

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: SEPIAPTERINUM**

***INDICAȚIA: tratamentul hiperfenilalaninemiei (HPA) la pacienți adulți,  
adolescenți și copii cu fenilcetonurie (FCU)***

**Data depunerii dosarului**

**24.09.2025**

**Număr dosar**

**66922**

**PUNCTAJ: 80**

## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: SEPIAPTERINUM
- 1.2. DC: SEPHIENCE 1000 mg pulbere orală în plic
- 1.3. Cod ATC: A16AX28
- 1.4. Data eliberării APP: 25.06.2025
- 1.5. Deținătorul de de APP: PTC Therapeutics International Limited, Irlanda
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului pentru SEPHIENCE :

| <i>Forma farmaceutică</i>    | <i>pulbere orală în plic</i>                                   |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Concentrație</b>          | <b>1000 mg</b>                                                 |
| <b>Calea de administrare</b> | <b>orală</b>                                                   |
| <b>Marime ambalaj</b>        | <b>Cutie cu 30 plicuri cu doză unică, 250 mg pulbere orală</b> |

- 1.8. Prețuri conform adresei de înștiințare emisă de către Ministerului Sănătății nr. 529893/18.08.2025 prețuri avizate în baza notei nr. AFR 3572/13.08.2025, pentru Sephience 1000 mg pulbere orală în plic:

| <i>Marime ambalaj</i>                                    | <i>Cutie cu 30 plicuri cu doză unică</i> |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Concentrație</b>                                      | <b>1000 mg</b>                           |
| <b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>              | <b>59222,77 lei</b>                      |
| <b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b> | <b>1.974,09 lei</b>                      |

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Sephience 1000 mg pulbere orală în plic:

| <i>Indicație terapeutică</i>                                                                                                           | <i>Doza recomandată</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <i>Durata medie a tratamentului</i> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Sephience este indicat pentru tratamentul hiperfenilalaninemiei (HPA) la pacienți adulți, adolescenți și copii cu fenilketonurie (FCU) | <p>Doza recomandată (mg/kg/zi) de Sephience care trebuie administrată pe cale orală o dată pe zi se bazează pe vârstă și greutatea corporală (vezi Tabelul 1).</p> <p>Doza maximă recomandată este de 60 mg/kg/zi. Doza recomandată de Sephience la pacienții cu vârsta <math>\geq 2</math> ani este de 60 mg/kg/zi. Cu 2-3 toate acestea, doza poate fi ajustată la o doză mai mică, dacă medicul curant consideră că este necesar sau adecvat.</p> <p>Doza recomandată de Sephience pulbere orală în plic în funcție de greutatea corporală pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutatea de 16 kg sau mai mult Doza recomandată este de 60 mg/kg/zi. Pentru dozele de întreținere</p> | Tratament cronic.                   |

mai mari de sau egale cu 1 000 mg, doza zilnică calculată trebuie rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 250 mg sau 1 000 mg, după caz. De exemplu, o doză calculată de 1 251 până la 1 374 mg trebuie rotunjită în jos la 1 250 mg, corespunzător la 1 plic $\times$ 250 mg și 1 plic $\times$ 1 000 mg. O doză calculată de 1 375 până la 1 499 mg trebuie rotunjită până la 1 500 mg, corespunzător la 2 $\times$ 250 mg plicuri și 1 $\times$ 1 000 mg.

**Tabelul 1: Doza recomandată în funcție de vârsta și greutatea corporală ale pacientului**

| Vârsta                 | Doză recomandată (mg/kg) de Sephience pe zi |
|------------------------|---------------------------------------------|
| între 0 și <6 luni     | 7,5 mg/kg/zi                                |
| între 6 și <12 luni    | 15 mg/kg/zi                                 |
| 12 luni până la <2 ani | 30 mg/kg/zi                                 |
| ≥2 ani                 | 60 mg/kg/zi                                 |

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### *Vârstnici*

Siguranța și eficacitatea Sephience la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste nu au fost stabilite. Se recomandă prudență la prescrierea la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

##### *Insuficiența renală*

Siguranța și eficacitatea Sephience la pacienții cu insuficiență renală nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

##### *Insuficiența hepatică*

Siguranța și eficacitatea Sephience la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

##### *Copii și adolescenți*

În studiile clinice de fază 3 pentru Sephience, unii copii și adolescenți au prezentat hipofenilalaninemie, inclusiv unii pacienți cu valori scăzute ale concentrațiilor de Phe în sânge la evaluări repetate.

## **2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA FENILCETONURIE (FCU)**

Fenilcetonuria (FCU) este o tulburare autosomal recesivă cronică, rară și gravă care afectează metabolismul fenilalaninei (Phe), putând duce la disfuncții neurologice severe și ireversibile în copilărie.<sup>1</sup>

FCU se caracterizează printr-o funcționalitate deficitară sau redusă a enzimei fenilalanin hidroxilaze (FAH), care în mod normal metabolizează Phe în tirozină (Tyr) cu tetrahidrobiopterină (BH4) ca și cofactor esențial.<sup>2,3</sup>

Activitatea redusă a enzimei FAH duce la creșterea nivelului de Phe în sânge, care se acumulează în creier la niveluri mai ridicate datorită avantajului competitiv de transport față de alți aminoacizi aromatici.<sup>4</sup> Acest metabolism afectat al Phe și acumularea toxică consecutivă de Phe în creier pot declanșa efecte nocive, inclusiv deficite cognitive și disfuncții neuropsihologice pe tot parcursul vieții pacienților.<sup>5</sup>

