

В 1990 г. Smith et al. показали, что IQ постепенно снижался примерно на четыре пункта для каждого четырех недель задержки начала терапии, для каждого 300 ммоль / л роста средних концентраций фенилаланина во время лечения и для каждого пяти месяцев в течение первых двух лет, в течение которых концентрации фенилаланина были ниже 120 ммоль/л¹⁴.

¹³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728993/>

¹⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1792169/>



Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

*№-297 от 12 сентября
2019г.*

Страница

7 из 7

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Рекомендуется лечить пациентов с некорректированной концентрацией Phe от 360 до 600 мкмоль/л в течение первых 12 лет, особенно потому, что хороший метаболический контроль в детском возрасте необходим для предотвращения нарушения когнитивных функций при ФКУ¹⁵.

Проведенное в США национальное совместное исследование для ФКУ показало, что прекращение контроля диеты коррелировало со снижением успеваемости в школе у детей и увеличением поведенческих и психосоциальных проблем у взрослых. Кроме того, женщины с ФКУ имеют высокий риск рождения ребенка с так называемым синдромом материнской ФКУ, вызывающим микроцефалию, ограничение внутриутробного роста, врожденные пороки сердца, характерную внешность лица и когнитивные нарушения у пораженного ребенка¹⁶.

3.2 Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации.

Сапроптерин является синтетическим аналогом натурального 6R-BH4, который является кофактором гидроксилаз фенилаланина, тирозина и триптофана. Основанием для применения у пациентов с BH4-чувствительными ФКУ является повышение активности дефектной фенилаланингидроксилазы и тем самым необходимость в увеличении или восстановлении окислительного метаболизма фенилаланина, достаточном для снижения или поддержания уровня фенилаланина крови, чтобы предотвратить или уменьшить дальнейшее накопление фенилаланина и увеличения толерантности к фенилаланину при его потреблении в питании. Основание для применения у пациентов с недостаточностью BH4 заключается в замене недостаточного уровня BH4, и восстановлении, тем самым, деятельности фенилаланингидроксилазы.

Показания:

- для лечения гиперфенилаланинемии у взрослых и детей всех возрастов, страдающих фенилкетонурией, чувствительных к такого вида терапии
- для лечения гиперфенилаланинемии у взрослых и детей всех возрастов с дефицитом тетрагидробиоперина, чувствительных к такого вида терапии

Противопоказания к использованию нового Метода:

- гиперчувствительность к сапроптерину или одному из наполнителей

3.3 История создания, различные модели/версии/модификации.

Открытие ФКУ связывают с именем норвежского врача Ивара Асбъёрана Фёллинга, описавшего в 1934 году гиперфенилаланинемию, ассоцииированную с задержкой умственного развития. В Норвегии заболевание также известно под названием «болезни Фёллинга» в честь автора открытия. Успешное лечение впервые было

¹⁵ <http://canpku.org/wp-content/uploads/2016/03/2012-Estimating-the-probability-of-IQ-impairment-from-block-phenylalanine-in-PKU.pdf>

¹⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728993/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-297 от 12 сентября
2019г.*

8 из 8

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

разработано и проведено в Англии (Бирмингемский детский госпиталь) группой медиков под руководством Хорста Биккеля в начале 50-х годов XX века, однако наиболее значимые результаты лечения были получены только после широкого применения ранней диагностики ФКУ по повышенному содержанию ФА в крови у новорождённых (метод Гатри, разработанный и внедренный в 1958—1961 гг). Со временем и накоплением опыта в диагностике и лечении ФКУ стало очевидным, что за это заболевание «отвечает» единственный ген, называемый РАН 12q23.2, ген ФАГ. С середины XX века в странах, где проводится неонатальный скрининг, основным методом лечения ФКУ является диетотерапия с ограничением пищевого ФА и натурального белка. Результат лечения считается положительным при адекватном нервно-психическом развитии больного ФКУ, что наблюдается при рано начатом лечении. Наряду с исследованиями и совершенствованием диеты ведутся разработки и клинические испытания альтернативных методов терапии. Одним из наиболее активно изучаемых является синтетический аналог тетрагидробиоптерина - сапроптерин, эффективность и безопасность которого оценивается при использовании у больных ФКУ. Указанный препарат является патогенетической терапией в случаях генетически обусловленного дефицита BH4 и рекомендуется также при умеренных формах ФКУ и ГФА, сопровождающихся резидуальной активностью ФАГ и предположительно чувствительных к терапии сапроптерином. Аргументы в пользу применения сапроптерина основаны на его потенциальной способности повышать толерантность к пищевому ФА, что дает возможность расширить диету пациентов с ФКУ за счет натуральных продуктов и снизить квоту специализированного продукта в суточном рационе больных.

3.4 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

При отборе пациентов для назначения терапии сапроптерином проводится определение чувствительности, для проведения которой используется стандартное лабораторное оборудование и реактивы генетической лаборатории неонатального скрининга в Республиканской медико-генетической консультации РГП на ПХВ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» (далее - НЦАГиП). Республиканская медико-генетическая консультация имеет обученный врачебный персонал, владеющий методами диагностики и современного патогенетического лечения ФКУ.

