



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- **PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saşetek po 25 g, kod EAN 5060014051745**
- **PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saşetek po 25 g, kod EAN 5060014051585**
- **PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saşetek po 25 g, kod EAN 5060014051752**
- **PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saşetek po 25 g, kod EAN 5060014051738**
- **PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saşetek po 34 g, kod EAN 5060014051776**
- **PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saşetek po 34 g, kod EAN 5060014051639**
- **PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saşetek po 34 g, kod EAN 5060014051783**
- **PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saşetek po 34 g, kod EAN 5060014051769**

we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-8/2013

Data ukończenia: 20 czerwca 2013 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej**Autorzy**

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. [REDAKTOWANO] - przeszukiwanie baz danych, ocena analizy klinicznej, ocena analizy ekonomicznej, ocena analizy wpływu na budżet, inne prace
2. [REDAKTOWANO] – inne prace

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii, NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDAKTOWANO]	TAK – 24.05.2013	NIE	TAK
[REDAKTOWANO]	NIE	-	-
[REDAKTOWANO]	NIE	-	-
[REDAKTOWANO]	NIE	-	-
[REDAKTOWANO]	NIE	-	-
[REDAKTOWANO]	NIE	-	-
[REDAKTOWANO]	TAK – 14.06.2013	NIE	TAK
[REDAKTOWANO]	NIE	-	-

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej:

[REDAKTOWANO] – ocena analizy racjonalizacyjnej, przegląd rekomendacji

Wykaz skrótów

ABIAW – Analiza wpływu na budżet przygotowana przez wnioskodawcę

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AEW – Analiza ekonomiczna wnioskodawcy

AFDPHE - Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

AKW – Analiza kliniczna wnioskodawcy

ARW – analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

bd – brak danych

BH4 – (ang. tetrahydrobiopterin) – tetrahydrobiopteryna

BMI – (ang. – Body Mass Index) wskaźnik masy ciała

CI – (ang. – Confidence Interval) przedział ufności

CRD - Centre for Reviews and Dissemination

CZN – cena zbytu netto

EMA – European Medicines Agency

EFSA - European Food Safety Authority

EFTA – (ang. - European Free Trade Association) Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu

ESPKU - European Society for PKU

FDA – Food and Drug Administration

GIS – Główny Inspektorat Sanitarny

GWGMD – German Working Group for Metabolic Diseases for Control of Phenylalanine in Phenylketonuria

HAS - Haute Autorité de Santé

HPLC – (ang. High Performance Liquid Chromatography) wysokosprawna chromatografia cieczowa

IMiD – Instytut Matki i Dziecka

IS – istotny statystycznie

ITT – (ang. - intention to treat) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U...)

MD – (ang. – Mean Difference) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MRCWP-PKU - Medical Research Council Working Party on PKU

nd – nie dotyczy

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

NIH - National Institutes of Health

NNT – (ang. – Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NSPKU - National Society for Phenylketonuria

OR – (ang. odds ratio) – iloraz szans

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

Phe - fenylalanina

PKU – Fenylketonuria

SMC – Scottish Medicines Consortium

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika

refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – Relative Risk, Risk Ratio) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS – (ang. - risk sharing scheme) instrument dzielenia ryzyka

Śsspż – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UE – Unia Europejska

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	11
2.5.2. Status rejestracyjny	11
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3. Ocena analizy klinicznej	12
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	12
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	12
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	17
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	17
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	17
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	17
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	17
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	18
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	19
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	30
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	42
4. Ocena analizy ekonomicznej	44
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	44
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	44
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	48
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	48
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	48
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	50
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	55
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	55
5. Ocena analizy wpływu na budżet	57
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	63
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	63
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	65
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	66
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	66
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	67
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	68
8.1. Rekomendacje kliniczne	68
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	68
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	68
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	68
10. Opinie ekspertów.....	70
11. Kluczowe informacje i wnioski	70
12. Źródła.....	77
13. Załączniki	78

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku z analizami (DD.MM.RRRR)