Fenilcetonuria (FCU) este heterogenă din punct de vedere genetic, cu peste 3.457 de variații identificate în gena PAH.<sup>6</sup> Această gamă de mutații genetice contribuie la o variabilitate considerabilă a deficitului de PAH, rezultând pacienți care prezintă o gamă largă de niveluri de Phe în sânge.<sup>36</sup> FCU este de obicei diagnosticată la naștere prin screening neonatal de rutină.<sup>1,2,7,8</sup> Deși genotiparea nu este esențială pentru diagnostic, aceasta poate evalua deficitul de proteine, activitatea reziduală a PAH și fenotipul metabolic.<sup>1</sup> Severitatea FCU este influențată de funcția PAH, care este determinată de variante genetice și dictează toleranța alimentară la Phe și, prin urmare, nivelul necesar de restricții alimentare.<sup>9</sup> FCU clasică (cFCU) este cea mai severă formă a bolii și este asociată cu niveluri de Phe în sânge care depășesc 1.200 pmol/L.<sup>2,9,10</sup> FCU ușoară/moderată este asociată cu niveluri de Phe în sânge de 600-1.200 pmol/L, în timp ce pacienții cu hiperfenilalaninemie ușoară (HPA) prezintă niveluri de Phe în sânge cuprinse între 120 și 600 pmol/L.<sup>2,9,10</sup> Fiecare fenotip prezintă provocări distincte în menținerea nivelurilor de Phe din sânge într-un interval de siguranță.<sup>11,12</sup> La nivel global, fenilcetonuria (FCU) apare la aproximativ 1:23.930 de nașteri vii, afectând aproximativ 450.000 de persoane din întreaga lume.<sup>12</sup> Studiile arată că 62% din cazuri se prezintă cu FCU c, 22% se prezintă cu FCU ușoară și 16% se prezintă cu HPA ușoară.<sup>12</sup>

Fenilcetonuria (FCU) afectează pacienții pe tot parcursul vieții lor. Expunerea prelungită la niveluri crescute de Phe, împreună cu natura restrictivă a tratamentului alimentar, crește semnificativ riscul apariției diferitelor comorbidități.<sup>4,13-15</sup> La copiii netratați sau tratați tardiv, fenilcetonuria (FCU) poate provoca microcefalie ireversibilă, deficite motorii, autism, convulsii, probleme de dezvoltare, tulburări psihiatrice și comportament anormal.<sup>1,9,15,16</sup> Chiar și la pacienții tratați timpuriu, nivelurile crescute de Phe la copii și adolescenți pot avea un impact negativ asupra comunicării, dezvoltării emoționale și stimei de sine.<sup>17</sup> La adolescenți și adulți, chiar și cu un tratament alimentar adecvat, concentrațiile ridicate de Phe pot reduce atenția, capacitățile inhibitorii și controlul motor, contribuind potențial la schimbări de dispoziție și depresie.<sup>18,19</sup> Expunerea pe termen lung la niveluri crescute de Phe crește riscul apariției comorbidităților, cum ar fi cardiopatia ischemică cronică, astmul, diabetul zaharat, amețelile, senzația de vertigine, osteoporoza, gastroenterita infecțioasă și colita, de asemenea, asociată cu alte afecțiuni, cum ar fi boala vezicii biliare, rinita, tulburările esofagiene, anemia, supraponderalitatea, boala de eflux gastroesofagian, eczema, insuficiența renală, gastrită/esofagită și calculi renali.<sup>21</sup> Comorbiditățile asociate cu o dietă restricționată în Phe la pacienții cu fenilcetonurie includ un indice de masă corporală (IMC) și o circumferință a taliei crescute, o prevalență mai mare a sindromului metabolic, obezitate și rezistență la insulină.<sup>20,11,23</sup> Factori precum IMC crescut, o dietă inadecvată care duce la o microbiotă intestinală săracă, niveluri ridicate de lipoproteine și creșterea markerilor de stres inflamator și oxidativ contribuie la riscul de complicații cardiovasculare în fenilcetonurie.<sup>16,21,24-28</sup> În plus, pacienții cu fenilcetonurie se confruntă cu un risc de densitate minerală osoasă redusă, care poate duce la osteoporoză, din cauza deficiențelor nutriționale, a metabolismului osos alterat și a aportului scăzut de

proteine dintr-o dietă restricționată în Phe.<sup>29-31</sup> S-a observat că pacienții cu fenilketonurie prezintă o calitate a vieții legată de sănătate (HRQOL) redusă, în special în domenii precum funcționarea cognitivă, autonomia, furia și starea depresivă.<sup>32,33</sup> În plus, sentimentul de vinovăție legat de nerespectarea unei diete sărace în Phe are un impact negativ asupra calității vieții (QOL) lor.<sup>34</sup>

În ceea ce privește metabolismul fenilalaninei în mod normal, fenilalanina este transformată în tirozină, iar în continuare, tirozina este oxidată, formându-se fumarat și acetoacetat. La rândul lor, aceștia sunt convertiți în H<sub>2</sub>O și CO<sub>2</sub>. Conversia fenilalaninei (Phe) în tirozină are loc prin intermediul sistemului de hidroxilare care cuprinde fenilalanin-hidroxilaza (PAH), tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) și enzimele care servesc la regenerarea BH<sub>4</sub> (dihidropterin-reductaza și 4a-carbinolamin-dehidrataza).