3.5 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

Целью управления питанием для людей с ФКУ является поддержание концентрации ФА в плазме, которая поддерживает оптимальный рост, развитие и умственную деятельность, обеспечивая при этом полноценное питание. Есть различия во мнениях по всему миру относительно рекомендуемых целей для плазменной концентрации фенилаланина с целью оптимизации развития и психического функционирования для пациентов с ФКУ. В европейских странах и США существует консенсус в отношении того, что любому новорожденному ребенку с концентрацией phe в плазме $> 400\text{--}600 \text{ мкМ}$ следует начинать лечение с диеты с низким содержанием белка как



Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата
**№-297 от 12 сентября
2019г.**

Страница
9 из 9

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

можно скорее, что легко достигается в младенчестве и совместимо с ограниченным грудным вскармливанием¹⁷.

Основанием для применения сапроптерина у пациентов с ВН4-чувствительными ФКУ является повышение активности дефектной фенилаланингидроксилазы и тем самым необходимость в увеличении или восстановлении окислительного метаболизма фенилаланина, достаточном для снижения или поддержания уровня фенилаланина крови, чтобы предотвратить или уменьшить дальнейшее накопление фенилаланина и увеличения толерантности к фенилаланину при его потреблении в питании. Применение сапроптерина у пациентов с недостаточностью ВН4 приводит к замене недостаточного уровня ВН4, и восстановлению, тем самым, деятельности фенилаланингидроксилазы.

3.6 Опыт использования в мире (какие производители).

Производитель Экселла ГмбХ и Ко. КГ, Германия, ул. Нюрнберг 12, Фойхт, 90537

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения - Биомарин Интернэшнл Лимитед, Ирландия

Наименование и страна организации-упаковщика - Биомарин Интернэшнл Лимитед, Ирландия

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «ВИВА Фарм»

ул. 2-я Остроумова, 33, г. Алматы, 050030, РК

тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56

e-mail: pv@vivapharm.kz

3.7 Опыт использования в Казахстане.

По данным обращения Общественного фонда «Help Today» на основании п.45 Приказа МЗ РК №669 от 31.08.2017 г. «О внесении изменений в приказ Министра Здравоохранения РК от 09.09.2010 №704 «Об утверждении Правил организации скрининга», Республиканская медико-генетическая консультация АО «Национальный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» провела определение теста на чувствительность на терапию коферментом тетрагидробиоптерина для 11 пациентов, из которых, выявлено 8 пациентов ВН4-позитивных, из 8 выявленных пациентов, подходящих к терапии сапроптерином один ребенок получает терапию за счет местного бюджета г.Алматы.

3.8 Затраты/Стоимость.

Предельная цена 1 таблетки согласно приказу МЗ РК №931 от 08.12.2017 года «Об утверждении Казахстанского национального лекарственного формуляра» составляет 12516,57 тенге. Расчет стоимости терапии 1 пациента осуществляется индивидуально, в

¹⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901905/>



Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

*№-297 от 12 сентября
2019г.*

Страница

10 из 10

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

зависимости от диапазона дозы от 2 до 20 мг/кг/сутки, которая подбирается индивидуально и зависит от степени снижения ФА в крови и массы тела пациента.

В таблице представлены прогностические расчеты стоимости терапии пациентов с ФКУ и ГФА, выявленных в Казахстане. По данным АО "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии" на текущий момент выявлено 167 пациентов с ФКУ и ГФА, из них с сохранным интеллектом – 146 пациентов. Расчет стоимости терапии производился на 146 пациентов, с учетом того, что у 10 пациентов подтверждена чувствительность к терапии. Оставшимся пациентам определение чувствительности не проводилось. Соответственно, из 136 пациентов, было вычислено прогностическое количество ВН4-чувствительных пациентов, по данным сравнительного исследования Fiege B. и Blau H. (2007г.) – выявление пациентов с ФКУ, реагирующих на 6R-B, показало, что из 557 новорожденных детей с разной степенью ФКУ ответ на ВН4 был одинаковым вне зависимости от модальности у пациентов с ГФА (79-83% пациентов), легкой ФКУ (49-60% пациентов) и классической ФКУ (7-10% пациентов)¹⁸. Для прогностического расчета был взят показатель 83%. Расчетный вес пациентов определялся по усредненному показателю, соответствующему возрасту пациентов по данным ВОЗ¹⁹. Ввиду отсутствия предполагаемой средней поддерживающей дозы в день для препарата Сапроптерин в данных центра взаимодействия ВОЗ по методологии статистики лекарственных средств²⁰ в расчет принималась средняя доза (15 мг/кг) в диапазоне от 10 до 20 мг/кг массы тела согласно инструкции к препаратуре, зарегистрированного в Государственном реестре ЛС, ИМН и МТ Национального центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий²¹.