30.04.2013 r.,
MZ-PLR-460-18595-1/KWA/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu śsspż
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu śsspż

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g, kod EAN 5060014051745
- PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g, kod EAN 5060014051585
- PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g, kod EAN 5060014051752
- PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g, kod EAN 5060014051738
- PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g, kod EAN 5060014051776
- PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g, kod EAN 5060014051639
- PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g, kod EAN 5060014051783
- PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g, kod EAN 5060014051769

Wnioskowane wskazanie:

Dieta eliminacyjna w fenylketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- śsspż stosowany w ramach programu lekowego
- śsspż stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

[REDACTED]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[Redacted content]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego (w ramach analizy klinicznej)

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**Wnioskodawca:*

Nestle Polska S.A.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego śsspż:

Nestle Polska S.A.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

2. [Redacted content]

2. Problem decyzyjny

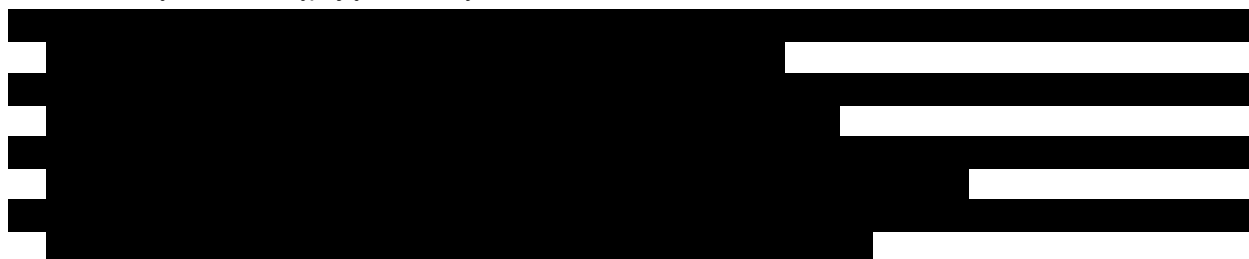
2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 30 kwietnia 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLR-460-18595-1/KWA/13 przekazujące kopię wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g, kod EAN 5060014051745
- PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g, kod EAN 5060014051585
- PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g, kod EAN 5060014051752
- PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g, kod EAN 5060014051738
- PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g, kod EAN 5060014051776
- PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g, kod EAN 5060014051639
- PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g, kod EAN 5060014051783
- PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g, kod EAN 5060014051769

we wskazaniu: *dieta eliminacyjna w fenylketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży*, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji.

Do wniosku załączono następujące analizy:



Przedłożone przez wnioskodawcę analizy spełniały wymagania określone rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań.

Wnioskowany środek nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych w Polsce.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Niniejsza technologia jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego	Opinia Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie tworzenia	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenylketonurii.	Nie dotyczy

Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii

dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenyloketonurii	odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenyloketonurii	(przyjęto w Uchwale Rady Konsultacyjnej nr 18/3/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r.) <u>Uzasadnienie:</u> Warunkiem pozytywnych efektów leczenia jest wprowadzenie diety niskofenyloalaninowej (z równocześnie zapewnionym minimum niezbędnym dla syntezy białek nowonarodzonego człowieka) w 7-10 dobie życia noworodka, u którego stężenie fenyloalaniny w surowicy krwi przekracza $\geq 10\text{mg/dl}$. Środki spożywcze stosowane w fenyloketonurii - to podstawowe źródło białka dla chorych na fenyloketonurię. Aktualnie na rynku wśród 21 preparatów nie ma dwóch identycznych. Różnią się proporcjami składników odżywczych (bezfenyloalaninowe, niskofenyloalaninowe). Ponadto, odpowiednia postać preparatu (płyn, shake, granulat, tabletki etc.) ułatwia jego spożywanie w różnorodnych warunkach, w zależności od wieku czy trybu życia pacjenta (szkoła, praca, dom). Również specjalnie przygotowane porcje umożliwiają dokładne i szybkie wyliczenie odpowiedniej dawki preparatu dla pacjenta. Dzienna dawka preparatu zależy między innymi od wieku, masy, stanu klinicznego oraz indywidualnej dobowej tolerancji fenyloalaniny. Leczenie dietetyczne chorych na fenyloketonurię trwa całe życie.	
--	---	--	--