În cazul unui deficit de PAH, Phe este metabolizată pe o cale derivativă: prin transaminare este convertită în acid fenilpiruvic care este excretat în urină. Acesta poate fi redus la acid fenil-acetic, fie decarboxilat la acid fenil-acetic care apoi este conjugat la fenilacetil-glutamină. Diferite studii au demonstrat că există forme în care nu PAH este inactivă, ci coenzima sa. Principala coenzimă inactivă care cauzează PKU este BH<sub>4</sub>. Aceasta este un cofactor esențial pentru metabolismul fenilalaninei, tirozinei și triptofan monooxigenazei.

În FCU fenilalanina și cataboliții săi se acumulează în lichidele organismului (plasmă, lichid cerebral, urină) în concentrații anormale. Concentrația tirozinei este scăzută comparativ cu cea a fenilalaninei, dar de obicei în limite normale datorită aportului dietetic suficient.

Organul cel mai afectat este creierul, concentrațiile fenilalaninei fiind implicate în apariția retardului în dezvoltare. Diferiți factori sunt implicați în apariția neurotoxicității în FCU: deficitul de tirozină, efectul concentrațiilor crescute de (Phe) asupra transportului diferiților metaboliți prin bariera hematoencefalică, efectul unui deficit potențial de tirozină asupra metabolismului.

Efectele biochimice ale concentrațiilor crescute de fenilalanină la nivelul creierului sunt multiple și includ inhibarea proceselor metabolice, deficit generalizat al aminoacizilor neutri care conduce la afectarea sintezei proteinelor, precum și deficite de tirozină și triptofan care conduc la deficiențe ale neurotransmițătorilor dopamină și serotonină. Totuși, mecanismul molecular exact care stă la baza distrucției neuronale în PKU nu este încă bine cunoscut. Unele studii susțin că în producerea PKU este implicat și sistemul L-transportor care facilitează difuziunea aminoacizilor neutri prin bariera hematoencefalică. La concentrații normale ale aminoacizilor neutri sistemul carrier al aminoacizilor neutri este aproape saturat și susceptibil pentru inhibiție competitivă. Concentrațiile crescute ale fenilalaninei plasmatice inhibă asimilarea altor aminoacizi neutri cum ar fi tirozina și triptofanul.

În FCU netratată sunt afectate:

- substanța albă cerebrală, leziunile acesteia fiind datorate demielinizării. Pierderea substanței albe este mai vizibilă în regiunile periventriculare.

- substanța cenușie cerebrală, leziunile constând în pierdere neuronală, reducerea mărimii neuronilor și scăderea proceselor dendritice în celulele Purkinje. Anomaliile substanței cenușii pot explica apariția simptomelor în FCU: lezarea cortexului motor și pre-motor poate determina afectarea funcțiilor motorii și reducerea volumetrică a celulelor neuronale în talamus și hipocampus și poate explica anomaliile mentale și cognitive.

Prevenirea complicațiilor invalidante la copiii cu fenilcetonurie se realizează prin diagnostic precoce urmat de o intervenție terapeutică susținută pe parcursul întregii vieți.

#### Screeningul neonatal ai Fenilcetonuriei

Ordinul nr. 964/2022 privind aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică stabilește că screeningul neonatal pentru fenilcetonurie se realizează la nivel național în 6 centre regionale, activitate finanțată de către Ministerul Sănătății în cadrul *Programului Național de Sănătate a Femeii și Copilului* - VI.I. SUBPROGRAMUL DE NUTRIȚIE ȘI SĂNĂTATE A COPILULUI. Acestea sunt:

- Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Alessandrescu-Rusescu" București;
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca;
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca;
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" Iași;
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara;
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș.

Ghidurile clinice internaționale pentru gestionarea fenilcetonuriei (FCU) recomandă menținerea nivelurilor de Phe din sânge în limite țintă pe tot parcursul vieții pacientului pentru a preveni expunerea prelungită la niveluri toxice de Phe.<sup>1,35</sup> Piatra de temelie a gestionării bolii implică implementarea promptă a unei restricții stricte, pe tot parcursul vieții, a aportului alimentar de Phe, eliminarea eficientă a surselor naturale de proteine și suplimentarea cu alimente medicale special. Barierele în calea gestionării dietei pot duce la un control inadecvat al Phe din sânge, având un impact negativ asupra bunăstării și calității vieții pacienților.<sup>38-40</sup>

Există trei bariere principale legate de regimul actual de tratament pentru FCU:

- nivelul de aderență la dietele cu restricție de Phe, în special la copiii mai mari și la adulți
- adecvarea nutrițională a dietei cu restricție de Phe; și
- efectele dietei și ale gestionării asupra bunăstării fizice și psihosociale a pacientului, inclusiv a calității vieții acestora.<sup>38</sup>

Pentru majoritatea pacienților cu FCU, o dietă cu restricție de Phe pe tot parcursul vieții este insuficientă pentru a menține nivelurile de Phe din sânge în limite sigure,<sup>11,12</sup> necesitând adăugarea de farmacoterapie.<sup>35,41</sup>

La această dată, în România terapia farmacologică autorizată și rambursată pentru tratamentul fenilcetonuriei (FCU), este reprezentată de diclorhidratul de sapropterină inclus în P6.18: Pacienți adulți și copii cu hiperfenilalaninemie diagnosticați cu fenilcetonurie sau deficit de tetrahidrobiopterină (BH4).