В таблице представлена расчетная стоимость терапии на 1 пациента в зависимости от массы тела и прогностическая общая стоимость терапии сапроптерином пациентов с ФКУ и ГФА, зарегистрированных в Республике Казахстан, которая составила 1 648 560 563 тенге

¹⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17517248>

¹⁹ <https://sciencemedicine.kz/normy-rosta-i-vesa-detej-dannye-voz/>

²⁰ https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considerations/

²¹ http://www.ndda.kz/category/search_prep

Расчет стоимости терапии коферментом тетрагидробиоптерином ФКУ и ГФА при 83%-й вероятности чувствительности пациентов к ВН4, зарегистрированных в РК

Возраст пациентов (вес)	До 1 года (3,5кг-10,0кг)	До 2 лет (10-12,2к г)	До 3 лет (12,7-16,2к г)	До 4 лет (14,4-18,6кг)	До 5 лет (16,0-21,0кг)	До 6 лет (18,0-23,5к г)	До 7 лет (20,0-26,4кг)	До 8 лет (22,1-29,5кг)	До 9 лет (24,3-33,0к г)	До 10 лет (26,7-37,0кг)	До 11 лет (28,0-44,9кг)	12 лет (30,7-50,6)	13 лет (33,8-56,8)	14 лет (38-63,4)	15 лет (43-70)	16 лет (44-76,5)	17 лет (49,3-80,1)	взрослые (70-100)
Средняя масса тела	6,75	11,1	14,45	16,5	18,5	20,75	23,2	25,8	28,5	31,5	36,45	40,3	45,3	50,7	56,5	60,25	64,7	85
Кол-во пациентов до 2019 г	19	11	15	18	12	7	12	13	5	8	8	3		1				3
Кол-во пациентов за 2019 г	11																	
Итого пациентов	30	11	15	18	12	7	12	13	5	8	8	3		1				3
С определен ной ВН4-чувствите льностью	1		1				4	1	1	1	1							
С неопред ВН4-чувствите льностью	29	11	14	18	12	7	8	12	4	7	7	3	0	1	0	0	0	3
Прогностическая доля чувствительных пациентов -83%	24	9	12	15	10	6	7	10	3	6	6	2	0	1	0	0	0	2
К-во пац прогноз+с опред	25	9	13	15	10	6	11	11	4	7	7	2	0	1	0	0	0	2



Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

*№-297 от 12 сентября
2019г.*

Страница

13 из 13

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

4 Поиск доказательств

4.1 Поиск (Ключевые слова).

Поиск проводился в базах данных MEDLINE, Embase, NICE, The Cochrane Library, PubMed, BMJ Best Practice, по следующим ключевым словам: фенилкетонурия (phenylketonuria), фенилаланин (phenylalanine), гиперфенилаланинемия (hyperphenylalaninemia), сапроптерин (sapropterin), коэнзим тетрагидробиоптерин (coenzyme tetrahydrobiopterini), экономическая эффективность (cost-effectiveness). В результате поиска и применения ограничительного фильтра Human, 10 лет было обнаружено 107 публикаций, из которых было включено в анализ 18 публикаций.

4.2. Эффективность и безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)

Среди 109 детей обоих полов в возрасте до 4 лет с подтвержденной ВН₄ – чувствительной фенилкетонурией или легкой гиперфенилаланинемии и хорошей приверженностью диетическому лечению сравнивали группы пациентов, принимавших 10 мг/кг/день перорального сапроптерина плюс диета с ограничением по фенилаланину или только диету с ограничением по фенилаланину в течение 26 недель. На 26 неделе в группе сапроптерина, получавшей диету, средняя толерантность к фенилаланину была на 30,5 (95% доверительный интервал 18,7-42,3) мг/кг/день выше, чем в группе, получавшей только диету ($p<0,001$). Профиль безопасности сапроптерина, измеряемый ежемесячно, был приемлемым и соответствовал тому, который наблюдался в исследованиях детей старшего возраста. Пациенты обеих групп имели нормальное нейромоторное развитие и стабильные параметры роста. Таким образом, исследование показало, что добавление сапроптерина к диете с ограничением по фенилаланину хорошо переносилось и привело к значительному улучшению толерантности к фенилаланину у детей в возрасте до 4 лет с фенилкетонурией, чувствительной к ВН₄, или легкой гиперфенилаланинемии. Фармакокинетическая модель поддерживает дозирование один раз в день с расчетом на вес. Основываясь на результатах исследования SPARK, сапроптерин получил одобрение ЕС на лечение пациентов с <4 года с ВН₄ – чувствительной фенилкетонурией²².

Пятьдесят семь взрослых пациентов с фенилкетонурией с ранним началом терапии и 57 здоровых пар контрольной группы (18–40 лет) выполнили подтесты IQ и тесты исполнительной функции из амстердамских нейропсихологических задач. Они также заполняли самоотчет взрослых о проблемах психического здоровья. Дисперсионный анализ проводился для изучения групповых различий. В подгруппе пациентов сравнения между пациентами, принимавшими и не принимавшими тетрагидробиоптерин, показали, что не потребители тетрагидробиоптерина (для детского возраста, фенилаланин до лечения) были медленнее (по ряду задач) и сообщали о более серьезных проблемах психического здоровья. Это позволило прийти к выводу, что лечение тетрагидробиоптерином, помимо снижения уровня фенилаланина может влиять и на

²² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274234>



Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-297 от 12 сентября
2019г.*

14 из 14

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

состояние психического здоровья. Однако клиническая значимость указанных эффектов требует дальнейшего изучения²³.