2.4. Problem zdrowotny

Fenyloketonuria

Klasyczna hiperfenyloalaninemia, nazywana fenyloketonurią (phenylketonuria = PKU), jest spowodowana całkowitym brakiem aktywności hydroksylazy fenyloalaniny, enzymu warunkującego przemianę fenyloalaniny w tyrozynę. Badania przesiewowe w kierunku PKU, wykonywane u wszystkich noworodków, umożliwiają rozpoznanie choroby w okresie bezobjawowym i wczesne eliminowanie fenyloalaniny z diety, co zapobiega postępującemu uszkodzeniu mózgu [Kubicka 2006].

Epidemiologia

W Polsce PKU występuje ze średnią częstością ok. 1:7 500 żywych urodzeń. W południowo-wschodniej części kraju częstość ta jest nieco wyższa i wynosi ok. 1:6 500 podczas gdy w Wielkopolsce kształtuje się na poziomie 1:10 000. Według danych Polskiego Towarzystwa Fenyloketonurii na terenie Polski zarejestrowanych jest ok. 2 250 pacjentów, z których ok. 1900 utrzymuje kontakt z regionalną poradnią leczenia fenyloketonurii. Większość powyższej populacji to pacjenci urodzeni po 1985 roku. Przyjmując częstość fenyloketonurii w Polsce wynoszącą 1:7500 urodzeń i biorąc pod uwagę fakt, że wg. GUS urodziło się w Polsce ok. 10 803 000 dzieci, grupa pacjentów urodzonych po 1985 roku obejmuje w przybliżeniu 1450 osób. Pozostałe 800 osób to pacjenci urodzeni w latach 1965-1985. [Bik-Multanowski 2011]

Etiologia i patogeneza

Klasyczną postacią choroby, która stanowi 97% przypadków, odpowiada defekt enzymatyczny hydroksylazy fenyloalaninowej – enzymu katalizującego przemianę fenyloalaniny do tyrozyny. Podłożem postaci klasycznych są mutacje punktowe genu hydroksylazy fenyloalaninowej na 12 chromosomie, które prowadzą do całkowitego braku lub znacznego obniżenia aktywności tego enzymu. W pozostałych 3% przypadków występują nietypowe postaci fenyloketonurii spowodowane defektami enzymów związanych z biosyntezą lub metabolizmem tetrahydrobiopteryny (BH4) - kofaktora reakcji hydroksylacji fenyloalaniny. Skutkiem uszkodzenia jednego ze składników systemu katabolizmu fenyloalaniny jest jej trwałe podwyższone stężenie we krwi i płynach ustrojowych – hiperfenyloalaninemia [Jarołowicz 2007].

Obraz kliniczny

Przy urodzeniu i w pierwszych tygodniach życia stan noworodka nie odbiega od stanu prawidłowego. Pierwsze objawy pojawiają się stopniowo około 3. mż. Ulega zahamowaniu rozwój psychoruchowy, występują sporadyczne wymioty, wysypki skórne o charakterze wyprysku, jaśniejsza niż u rodzeństwa karnacja skóry. Dziecko wydziela charakterystyczny „mysi” zapach. Mogą wystąpić drgawki, nadpobudliwość, hipotonia mięśniowa, małogłowie. Iloraz inteligencji w nieleczonej fenyloketonurii nie przekracza zwykle 50 [Kubicka 2006].