Cu toate acestea, există limitări substanțiale ale terapiei. Diclorhidratul de sapropterină, o formă sintetică activă oral a BH4,<sup>42,43</sup> nu aduce beneficii majorității pacienților (până la 75%) din cauza eficacității limitate.<sup>44,45</sup> Doar 20% până la 30% dintre pacienții care utilizează diclorhidrat de sapropterină prezintă o reducere a Phe din sânge de £30%,<sup>46</sup> iar tratamentul este mai puțin eficient de 10% la pacienții cu cFCU clasică.<sup>38,47</sup> În plus, oferă o toleranță minimă la Phe pentru pacienții care doresc să își liberalizeze dieta.<sup>42,48-50</sup>

Din cauza limitărilor tratamentelor farmacologice disponibile în prezent, există o nevoie medicală persistentă neacoperită de terapii care să permită pacienților cu fenilcetonurie să își crească în siguranță aportul natural de proteine, menținând în același timp controlul Phe din sânge, să reducă incidența comorbidităților pe termen lung și, în cele din urmă, să își îmbunătățească sănătatea și calitatea vieții.<sup>20</sup>

Incidența fenilcetonuriei (FCU) variază foarte mult în funcție de regiunile geografice și etnii, dar se estimează că apare la aproximativ 1 din 23.930 de nașteri vii. Se estimează că 450.000 de persoane din lume au FCU.<sup>12</sup>

FCU este mai frecventă în rândul populațiilor europene și al anumitor populații din Orientul Mijlociu. Italia și Irlanda au printre cele mai mari prevalențe (1:4.000 și, respectiv, 1:5.000), alături de Iran, Iordania (ambele 1:5.000) și Turcia (1:6.667).<sup>12</sup> Prevalența FCU este ridicată în țările din Europa Centrală, cu o frecvență ușor mai mică în majoritatea țărilor din Europa de Vest și de Nord. Cea mai mică prevalență a FCU poate fi găsită în țările asiatice, inclusiv Thailanda, Japonia, Filipine și Singapore, cu frecvențe cuprinse între 1:83.333 și 1:227.273.<sup>12</sup>

Hillert și colab. 2020 au analizat baza de date BIOFCU pentru a evalua distribuția actuală a FCU la nivel mondial. Aceasta este o bază de date extinsă cu genotipuri și fenotipuri de fenilcetonurie (FCU), care cuprinde informații despre peste 16.900 de subiecți afectați de FCU din 51 de țări. Studiul a constatat că 62% dintre pacienți aveau FCU c, 22% aveau FCU ușoară și 16% aveau HPA ușoară.<sup>12</sup> Rate ridicate de FCU c apar în Australia și Europa de Est (81% din cazuri) și cel mai frecvent în Estonia (93,5% din cazuri). Fenilcetonuria ușoară este mai frecventă în Asia de Est, America de Nord și America de Sud.<sup>11</sup>

### **3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN**

Sepiapterin a primit desemnarea de orfan de că tre Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) și Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) în 2021 datorită mecanismului său nou de acțiune și potențialului său de tratare a HPA (EMA EU/3/21/2435)

La 29 aprilie 2025, EMA a confirmat desemnarea orfană a Sephience pentru tratamentul HPA în FCU, recunoscând-o ca o afecțiune rară și debilitantă cronică, fără tratament satisfăcător pentru toți pacienții.

### **4. LOCUL SEPIENCE ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU TRATAMENTUL FENILCETONURIE**

Sepiapterina este un precursor natural al cofactorului enzimatic BH<sub>4</sub>, un cofactor critic pentru fenilalanin hidroxilază (FAH). Sepiapterina acționează ca un însoțitor farmacologic dublu (sepiapterina și BH<sub>4</sub>, fiecare cu propria sa afinitate de legare la varianta FAH), inclusiv variantele FAH care se găsesc în mod obișnuit în FCU și sunt cunoscute a fi insensibile la BH<sub>4</sub>, pentru a îmbunătăți activitatea enzimei FAH defecte, obținând o concentrație crescută de BH<sub>4</sub> la nivel intracelular. Prin îmbunătățirea stabilității conformaționale a enzimei FAH pliată incorect și creșterea concentrațiilor intracelulare de BH<sub>4</sub>, sepiapterina poate reduce în mod eficient concentrațiile de Phe din sânge.

După administrarea orală, sepiapterina este absorbită rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime apar în aproximativ 1 până la 3 ore și scad sub limita de cuantificare (0,75 ng/ml) rapid (în general cu 12 ore).

Concentrația plasmatică maximă de sepiapterină (C<sub>max</sub>) a fost de aproximativ 2,80 ng/ml după utilizarea dozei de 60 mg/kg/zi, timp de 7 zile, cu o dietă cu conținut crescut de gră simi și hipercalorică.

Nu s-a observat nicio acumulare de sepiapterină ca urmare a administrării de doze repetate. Sepiapterina plasmatică este metabolizată extensiv pentru a forma metabolitul activ farmacologic BH<sub>4</sub>.

Timpul de înjumătățire terminal aparent pentru BH<sub>4</sub> este de aproximativ 5 ore. Atât C<sub>max</sub> BH<sub>4</sub>, cât și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul zero la 24 de ore după administrarea dozei (ASC<sub>0-24</sub> ore) au crescut odată cu doza, în timp ce creșterea a fost mai mică decât proporțională cu doza atunci când doza de sepiapterină a depășit 20 mg/kg. Nu există nicio acumulare de BH<sub>4</sub> după administrarea de doze repetate de sepiapterină de până la 60 mg/kg timp de 7 zile

Legarea sepiapterinei sau a BH<sub>4</sub> de proteinele plasmatice este scăzută, iar majoritatea cantității de sepiapterină și BH<sub>4</sub> din plasmă își exercită efectele farmacologice în mod liber. Studiile in vitro arată că sepiapterina se leagă (în medie 15,4%) de proteinele plasmatice în prezența a 0,1% ditiotritol în intervalul de concentrație de 0,1 până la 10 μM. BH<sub>4</sub> s-a legat în proporție de 41,3% (la 2 μM), 33,0% (la 5 μM) și 24,1% (la 15 μM) de proteinele din plasma umană în prezența a 0,5% β-mercaptoetanol.