Девять детей пре-пубертатного возраста, реагирующих на BH4, получали BH4 в течение не менее 2 лет. Средняя диетическая толерантность к Phe и уровни крови Phe, Туг (тироzin), цинк, селен и витамин B12 и антропометрические измерения, в 2 -х годичные периоды до и после введения BH4 лечений были проанализированы и сравнены. Были оценены побочные эффекты BH4. Ежедневная толерантность к Phe увеличилась в три раза: от медианного значения 620 мг (IQR 400-700 мг) до лечения до 2000 (IQR 1000-2000 мг) через 2 года наблюдения ($p <0,001$). Средние уровни Phe в крови в течение 2-летнего периода до введения BH4 существенно не менялись в течение 2-х лет на терапии (от 200 мкмоль/л; IQR 191-302 до 190 мкмоль/л; IQR 135-285 мкмоль/л), но средний коэффициент Phe/Tуг в крови значительно снижен с предварительной обработкой значения 4,7 до 2,4 в течение 2 -х лет на терапии ($p = 0,01$). Терапия BH4 позволила пациентам значительно увеличить потребление Phe с пищей, без каких-либо заметных побочных эффектов. Средние уровни Phe и Туг в крови, средние уровни цинка, селена, витамина B12 и антропометрические измерения существенно не изменились при терапии BH4 , но средние отношения Phe/Tуг снизились²⁴.

В исследовании, включавшем 37 субъектов (16 мужчин; 21 женщина); средний возраст-12,6 года (диапазон 1,5–32,0 года) общее количество наблюдений составило (уровни фенилаланина) 1391, в среднем 39 для каждого субъекта (диапазон 13-96). Линейное смешанное моделирование использовалось для оценки отклонений фенилаланина в крови до и после включения сапроптерина. Исследование позволило прийти к выводу, что терапия сапроптерином приводит к повышению стабильности уровня фенилаланина в крови. Этот эффект, вероятно, улучшает когнитивный исход у BH4-чувствительных пациентов с ФКУ²⁵.

2-летний промежуточный анализ уровней фенилаланина в крови, предписанного потребления фенилаланина с пищей и нейрокогнитивного функционирования был выполнен у детей, которые начали получать сапроптерин в возрасте 0-6 лет и ответили со средним снижением фенилаланина в крови $\geq 30\%$. Детей оценивали в начале исследования и через 2 года. Сапроптерин обладал благоприятным профилем безопасности и снижал уровень фенилаланина в крови при увеличении предписанного потребления фенилаланина с пищей. Препарат имел благоприятный профиль безопасности, был эффективен в снижении уровня фенилаланина в крови, в то время как клинически требовалась корректировка диеты, что приводило к увеличению потребления фенилаланина и сохранению нейрокогнитивных показателей у детей, которые начали терапию в возрасте от 0 до 6 лет²⁶.

В плацебо-контролируемом исследовании PKU ASCEND оценивалось влияние терапии сапроптерином на симптомы синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и исполнительное и глобальное функционирование у лиц, которые имели

²³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28318283>

²⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910740>

²⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638313>

²⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232857>



Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-297 от 12 сентября
2019г.*

15 из 15

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

терапевтический ответ Phe в крови на терапию сапроптерином. Наличие симптомов невнимательности СДВГ и дефицита исполнительного функционирования было подтверждено в этой большой группе из 206 детей и взрослых с ФКУ, из которых 118 ответили на терапию сапроптерином. У 38 пациентов с Sapropterin-чувствительной ФКУ с симптомами СДВГ на исходном уровне, терапия сапроптерином привела к значительному улучшению симптомов СДВГ невнимательных в течение первых 4 недель лечения и улучшения сохранялись до 26 недель лечения и наблюдения. Сапроптерин хорошо переносился, отмечался благоприятный профиль безопасности²⁷.

Долгосрочное наблюдение пациентов с фенилкетонурией, получавших тетрагидробиоптерин (7-летний опыт) показал, что 44% пациентов ответили на нагрузочный тест продолжительностью 48 часов с BH4. Были представлены все фенотипические классы. Генотип был лучшим предиктором реакции, наряду с более низкими уровнями фенилаланина при диагностике, более высокой переносимостью и более низким соотношением фенилаланин/тироzin перед тестом. У пациентов с BH4-ответом длительная терапия BH4 оказалась безопасной и эффективной для повышения толерантности при сохранении хорошего метаболического контроля. Существует реальная необходимость в оценке фактической толерантности к фенилаланину у пациентов с ФКУ, чтобы улучшить качество жизни, улучшить состояние питания, избегать излишнего ограничения в диете у пациентов с ФКУ²⁸.

Безопасность долгосрочной терапии была подтверждена в исследовании средней продолжительностью 659 дней, пациенты принимали сапроптерин в дозе от 5 до 20 мг/кг/день. Исследование подтвердило безопасность и переносимость сапроптерина в качестве долгосрочного лечения для пациентов с ФКУ²⁹.

Клинические особенности, а также диетические характеристики были изучены у 44 пациентов, проходивших лечение сапроптерином. Молекулярно-генетический анализ был проведен у 28 из этих пациентов. В результате, толерантность к Phe увеличилась в среднем в 2,26 раза (0,88-4,23) со медианы 47,5 мг / кг / сутки до медианы 114 мг / кг / сутки ($p <0,001$). Уровни Phe не могли поддерживаться в нормальных пределах у 5 пациентов, и, следовательно, лечение было остановлено из-за неудовлетворительного метаболического контроля. У 9 пациентов лечение сапроптерином было начато до начала Phe-ограниченной диеты. Было обнаружено, что лечение сапроптерином является безопасным и эффективным у пациентов в возрасте до четырех лет³⁰.