Leczenie i cele leczenia

Warunkiem pełnej skuteczności leczenia fenyloketonurii jest rozpoczęcie stosowania diety eliminacyjnej najpóźniej w 3. mż. i systematyczne jej przestrzeganie. W celu obniżenia stężenia fenyloalaniny we krwi

stosuje się różne mieszanki mlekozastępcze, które pozwalają na ograniczenie podaży fenyloalaniny, bez zmniejszenia ogólnej podaży białka (specjalne mieszanki lecznicze różnych firm). Najwyższe stężenie fenyloalaniny w czasie leczenia powinno wynosić 3-7 mg% (0,18-0,42 mmol/l). Nadmierne obniżenie podaży fenyloalaniny może prowadzić do jej niedoboru: zahamowania wzrostu, senności, niedokrwistości, biegunki, a nawet do zgonu. Obecnie coraz powszechniej uważa się, że ograniczenia dietetyczne należy stosować przez całe życie. Szczególnie ważne jest utrzymanie stężenia fenyloalaniny poniżej 10 mg% (0,6 mmol/l) w czasie trwania ciąży u kobiet z fenyloketonurią. Wyższe stężenia fenyloalaniny u przyszłej matki zagrażają wystąpieniem u noworodka tzw. fenyloketonurii matczynej, która objawia się opóźnieniem umysłowym, małągłowiec, niekiedy wrodzoną wadą serca [Kubicka 2006].

Rokowanie

Rokowanie w klasycznej PKU jest dobre, jeśli rozpoznanie ustalono wcześniej i leczenie dietetyczne prowadzono systematycznie, stale kontrolując parametry biochemiczne i rozwój dziecka. W złośliwej hiperfenyloalaninemii rokowanie musi być ostrożne, nawet przy wczesnym rozpoznaniu i prawidłowym leczeniu substytucyjnym neurotransmiterami, których niedobór częściowo warunkuje objawy neurologiczne [Kubicka 2006].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanych śsspż [na podstawie etykiet]

Nazwa(y) handlowa, uzupełniona informacją dotyczącą szczególnych cech żywieniowych lub przeznaczenia, kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15 g białka/25 g, kod EAN 5060014051745 • PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15 g białka/25 g, kod EAN 5060014051585 • PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15 g białka/25 g, kod EAN 5060014051752 • PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15 g białka/25 g, kod EAN 5060014051738 • PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20 g białka/25 g, kod EAN 5060014051776 • PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20 g białka/25 g, kod EAN 5060014051639 • PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20 g białka/25 g, EAN 5060014051783 • PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20 g białka/25 g, kod EAN 5060014051769
Kategoria śsspż	dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego
Skład	Syrop glukozowy w proszku, L-asparaginan L- lizyny, L-leucyna, L-tyrozyna, glicyna, L-asparaginan L-argininy, L-walina, L-glutamina, L-prolina, L-treonina, L-izoleucyna, fosforan wapnia, fosforan magnezu, L-seryna, cytrynian potasu, skrobia modyfikowana, L-alanina, L-histydyna, diwinian choliny, L-cystyna, L-tryptofan, chlorek sodu, L-metionina, L-arginina, maltodekstryna, zagęstnik (E415), kwas L-askorbinowy, emulgator (lecytyna sojowa), tauryna, L-winian L-karnityny, nikotynamid, glukonian żelazawy, glukonian cynku, octan DL-alfa tokoferylu, D-pantotenan wapnia, glukonian manganu, chlorowodorek pirydoksyny, ryboflawina, glukonian miedzi, chlorowodorek tiaminy, octan retinylu, kwas foliowy (kwas pteroilomonoglutaminowy), jodek potasu, D-biotyna, molibdenian (VI) sodu, witamina K (filochinon), chlorek chromu (III), selenin sodu, witamina D3 (cholekalcyferol), witamina B12 (cyjanokobalamina)* *Skład PKU Express 15 o smaku neutralnym, pozostałe preparaty zawierają dodatkowo aromaty smakowe.
Droga podania	doustna

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanych śsspż [na podstawie pisma GIS i etykiet]

Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	31.12.2012 r.
Wnioskowane wskazanie	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży.
Schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka produktu zależy od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta i powinna być określona przez lekarza lub dietetyka.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Nie dotyczy
Przeciwwskazania	brak