La subiecții sănătoși, s-a observat o concentrație crescută de BH4 în lichidul cefalorahidian după administrarea orală repetată de sepiapterină.

Sepiapterina este metabolizată de SR/carbonil reductază și DHFR într-un proces unidirecțional în 2 etape pentru a forma BH4. Se estimează că BH4 este metabolizat pe aceeași cale ca și BH4 endogen, oxidat în timp ce acționează drept coenzimă pentru hidroxilazele de aminoacizi aromatici, cum ar fi FAH, tirozin hidroxilază, triptofan hidroxilază și alchilglicerol monooxigenază și sintetaza de oxid nitric, iar unii metaboliți, cum ar fi 4a-hidroxi-tetrahidrobipterina și dihidrobipterina chinonoidă, pot fi reciclați pentru a regenera BH4 mediat de pterina-4a-carbinolamină dehidratază și dihidropteridină reductază.

Metabolizarea extinsă a sepiapterinei a fost observată la om după administrarea orală a unei doze unice de 14C-sepiapterină. Calea metabolică majoră a implicat oxidare/dehidrogenare, reducere/oxidare, dezaminare oxidativă, dehidratare, clivaj al catenei laterale și metilare etc., în singure sau în asociere.

În urma administrării orale la participanții umani sănătoși, sepiapterina a fost metabolizată extensiv, iar metaboliții au fost excretați în principal în materiile fecale. Sepiapterina plasmatică a scăzut rapid după atingerea C<sub>max</sub>, cu valori ale C<sub>max</sub> sub limita de cuantificare, în general, în decurs de 12 ore după administrarea dozei. BH4 plasmatică a scăzut mono-exponențial după C<sub>max</sub>. Timpul de înjumătățire terminal a fost de aproximativ 5 ore.

#### **Eficacitate și siguranță clinică**

Eficacitatea sepiapterinei a fost evaluată în cadrul a trei studii clinice la pacienți cu FCU: PTC923-MD-003-PKU/APHENITY (pediatric și adult) și PTC923-MD-004-PKU/APHENITY OLE (pediatric și adult), PTC923-MD-002-PKU (studiu numai pentru adulți).

**Studiul 1 (PTC923-MD-003-FCU)** a fost un studiu clinic în 2 părți, global, în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, la 157 de pacienți cu FCU de toate vârstele. Partea 1a studiului a fost reprezentată de testarea răspunsului la sepiapterină, cu 14 zile de tratament în regim deschis cu sepiapterină, urmate de cel puțin 14 zile de eliminare a sepiapterinei. În plus, 73,1% (114/156) dintre participanții la studiu au demonstrat o reducere  $\geq 15\%$  a valorilor concentrațiilor de Phe din sânge, ca răspuns la sepiapterină. Doza de sepiapterină la pacienții cu vârsta  $\geq 2$  ani a fost de 60 mg/kg/zi. Subiecții au fost instruiți să își continue regimul alimentar obișnuit, fără modificări.

Pacienții cu vârsta  $\geq 2$  ani care au prezentat o reducere  $\geq 15\%$  a valorilor concentrațiilor de Phe din sânge au fost clasificați ca răspunzând la medicament și au continuat în Partea 2 (n = 110). După perioada de eliminare din Partea 1, pacienții au fost randomizați în mod egal fie la sepiapterină 20 mg/kg/zi în săptămânile 1 și 2, 40 mg/kg/zi în Săptămânile 3 și 4, 60 mg/kg/zi în Săptămânile 5 și 6 (n = 56), fie la placebo (n = 54), timp de 6 săptămâni. Criteriul principal de eficacitate a fost reprezentat de modificările medii a valorilor concentrațiilor de Phe din sânge de la intrarea în studiu până în Săptămânile 5 și 6 în grupul tratat cu

sepiapterină, comparativ cu modificarea medie în grupul cu administrare de placebo la pacienții care au demonstrat o reducere  $\geq 30\%$  a valorilor concentrațiilor de Phe din sânge în timpul Părții 1. În Partea 2, datele demografice au fost bine echilibrate între cele 2 brațe de tratament. Vârsta mediană la momentul consimțământului informat a fost de 14 ani (interval: 2-54), iar participanții, în ceea ce privește rasa, au fost predominant caucazieni (91,8%).

După 6 săptămâni de tratament, concentrația medie de Phe din sânge a scăzut semnificativ față de valoarea inițială pentru participanții care au primit sepiapterină ( $-410,1 \mu\text{mol/L}$ , DS 204,4;-63%) față de placebo. Astfel, criteriul de evaluare principal a fost atins. La participanții cu fenilcetonurie clasică ( $n=15$ ), concentrația medie de Phe din sânge a scăzut semnificativ față de valoarea inițială pentru participanții care au primit sepiapterină ( $-523,5 \mu\text{mol/L}$ , DS 212,0;-69%) față de participanții care au primit placebo. În subșetul de participanți care nu au răspuns la BH4, la săptămâna 6, diferența în estimarea medie a celor mai mici pătrate pentru modificarea medie a concentrației de Phe din sânge față de valoarea inițială între grupurile cu sepiapterină și placebo a fost de  $-282,8 \mu\text{mol/L}$  (SE 73,8;  $p=0,001Q$ ).