Два плацебо-контролируемых испытания были включены в исследование. В одном исследовании вводили 10 мг/кг/день сапроптерина 89 детям и взрослым с фенилкетонурией, диеты которых не были ограничены и которые ранее отвечали на сапроптерин. В этом исследовании измерялось изменение концентрации фенилаланина в крови. Во втором исследовании было обследовано 90 детей (от 4 до 12 лет) с фенилкетонурией, диета которых была ограничена, на чувствительность к сапроптерину. Сорок шесть респондентов вошли в плацебо-контролируемую часть исследования и

²⁷ <https://sci-hub.se/10.1016/j.ymgme.2014.11.011>

²⁸ <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0227-8>

²⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646032>

³⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26701937>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-297 от 12 сентября 2019г.	16 из 16

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

получали 20 мг/кг/день сапроптерина, В этом исследовании измерялись изменения концентрации фенилаланина и толерантности к белкам. В обоих исследованиях сообщалось о побочных эффектах. Одно исследование показало значительное снижение концентрации фенилаланина в крови в группе сапроптерина (10 мг/кг/день), средняя разница -238,80 мкмоль/л (95% доверительный интервал от -343,09 до -134,51); второе исследование (20 мг/кг/день сапроптерина) показало незначительную разницу, средняя разница -51,90 мкмоль / л (доверительный интервал 95% от -197,27 до 93,47). Во втором исследовании также сообщалось о значительном увеличении толерантности к фенилаланину, средней разницы 18,00 мг/кг/день (95% доверительный интервал от 12,28 до 23,72) в группе с 20 мг / кг / день сапроптерина. Доказана краткосрочная выгода от использования Sapropterin у некоторых пациентов с сапроптерин чувствительными формами фенилкетонурии; концентрация фенилаланина в крови снижается и повышается переносимость белка. Нет серьезных побочных эффектов, связанных с использованием сапроптерина в краткосрочной перспективе. Нет четких доказательств эффективности при тяжелой фенилкетонурии³¹.

Данные реестра, состоящего из популяции PKUDOS из 1189 пациентов с ФКУ, из которых 504 пациента постоянно принимали сапроптерин с даты регистрации в реестре, 211 пациентов, которые периодически принимали препарат, и 474 больных, с другой продолжительностью приема препарата. Исследуемы, постоянно принимающие сапроптерин показали среднее снижение уровня фенилаланина (Phe) в крови на 34% - с 591 ± 382 мкмоль/л в начале исследования до 392 ± 239 мкмоль/л ($p=0,0009$) через 5 лет. Побочные эффекты, связанные с приемом лекарств, были зарегистрированы в 6% случаев, в основном считались несерьезными и были выявлены со стороны желудочно-кишечной, дыхательной и нервной систем. Серьезные побочные реакции были зарегистрированы у $\leq 1\%$ субъектов. Аналогичные данные о безопасности и эффективности наблюдались у детей младше 4 лет. Долгосрочные данные из реестра PKUDOS показывают, что сапроптерин имеет допустимый профиль безопасности, и что постоянное использование связано со значительным и постоянным снижением Phe в крови и улучшением толерантности к Phe, поступающей с пищей³².

В целом, частота побочных эффектов (18/41 пациентов или 43%) и тип побочных эффектов, описанных респондентами, похожи на опыт, о котором сообщалось ранее. В 22-недельном исследовании пациентов, принимавших сапроптерин, 39% пациентов испытывали неблагоприятные явления легкой или средней степени тяжести, которые, вероятно, рассматривались или, возможно, были связаны с препаратом, включая головные боли, боль в горле и гортани, назофарингит и желудочно-кишечные побочные эффекты (боль в животе, тошноту, диарею и рвоту). Аналогичным образом, в трехлетнем последующем исследовании пациентов, принимавших сапроптерин, профиль безопасности показал, что нежелательные явления, возникающие более чем у 5% пациентов, включали головную боль, ринорею, боль в глотке, глотке, диарею и рвоту³³.

³¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235653>

³² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724073>

³³ <https://sci-hub.se/10.1016/j.ymgme.2014.10.013>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

*№-297 от 12 сентября
2019г.*

Страница

17 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

В исследовании когорты из 112 пациентов с фенилкетонурией с 2012 по 2015 годов определяли ответ на сапроптерин, как снижение уровня фенилаланина в крови на $\geq 30\%$. Качество жизни 38 детей и подростков из исследуемой группы со средним возрастом 12,4 (от 6,6 до 18,7) лет было оценено в амбулаторных условиях, и 49 родителей детей с ФКУ также прокомментировали качество жизни своих детей и свое собственное. Качество жизни участников оценивалось до начала терапии, а затем через шесть месяцев с использованием анкет для самоотчетов. В результате, после шести месяцев непрерывной терапии или диеты качество жизни пациентов практически не изменилось, согласно их самоотчетам и родительским отчетам. Качество жизни также оставалось неизменным у родителей. Сапроптерин, по-видимому, не улучшал качество жизни у пациентов с ФКУ и их родителей. Пациенты с ФКУ уже достигли высоких уровней качества жизни после классических диет, и эти уровни нелегко улучшить с помощью сапроптерина³⁴.