2.5.3.Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [na podstawie wniosku refundacyjnego]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w fenyloketonurii

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	IMiD (Sendecka, 2001)	<ul style="list-style-type: none"> • Przy poziomach fenyloalaniny > 10mg% wprowadzenie diety niskofenyloalaninowej < 1. mies. życia – optymalnie w wieku 7-10 dni. Jeśli, przy stosowaniu zwykłej diety stężenie fenyloalaniny < 10mg% - dieta zwykła. • Prowadzenie leczenia w oparciu o nowoczesne preparaty bezfenyloalaninowe lub o minimalnej jej zawartości wg określonych schematów, z uwzględnieniem w każdym przypadku indywidualnej tolerancji tego aminokwasu • Podstawą diety są białkozastępcze preparaty nisko – lub bezfenyloalaninowe produkowane na bazie hydrolizatów białkowych lub pozbawione fenyloalaniny syntetyczne mieszaniny aminokwasów uzupełniane w witaminy, składniki mineralne i pierwiastki śladowe (dla dzieci starszych, młodzieży, osób starszych: PAM-universal, Milupa PKU 2 i Phenyl-Free; dla kobiet ciężarnych: PAM-maternal, Milupa PKU 3, Phenyl-Free 2HP) • Zaleca się utrzymanie leczenia dietetycznego przez całe życie
Wielka Brytania	NSPKU, 2004	<ul style="list-style-type: none"> • Akceptowalne zawartości fenyloalaniny we krwi pacjentów leczonych: 0-5 lat: 120-360 µmol/l, 5-10 lat: 120 -480 µmol/l, powyżej 10 lat: do 700 µmol/l, kobiety przed i w trakcie ciąży 60 -240 µmol/l. • Zastosowanie specjalnej diety jak najszybciej po potwierdzeniu diagnozy u dzieci. • Sporna kwestia przestrzegania diety przez całe życie w związku z brakiem jednoznacznych dowodów potwierdzających słuszność tej terapii. • Wprowadzenie restrykcyjnej diety białkowej u pacjentów, u których jej nie stosowano (lub stosowano przez krótki czas) może redukować agresję, nadpobudliwość, zmniejszać ilość przypadków samookaleceń, zwiększać świadomość społeczną, zdolność do koncentracji. • Ponowne ustalenie diety przed zajściem w ciążę kobiety.
Wielka Brytania	MRCWP-PKU, 1993	<ul style="list-style-type: none"> • Ścisła dieta kobiet planujących ciążę. • Kontrolowanie poziomu fenyloalaniny (do 700 µmol/l, dzieci w wieku szkolnym 480 µmol/l) tak długo, jak jest to możliwe. • Natychmiastowe przejście na dietę niskofenyloalaninową niemowlaków, u których stężenie fenyloalaniny we krwi przekracza 600 µmol/l (występujący wraz z normalnym lub niskim poziomem tyrozyny, z prawidłowym profilem aminokwasów przy prawidłowej podaży białka) lub u których przez kilka dni utrzymuje się stężenie w zakresie 400-600 µmol/l. • Dieta zapewniająca substytut białka nie zawierający fenyloalaniny, lub zawierający jej niską zawartość (żywieniowo kompletny i skomponowany by zapewnić 100-120 mg/kg/dzień tyrozyny i zapewniający co najmniej 3 g/kg/dzień aminokwasów u dzieci poniżej 2 r. ż., 2 g/kg/dzień u dzieci powyżej 2 r. ż). Podaż substytutu powinna być możliwie jak najbardziej rozłożona w czasie doby. • Zawartość fenyloalaniny w diecie uzależniona od poziomu fenyloalaniny we krwi.
Stany Zjednoczone	NIH, 2001	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola poziomu fenyloalaniny przez całe życie. • Przejście na dietę do 7-10 dnia życia u noworodków z fenyloalaniną powyżej 605 µmol/ we krwi. Możliwość karmienia naturalnym mlekiem matki. • Kontrola poziomu fenyloalaniny kobiet planujących ciążę (356 µmol/l co najmniej na 3 miesiące przed, 120 - 365 µmol/l w trakcie ciąży).
Europa	ESPKU, 1995	Dieta białkowa zapewniająca całkowitą podaż aminokwasów na poziomie 2-3g/kg/dzień, pozbawiona fenyloalaniny, wzbogacona o tyrozynę.
Francja	AFDPHE, 2005	Możliwość zrezygnowania z diety u pacjentów powyżej 15 r. ż. przy poziomie fenyloalaniny mniejszym bądź równym 1200 µmol/L, niewykazujących objawów fenyloketonurii.
Niemcy	GWGMD, 1999	Możliwość zrezygnowania z diety u pacjentów powyżej 15 r. ż. przy poziomie fenyloalaniny mniejszym bądź równym 1200 µmol/L, niewykazujących objawów fenyloketonurii.