Diferența dintre cele 2 grupuri de tratament a fost semnificativ statistic ( $p<0,0001$ ) 84% dintre participanții cu o concentrație inițială de Phe în sânge de  $360 \text{ pmol/L}$  sau mai mare în grupul tratat cu sepiapterină au putut atinge o concentrație inițială de Phe în sânge mai mică de  $360 \text{ pmol/L}$  în săptămâna 5-6 de tratament. 93% dintre participanții cu o concentrație inițială de Phe în sânge de  $600 \text{ pmol/L}$  sau mai mare în grupul tratat cu sepiapterină au putut atinge o concentrație inițială de Phe în sânge mai mică de  $600 \text{ pmol/L}$  în săptămâna 5-6 de tratament. Astfel, au fost atinse criteriile de evaluare secundare.

Sepiapterină a fost bine tolerată la toate dozele și a prezentat un profil de siguranță favorabil la copii și adulții cu fenilcetonurie. Nu au apărut decese, evenimente adverse grave sau evenimente adverse severe apărute în timpul tratamentului. Majoritatea evenimentelor adverse apărute în timpul tratamentului raportate au fost ușoare legate de problemele gastrointestinale (11 [20%] din 56 de participanți care au primit sepiapterină și zece [19%] din 54 de participanți care au primit placebo) și s-au remis rapid fără sechele. Reacțiile adverse apărute în timpul tratamentului, raportate cel mai frecvent, indiferent de asocierea cu tratamentul, au fost diareea (7% și 2% pentru sepiapterină și, respectiv, placebo) și cefaleea (7% și 2% pentru sepiapterină și, respectiv, placebo).

*Concluziile studiului MD-003* - Administrarea orală de sepiapterină a demonstrat beneficii clinice semnificative cu un profil de siguranță favorabil și bine tolerat la o populație largă de FCU. Aceasta include pacienți cu toate nivelurile de severitate a bolii, atât pediatrici, cât și adulți, precum și diverse medii etnice. Sepiapterină a dus la o reducere semnificativă statistic a nivelurilor de Phe, arătând o amploare mare a efectului tratamentului. Mai mult, sepiapterină se dovedește eficientă pentru pacienții care nu sunt bine controlați, inclusiv cei care nu au fost tratați, pacienții cu cFCU și persoanele care nu au răspuns cu succes la

terapia actuală cu BH4 Sepiapterin a fost bine tolerat la toate dozele și a prezentat un profil de siguranță favorabil la copii și adulți cu FCU.

Nu au apărut decese sau reacții adverse severe. Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost ușoare și legate de aparatul gastro-intestinal (11 [20%] din 56 de participanți care au primit sepiapterină și zece [19%] din 54 de participanți care au primit placebo) și au fost rezolvate rapid. Cele mai frecvent raportate, indiferent de asocierea cu tratamentul, au fost diaree (7% pentru sepiapterină și 2% pentru placebo) și cefalee (7% pentru sepiapterină și 2% pentru placebo).

**Studiul 2 (MD-002)** a fost un studiu clinic de fază 2, randomizat, dublu-încrucișat, în regim deschis, controlat activ, de demonstrare a conceptului, efectuat cu sepiapterină la pacienții cu FCU. Studiul a inclus 6 grupuri secvențiale a câte 4 pacienți per grup, în total 24 de pacienți. Fiecare grup secvențial a fost randomizat pentru ai se administra tratament cu durată de 7 zile cu sepiapterină 60 mg/kg/zi, sepiapterină 20 mg/kg/zi și diclorhidrat de sapropterină 20 mg/kg/zi, în ordine aleatorie, urmate de o perioadă de eliminare de 7 zile după fiecare tratament. Eficacitatea preliminară a fost evaluată prin reducerea concentrațiilor de Phe din sânge. Rezultatele analizei medii săptămânale în ceea ce privește criteriul principal de evaluare a eficacității au demonstrat că tratamentul cu sepiapterină a dus la o scădere a concentrațiilor de Phe în sânge față de intrarea în studiu, semnificativă statistic pentru toate tratamentele ( $N = 24$ ). O proporție mai mare de pacienți cărora li s-a administrat tratament cu sepiapterină, indiferent de doză, au prezentat reduceri ale concentrațiilor de Phe în plasmă de cel puțin 10%, 20% și 30%, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat sapropterină 20 mg/kg/zi. Mai mulți pacienți cărora li s-a administrat sepiapterină 60 mg/kg/zi au atins concentrații plasmatice normalizate de Phe ( $<120 \mu\text{mol/l}$ ) și concentrații de Phe în sânge în intervalul țintă  $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ , comparativ cu administrarea de sapropterină 20 mg/kg/zi. La subiecții cu FCUc, tratamentul cu sepiapterină (60 mg/kg/zi) a dus la o scădere semnificativă a concentrației de Phe din sânge, față de intrarea în studiu.

**Studiul 3 (PTC923-MD-004-FCU)** este un studiu clinic deschis, multicentric, de fază 3, aflat în desfășurare, care evaluează siguranța și tolerabilitatea Phe alimentar în timpul tratamentului pe termen lung cu sepiapterină la pacienții cu FKU. Un total de 223 de pacienți (169 pacienți la data autorizării EMA) au primit tratament cu sepiapterină la o doză de 7,5 mg/kg/zi la participanții cu vârsta cuprinsă între 0 și <6 luni, 15 mg/kg/zi la participanții cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 luni, 30 mg/kg la participanții cu vârsta cuprinsă între 12 luni și <2 ani sau 60 mg/kg la participanții cu vârsta 2 ani. În total, 70,4% dintre participanți aveau vârsta <18 ani, iar 2,7% aveau vârsta <6 luni. 117 au participat la evaluarea toleranței la Phe alimentar. Datele intermediare indică faptul că aproape toți participanții (94,0%) și-au crescut aportul alimentar de Phe în orice moment pe parcursul perioadei de 26 de săptămâni de evaluare a toleranței la Phe alimentar; 68,4% și-au dublat, iar 32,5% și-au triplat aportul de Phe față de valoarea inițială, menținând în același timp concentrațiile de Phe  $<360 \mu\text{mol/L}$ . Aportul mediu (DS) de Phe din dietă a crescut de la 28,5 (18,2) mg/kg/zi la momentul

inițial (n = 117) la 63,5 (40,6) mg/kg/zi în săptămâna 26 (n = 93). În total, 69,1% dintre participanți au reușit să atingă DZR ajustată în funcție de vârstă pentru aportul de proteine.