Изучение качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) пациентов с фенилкетонурией (ФКУ) в трех разных возрастных группах, а также изучение влияния метаболического контроля и лечения тетрагидробиоптерином (BH4) на качество жизни этих пациентов проводилось на 90 участниках, с ранним началом терапии в возрасте от 7 до 40 лет ($M=21,0$, $SD=10,1$) и 109 пациентах в возрасте от 7 до 40,8 лет ($M=19,4$, $SD=8,6$). Показатель HRQoL оценивали с помощью (общих) опросников. Настоящее исследование выявило и указало на положительные эффекты использования BH4 на качество жизни, связанное со здоровьем взрослых с ФКУ. HRQoL-эффекты метаболического контроля и BH4 наблюдаются в несколько разных областях, причем эффекты метаболического контроля очевидны как для настроения и социальной активности, так и для физических и когнитивных способностей, а BH4-эффекты особенно наблюдаются для настроения и социальной активности. Будущие исследования, должны включать более широкий спектр пациентов с ФКУ в разных возрастных группах, более детально охарактеризовать проблемы качества жизни, связанных с ФКУ и сосредоточиться на выяснении механизмов, лежащих в основе связей между метаболическим контролем и использованием BH4, с одной стороны, и качеством жизни с другой стороны³⁵.

Группой метаболических диетологов, разработчиками рекомендаций по применению терапии сапроптерином при ФКУ (2011 г), основываясь на обширном клиническом опыте и современных данных, представлено руководство по отбору пациентов и определению реакции сапроптерина на долгосрочное ведение пациентов, получающих терапию сапроптерином. Определены целевые уровни Phe, адекватность питания, нейрокогнитивный скрининг и приверженность к лечению, направленные на оптимизацию результатов лечения пациентов³⁶.

В полном европейском руководстве по фенилкетонурии: диагностика и лечение, которое является результатом трехлетнего процесса, с уровнем доказательности большинства рекомендаций - С или D, сообщается, что BH4, также известный как дигидрохлорид сапроптерина (активное соединение в коммерческом препарате),

³⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28235150>

³⁵ <https://sci-hub.tw/10.1016/j.ymgme.2018.07.002>

³⁶ <https://sci-hub.se/10.1016/j.ymgme.2012.04.004>



Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

**№-297 от 12 сентября
2019г.**

Страница

18 из 18

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

используется для лечения подгруппы пациентов с ФКУ. Пациенты с высокой остаточной активностью фермента фенилаланин гидроксилазы имеют большую вероятность ответа ВН4, но меньшинство пациентов с классической ФКУ также могут получить пользу от лечения ВН4. Эффективность и безопасность ВН4 была продемонстрирована у детей младше 4 лет, что привело к европейскому одобрению ВН4 в этой возрастной категории. Два систематических обзора суммировали эффективность и безопасность ВН4. Сомарджу и соавт. рассмотрели 2 рандомизированных контролируемых исследования, которые были проведены соответственно Леви и соавт. и Trefz et al., тогда как Линдегрен и др. включали следующие дополнительные исследования / отчеты: одно неконтролируемое открытое исследование, одно проспективное когортное исследование и несколько серий случаев. Оба систематических обзора пришли к выводу, что есть краткосрочные доказательства, позволяющие продемонстрировать, что ВН4 эффективен в снижении концентрации Phe в крови и увеличении толерантности к Phe у пациентов с ФКУ, реагирующих на ВН4. Также сообщалось, что серьезных побочных эффектов не обнаружено. Несколько неконтролируемых открытых исследований и серии случаев подтверждают значительное снижение уровня Phe в крови и повышенный допуск Phe. Эти преимущества были также воспроизведены в более долгосрочных (исследованных до 5 лет) исследованиях. Кроме того, меньшая вариабельность контроля Phe в крови была описана в 3 описательных работах. Текущие данные свидетельствуют о том, что при лечении ВН4 проблемы познания и поведения могут улучшаться, но, что более важно, они не ухудшаются. То же самое относится и к качеству жизни. В настоящее время исследования не сообщают о долгосрочных нейрокогнитивных результатах, поведении и качестве жизни при лечении ВН4³⁷.

В рекомендациях BMJ сапроптерин прописан выборочной группе пациентов, дети и взрослые 5-20 мг/кг/день перорально. Распространенность ответа на лечение ВН4 у пациентов с ФКУ была переменной в зависимости от исследования. Большинство пациентов, которые отвечают на терапию имеют легкую или умеренную ФКУ. Сапроптерин может повысить толерантность к фенилаланину и снизить концентрацию фенилаланина в крови, что позволяет людям с меньшими ограничениями придерживаться диеты. В результате улучшенного контроля уровня ФА в крови лечение ВН4 может привести к улучшению нейрокогнитивного исхода. У хорошо контролируемых пациентов, начавших ВН4, возможна либерализация диеты. Некоторым пациентам с легкими формами ФКУ можно полностью контролировать только терапию ВН4 без необходимости какого-либо диетического белка или ограничения фенилаланина. Побочные эффекты, как правило, мягкие и самоограниченные³⁸.