Aceste date indică faptul că tratamentul cu sepiapterină poate permite liberalizarea dietei extrem de restrictive pe care trebuie să o urmeze pacienții cu fenilcetonurie.

**Concluzii studiu MD-004** - Sepiapterina poate îmbunătăți toleranța la Phe, sugerând că terapia poate permite pacienților să urmeze o dietă mai puțin restrictivă fără a avea un impact negativ asupra nivelului de Phe din organism. Sepiapterina a fost bine tolerată la copii și adulți, fără a apărea probleme de siguranță în cazul utilizării pe termen lung. Aceste date indică faptul că tratamentul cu sepiapterină poate permite liberalizarea regimului alimentar extrem de restrictiv pe care trebuie să îl respecte pacienții cu FCU.

Compania PTCTherapeutics International Limited a asigurat în România tratamentul unui număr de șase pacienți cu HPA cu fenilcetonurie (FCU) la Spitalul Clinic Județean de Urgență Bihor, Secția Pediatrie 3 și Clinica MEDICAVOL AM COMPLET SRL, Voluntari, Ilfov, în baza Autorizației de folosire a unui medicament ca tratament de ultimă instanță nr. 119, eliberată la data de 16.05.2025 (33292E/16.05.2025).

## 5. PUNCTAJ

| Criteriu de evaluare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nr. puncte |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>                                                                                                                                                                                                                         | 70         |
| 2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i><br>a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i><br>b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i><br>c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i><br>d) <i>avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i> | 10         |
| <b>TOTAL PUNCTAJ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>80</b>  |

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul **DCI SEPIAPTERINUM** cu **DC SEPHIENCE 1000 mg pulbere orală în plic** pentru indicația: „*tratamentul hiperfenilalaninemiei (HPA) la pacienți adulți, adolescenți și copii cu fenilcetonurie (FCU)*”, întrunește punctajul de includere **neondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul **DCI SEPIAPTERINUM** cu **DC SEPHIENCE 1000 mg pulbere orală în plic** pentru indicația: „*tratamentul hiperfenilalaninemiei (HPA) la pacienți adulți, adolescenți și copii cu fenilcetonurie (FCU)*”.

### REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet journal of rare diseases. Oct 2017;12(1):162. doi:<https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
2. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet (London, England). Oct 2010;376(9750):1417-1427. doi:[https://doi.org/10.1016/30140-6736\(10\)60961-0](https://doi.org/10.1016/30140-6736(10)60961-0)
3. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. Nature reviews Disease primers. May 2021;7(1):36. doi:<https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>
4. Blau N, Longo N. Alternative therapies to address the unmet medical needs of patients with phenylketonuria. Expert opinion on pharmacotherapy. Apr 2015;16(6):791-800. doi:<https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1013030>
5. Feillet F, van Spronsen FJ, MacDonald A, et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. Pediatrics. Aug 2010;126(2):333-341. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3584>
6. BIOPKU. PAHvdb: Phenylalanine Hydroxylase Gene Locus-Specific Database. <http://www.biopku.org/home/pah.asp>
7. Opladen T, Lopez-Laso E, Cortés-Saladelafont E, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH(4)) deficiencies. Orphanet journal of rare diseases. May 2020;15(1):126. doi:<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01379-8>
8. Van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria, The Lancet Diabetes and Endocrinology. Sep 2017;5(9):743-756. doi:[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30320-5)
9. Mitchell JJ, Trakad's YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. Genetics ;n medicina. Aug 2011;13(8):697-707. doi:<https://doi.org/10.1007/GIM.0b013e3182141b48>
10. Hanley WB. Non PKU mild hyperphenylalaninemia (MHP) - the dilemma. Molecular genetics and metabolism. May 2011;104(2):23-6. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.05.007>
11. Câmp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the Science and future research needs. Molecular genetics and metabolism. Jun 2014;112(2):87-122. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.02.013>
12. HUert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. American journal of human genetics. Aug 2020;107(2):234-250. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.006>
13. Romani C, Olson A, Aitkenhead L, et al. Meta-analyses of cognitive functions in early-treated adults with phenylketonuria. Neuroscience and biobehavioral reviews. Dec 2022;143:104925. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104925>
14. Walsbren SE, Noel K, Fahrbach K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. Molecular genetics and metabolism. Sep 2007;92(1-2):63-70. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.05.006>
15. Kaufman S. An evaluation of the possible neurotoxicity of metabolites of phenylalanine. The Journal of pediatrics. May 1989;114(5):895-900. doi:[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(89\)80161-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(89)80161-1)
16. Trefz KF, Muntau AC, Kohlscheen KM, et al. Clinical burden of PKU in patients with phenylketonuria (PKU) and associated comorbidities - a retrospective study of German health insurance claims data. Orphanet journal of rare diseases. Jul 22 2019;14(1):181. doi:<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1153-y>
17. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. Molecular genetics and metabolism. Jun 2010;101(2-3):99-109. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.05.017>