На портале по редким заболеваниям и орфанным препаратам orpha.net препарат сапроптерин представлен в статусе орфанного в США. В Европейском союзе сапроптерин был введен список орфанных препаратов 2005 году, затем 2010 году был исключен. На портале представлены национальные клинические испытания:

- Фаза 3b Открытое исследование для оценки влияния Kuvan® на нейрокогнитивные функции, поддержание концентрации фенилаланина в крови,

³⁷ <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0685-2>

³⁸ <https://bestpractice.bmjjournals.com/topics/en-gb/867/treatment-algorithm>



Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

**№-297 от 12 сентября
2019г.**

19 из 19

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

безопасность и популяционную фармакокинетику у маленьких детей с фенилкетонурией (PKU-015) – СА, статус – продолжается

- Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование для оценки безопасности и терапевтического воздействия дигидрохлорида сапроптерина на нейропсихиатрические симптомы у пациентов с фенилкетонурией (PKU-016) – СА, статус – завершено исследование

- Фаза III. Сравнительное открытое клиническое исследование для оценки ответа и безопасности Kuvan (дигидрохлорида сапроптерина) после 6 недель лечения у пациентов в возрасте от 4 до 18 лет с фенилкетонурией, у которых повышен уровень фенилаланина в крови, статус – исследование завершено

- СИГНАЛ: Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное, пилотное исследование II фазы с двумя группами, оценивающее влияние сапроптерина на когнитивные способности у молодых людей с фенилкетонурией - DE – завершено

- KOGNITO: Открытое однофазное исследование IV фазы долгосрочных нейрокогнитивных результатов у детей в возрасте от 4 до 5 лет с фенилкетонурией, получавших дигидрохлорид сапроптерина (Kuvan®) в течение 7 лет – DE, продолжается

- Многоцентровое исследование эффективности и переносимости тетрагидробиоптерина в педиатрической популяции, пораженной фенилкетонурией, фаза III, завершено

- Лечение гиперфенилаланинемии с помощью bh4 (тетрагидробиоптерин, 6R-BH4) и его влияния на структуру аминокислот и жирных кислот с детского до взрослого возраста (фаза III) (завершено)

- СИГНАЛ: Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное, пилотное испытание фазы 2а с двумя плечами, оценивающее влияние сапроптерина на когнитивные способности у молодых людей с фенилкетонурией - ES (завершено)

- KOGNITO: Фаза 4, открытое исследование, одиночная когорта долгосрочных нейрокогнитивных результатов у детей в возрасте от 4 до 5 лет с фенилкетонурией, получавших сапроптерин дигидрохлорид (Kuvan®) в течение 7 лет – ES, завершено

- KOGNITO - Фаза IV, открытое исследование, одиночная когорта долгосрочных нейрокогнитивных результатов у детей в возрасте от 4 до 5 лет с фенилкетонурией, получавших сапроптерин дигидрохлорид (Kuvan®) в течение 7 лет – Великобритания, продолжается

- Фаза 3b, многоцентровое открытое расширенное исследование феноптина у пациентов с фенилкетонурией, которые участвовали в протоколах PKU-004 или PKU-006, завершено³⁹.

Обзор доказательств, завершенных в сентябре 2018 года и представленные NICE в Evidence review: Sapropterin for phenylketonuria, показывают, что сапроптерин снижает концентрацию фенилаланина в крови и повышает толерантность к фенилаланину у взрослых и детей с ФКУ по сравнению с одной только диетой, ограниченной по

³⁹ https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials_ClinicalTrials_Simple.php?lng=EN&LnkId=817&Typ=Product&from=rightMenu

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан		
Центр рациональной клинической практики			
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница	
	№-297 от 12 сентября 2019г.	20 из 20	

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

фенилаланину. Эти эффекты наблюдаются при длительном лечении. Пациенты, которых лечили сапроптерином в исследованиях, смогли увеличить естественный белок в своем рационе, и хотя это трудно определить количественно, так как об этом плохо сообщалось во включенных исследованиях, небольшая часть людей была в состоянии соблюдать нормальную, не сниженную по белку диету. Влияние сапроптерина на развитие и повседневную жизнь менее ясно. Сапроптерин, по-видимому, не приводит к значительному улучшению физического роста, нейромоторного развития или общего функционирования по сравнению с одной только диетой, хотя об этих результатах сообщалось в меньшем количестве исследований. Сапроптерин не улучшал общие симптомы СДВГ у людей с ФКУ, хотя сообщалось об улучшении симптомов невнимательности. У взрослых, получавших сапроптерин, улучшений исполнительного функционирования не наблюдалось, хотя у детей отмечались улучшения в элементах исполнительного функционирования. О качестве жизни и нейрокогнитивной функции (интеллекте) сообщалось недостаточно, а низкое качество исследований, сообщающих об этих результатах, не позволяет сделать твердые выводы. Во всех исследованиях оценивался ответ на лечение сапроптерином до начала приема препарата, хотя методы, используемые для этого, были различными. В соответствии с разрешением на продажу, только люди с положительным ответом были предложены к терапии сапроптерином. Нежелательные явления были относительно частыми у людей, получавших сапроптерин, хотя они обычно были легкой или средней тяжести и не требовали прекращения лечения. Неблагоприятные события, о которых сообщалось в исследованиях, включали инфекции верхних дыхательных путей, головную боль, рвоту, ринорею, боль в верхней части живота, головокружение, диарею и гипертермию⁴⁰.

4.3. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д)

Поиск литературы не выявил никаких исследований, в которых сравнивали бы экономическую эффективность сапроптерина и диеты у людей с ФКУ. Не было обнаружено результатов исследования затрат/эффективности.

Полное Европейское руководство по фенилкетонурии: диагностика и лечение также сообщает, что экономическая эффективность BH4 не установлена, тем более, что в любом случае требуется диетическое лечение и добавка без Phe-L-аминокислот¹³.

4 февраля 2019 года после того, как решение о проверке сапроптерина для лечения фенилкетонурии с помощью программы оценки технологий было приостановлено, NICE приняла исключительное решение приостановить оценку на этом этапе и попросить группу по принятию решений по выбору темы пересмотреть, подходит ли эта тема для NICE в качестве высокоспециализированных технологий или программы оценки технологий. После этого от министра потребуется официальное направление, чтобы определить процесс оценки сапроптерина. Обновление будет предоставлено после получения официального направления⁴¹.

⁴⁰ <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/NICE-Communities/Medicines-prescribing/ER-NHSE-sapropterin-PKU.pdf>

⁴¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10378>



**RГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-297 от 12 сентября
2019г.*

21 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

4.4. Другие аспекты (социальные/правовые/этические аспекты).

Классическая фенилкетоурия (E70.0) входит в перечень орфанных (редких) заболеваний Приказа Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 22 мая 2015 года № 370 «Об утверждении Перечня орфанных (редких) заболеваний».

В перечне орфанных препаратов Приказа Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 мая 2015 года № 432 «Об утверждении перечня орфанных препаратов» лекарственные препараты для патогенетической терапии классической фенилкетонурии не представлены.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности.

- Сапроптерин демонстрирует эффективность в снижении показателей уровня фенилаланина в крови >30%, повышении толерантности к фенилаланину у взрослых и детей с ФКУ легкой и средней степени тяжести в сравнении со специфической диетотерапией. Исследования по оценке эффективности препарата у пациентов с тяжелой формой ФКУ отсутствуют.
- Убедительных доказательств позитивного влияния сапроптерина на клинические проявления, связанные с высокой концентрацией фенилаланина в крови – синдрома дефицита внимания и гиперактивности, снижения когнитивных функций головного мозга, задержки общего физического развития, не обнаружено.
- Существующие отдельные исследования, которые демонстрируют улучшение качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с ФКУ не позволяют сделать убедительных выводов по данному критерию.

5.2. Выводы о клинической безопасности.

Сапроптерин демонстрирует благоприятный профиль безопасности, нежелательные явления - инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, рвота, ринорея, боль в верхней части живота, головокружение, диарея и гипертермия наблюдались в пределах от 6% до 39% случаев и не приводили к отмене приема препарата, серьезные нежелательные реакции наблюдались у менее, чем 1% пациентов.

5.3. Выводы об экономической эффективности.

Данных об экономической эффективности, затрат/эффективности применения патогенетической терапии у пациентов с ФКУ, влияния на бюджет последствий высокой концентрации ФА в крови не обнаружено.

5.4. Преимущества и недостатки метода.

Побочные явления:

Очень часто (>1/10)

- головная боль



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

*№-297 от 12 сентября
2019г.*

Страница

22 из 22

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

- ринорея

Часто (>1/100 до <1/10)

- боль в глотке и горлани, заложенность носа, кашель, фарингит, боль в ротовоглотке, ринит, диарея, рвота, боль в животе, диспепсия, тошнота

- гипофенилаланинемия

Нечасто ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$)

- гастрит, боль в пищеводе

Частота неизвестна

- реакции гиперчувствительности (включая серьезные аллергические реакции) и сыпь

Преимущества:

1. Возможность достижения целевых, безопасных уровней концентрации фенилананина в крови
2. Достижение повышения толерантности к фенилананину
3. Возможность применения с периода новорожденности и длительной (пожизненной) терапии.
4. Возможность перехода к более лояльной диетотерапии, уменьшение потребности в специальном низкобелковом питании
5. Предотвращение осложнений, связанных с высокой концентрацией ФА в крови.
6. Улучшение качества жизни;
7. Экономия ресурсов здравоохранения (уменьшение затрат на лечение последствий заболевания, финансирования нетрудоспособности, инвалидизации и т.д.).

Недостатки:

1. Одна лекарственная форма (растворимые таблетки), отсутствие порошка или готового, дозированного раствора для приема внутрь
2. Отсутствие диапазона доз, неудобство приема нескольких таблеток (до 20 таблеток в день), приводящее к низкой приверженности к терапии
3. Необходимость применения раствора, приготовленного из таблеток *ex tempore* (раствор применяется в течение 20 минут).
4. Отсутствие экономичности при применении маленьким детям (растворяется целая таблетка 100 мг, остаток раствора утилизируется)

6. Конфликт интересов

При проведении экспертизы конфликта интересов не было зарегистрировано.

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

З. Жолдасов

**Ведущий специалист
отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

Ж.Салпынов

Руководитель ЦРИЛСиМТ

А. Табаров