18. Moyle J, Fox A, Arthur M, Bynevelt M, Burnett J. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychology review*. Apr 2007;17:91-101. doi:https://doi.org/10.1007/s11065-007-9021-2
19. Ashe K, Kelso W, Farrand S, et al. Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments. *Frontiers in psychiatry*. Sep 2019;10:561. doi:https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00561
20. McWhorter N, Ndugga-Kabuye MK, Puurunen M, Ernst SL. Complications of the Low Phenylalanine Diet for Patients with Phenylketonuria and the Benefits of Increased Natural Protein. *Nutrients*. Nov 2022;14(23):4960. doi:https://doi.org/10.3390/nu14234960
21. Burton BK, Jones KB, Cederbaum S, et al. Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*. Nov 2018;125(3):228–234. doi:https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.09.006
22. Burrage LC, McConnell J, Haesler R, et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*. Jul 2012;107(1-2):43-48. doi:https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.07.006
24. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Vitoria I, et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet journal of rare diseases*. Jun 2018;13(1):103. doi:https://doi.org/10.1186/s13023-018-0847-x
23. Azabdaftari A, van der Giet M, Schuchardt M, Hennermann JB, Plockinger U, Querfeld U. The cardiovascular phenotype of adult patients with phenylketonuria. *Orphanet journal of rare diseases*. Sep 2019;14(1):1-11. doi:https://doi.org/10.1186/s13023-019-1188-0
25. Bouly M, Bourguignon MP, Roesch S, et al. Aging increases circulating BH(2) without modifying BH(4) levels and impairs peripheral vascular function in healthy adults. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*. Dec 2021;238:36-48. doi:https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.07.004
26. Douillard C, Arnoux J-S, Bouâe S, et al. Health status and comorbidities of adult patients with late-diagnosed phenylketonuria (PKU) born before the newborn screening in France-A nationwide study of health insurance claims data. *Molecular genetics and metabolism*. Sep 2023;140(3):107704. doi:https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107704
27. Hermida-Ameijeiras A, Crujeiras V, Roca I, Calvo C, Leis R, Couce ML. Arterial stiffness assessment in patients with phenylketonuria. *Medicine*. Dec 2017;96(51):e9322. doi:https://doi.org/10.1097/md.00000000000009322
28. Luengo-Perez LM, Fernández-Bueso M, Ambrojo A, et al. Body Composition Evaluation and Clinical Markers of Cardiometabolic Risk in Patients with Phenylketonuria. *Nutrients*. Dec 2023;15(24):doi:https://doi.org/10.3390/nu15245133
29. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet journal of rare diseases*. Feb 2015;10:17. doi:https://doi.org/10.1186/s13023-015-0232-y
30. Doulgeraki A, Skarpalezou A, Theodosiadou A, Monopolis I, Schulpis K. Body composition profile of young patients with phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *International journal of endocrinology and metabolism*. Jul 2014;12(3):e16061. doi:https://doi.org/10.5812/ijem.16061
31. Rojas-Agurto E, Leal-Witt MJ, Arias C, Cabello JF, Bunout D, Cornejo V. Muscle and Bone Health in Young Chilean Adults with Phenylketonuria and Different Degrees of Compliance with the Phenylalanine Restricted Diet. *Nutrients*. Jun 2023;15(13):2939. doi:https://doi.org/10.3390/nu15132939
32. Demirdas S, Maurice-Stam H, Boelen CC, et al. Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH4); a prospective multi-center cohort study. *Molecular genetics and metabolism*. Sep 2013;110:S49-S56. doi:https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.09.015
33. Huijbregts SC, Bosch AM, Simons QA, et al. The impact of metabolic control and tetrahydrobiopterin treatment on health related quality of life of patients with early-treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Molecular genetics and metabolism*. Jul 2018;125(1-2):96-103. doi:https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.07.002
34. O'Sullivan F, Tomazos I, Harding CO, et al. A systematic literature review examining scores on the phenylketonuria quality-of-life (PKU-QoL) scale in observational studies for early-treated PKU. 2023:
35. Adams AD, Fiesco-Roa M, Wong L, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency treatment and management: A systematic evidence review of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine*. Sep 2023;25(9):100358. doi:https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.12.005
36. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet journal of rare diseases*. Aug 2020;15(1):171. doi:https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y
37. Smith WE, Berry SA, Bloom K, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine*. Jan 2025;27(1):101289. doi:https://doi.org/10.1016/j.gim.2024.101289
38. Ho G, Christodoulou J. Phenylketonuria: translating research into novel therapies. *Translational pediatrics*. Apr 2014;3(2):49-62. doi:https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.01
39. Lowe TB, DeLuca J, Arnold GL. Similarities and differences in key diagnosis, treatment, and management approaches for PAH deficiency in the United States and Europe. *Orphanet journal of rare diseases*. Sep 2020;15(1):266. doi:https://doi.org/10.1186/s13023-020-01541-2
40. Rocha JC, Ahring KK, Bausell H, et al. Expert Consensus on the Long-Term Effectiveness of Medical Nutrition Therapy and Its Impact on the Outcomes of Adults with Phenylketonuria. *Nutrients*. Sep 2023;15(18):3940. doi:https://doi.org/10.3390/nu15183940
41. ORDIN Nr. 861/2014 "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.00  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

*asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac”.*

*Raport finalizat în data de 16.12.2025*

**Director General DGIF**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

**Șef Serviciu SETS**

**Dr. Mihaela Lavinia Popescu, Medic Sp.**