Na stronach innych towarzystw pacjentów odnaleziono również zalecenia dietetyczne.

Wskazówki dla pacjentów według National PKU Alliance: zakazane: mięso, ryby, drób, jajka, ser, mleko, wysuszone ziarna; dopuszczalne (w określonej ilości): płatki zbożowe, skrobia, owoce, warzywa, substytuty mleka w ilościach dopasowanych do indywidualnego zapotrzebowania na fenyloalaninę. Utrzymywanie

niskofenylalaninowej diety przed i w trakcie ciąży. Zalecenia wg Mid-Atlantic Connection for PKU and Allied Disorders: zakazane spożywanie produktów z fenylalaniną: mięso, ryby, drób, białkowe produkty, jajka, produkty pieczone. Wymagane jest suplementowanie innych aminokwasów. Zalecenia wg The PKU Association of New South Wales: nisko białkowa dieta, dodatkowa suplementacja tyrozyny, witamin i minerałów, których jest niedobór w związku z dietą. Zakazane produkty: mięso, ryby, drób, orzechy, ser, chleb, makaron, jajka, lody, produkty białkowe, produkty słodzone aspartamem (zawiera w składzie fenylalaninę i kwas asparaginowy). Dopuszczalne (w ściśle określonej ilości): owoce, warzywa, specjalnie przygotowane preparaty białkowe.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenylketonurii w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	„Aby dietę uczynić znośną i tolerowana należy zabezpieczyć możliwość wyboru preparatu ... Liczba preparatów nie obciąża dodatkowo budżetu. Każdy pacjent wybiera z dostępnych najlepiej przez siebie tolerowany. Nie je podwójnie. Dieta jest ściśle wyliczana przez lekarza, dla dziecka w danym wieku”.	„Umożliwienie wyboru preparatu w zależności od tolerancji preparatu i tolerancji fenylalaniny”	„Różna tolerancja dostępnych preparatów uniemożliwia wskazanie najtańszej”.	„Wszystkie preparaty są przeznaczone dla pacjentów z fenylketonurią. Nie wszystkie są jednakowo tolerowane”.	„Wszystkie preparaty są przeznaczone dla pacjentów z fenylketonurią. Nie wszystkie są jednakowo tolerowane”.
[REDACTED]	„Według obecnego stanu wiedzy bezwzględnie fenylketonuria wymaga leczenia dietetycznego. W związku z powyższym brak leczenia jest postępowaniem nieakceptowalnym (dotyczy klasycznej, ciężkiej postaci fenylketonurii – około 70% polskiej populacji chorych). Należy zauważyć, że, z uwagi na trudności związane ze stosowaniem diety eliminacyjnej przez całe życie, część pacjentów rezygnuje z diety, jednak postępowanie takie absolutnie nie może być zalecane z punktu widzenia nowoczesnej medycyny. Poza leczeniem dietetycznym w krajach europejskich i w Ameryce Północnej stosowana jest podaż tetrahydrobiopteryny	„Preparat najprawdopodobniej zostanie wybrany do leczenia przez około 10% pacjentów z fenylketonurią. Pacjenci z tej grupy zrezygnują ze stosowania preparatów aminokwasowych innych firm (Milupa, SHS, Mead Johnson)”	„Preparaty aminokwasowe konkurujących ze sobą firm mają podobną cenę. Nie orientuję się w szczegółach, jednak prawdopodobnie cena jest przedmiotem negocjacji z płatnikiem”.	„Dieta niskofenylalaninowa (określana tutaj jako dieta eliminacyjna) jest standardem leczniczym (patrz monografia załączona do opinii).”	„Dieta niskofenylalaninowa (określana tutaj jako dieta eliminacyjna) jest standardem leczniczym (patrz monografia załączona do opinii).”

Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii

	<p>– preparat Kuvan, umożliwiająca złagodzenie diety i poprawę bezpieczeństwa leczenia. Leczenie to nie jest w Polsce refundowane. W przypadku wprowadzenia refundacji docelowa grupa pacjentów wrażliwych na tetrahydrobiopterinę obejmowałaby około 150-200 osób (patrz załączona monografia).</p> <p>Dodatkowo, w niektórych ośrodkach europejskich zaleca się suplementację dużych obojętnych aminokwasów (large neutral amino acids) w celu zmniejszenia stężenia fenyloalaniny docierającej do mózgu przez barierę krew mózg. Ten rodzaj leczenia również nie jest w Polsce refundowany.”</p>				
--	---	--	--	--	--

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu. Substancja czynna: Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii [Źródło: Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. (poz. 17). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.]

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN lub inny	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania
A 2. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym						
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny,	18 poj.a 250 ml (4500 ml)	5909990652129, 5016533625929	216.15, Diety eliminacyjna w fenyloketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowana, w płynie - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 rż	501,65	557,55	557,55
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	30 sasz.a 27,8g (834g)	5909990635030, 5016533630992	216.14, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii skondensowane, porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.	992,11	1090,43	1090,43
Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	30 sasz.a 27,8g (834g)	5909990635054, 5016533630978	216.14, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii skondensowane, porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.	992,11	1090,43	1090,43
Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	30 sasz.a 27,8g (834g)	5909990635047, 5016533630985	216.14, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii skondensowane, porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.	992,11	1090,43	1090,43
Milupa PKU 3 tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego	10 saszetek	4008976599661, 4008976340294	216.18, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii przeznaczone do stosowania u kobiet w okresie prekoncepcji, podczas ciąży oraz w okresie laktacji	438,9	489,36	489,36
Minaphlex, proszek,	30 sasz.a 29g	5909991072216,	216.9, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii nieskondensowane, porcjowane - przeznaczone dla	432,55	482,47	482,47

Dieta eliminacyjna w fenylketonurii

	(870g)	5016533640021	dzieci w wieku od 1 do 10 r.ż.			
Minaphlex o smaku waniliowo-ananasowym, proszek,	30 sasz.a 29g (870g)	5909991072315, 5016533624878	216.9, Diety eliminacyjne w fenylketonurii nieskondensowane, porcjowane - przeznaczone dla dzieci w wieku od 1 do 10 r.ż.	432,55	482,47	482,47
PKU Lophlex LQ o smaku owoców leśnych, płyn doustny, 125 ml	30 x 125 ml (3750 ml)	5016533632323	216.19, Diety eliminacyjne w fenylketonurii, skondensowane, porcjowane, w płynie, przeznaczone dla pacjentów powyżej 4 r.ż., dorosłych, w tym kobiet w ciąży	1098,36	1205,87	1205,87
PKU Lophlex LQ o smaku owoców leśnych, płyn doustny, 62,5 ml	60 x 62,5 ml (3750 ml)	5016533632354	216.19, Diety eliminacyjne w fenylketonurii, skondensowane, porcjowane, w płynie, przeznaczone dla pacjentów powyżej 4 r.ż., dorosłych, w tym kobiet w ciąży	1098,36	1205,87	1205,87
PKU Lophlex LQ o smaku pomarańczowym, płyn doustny, 125 ml	30 x 125 ml (3750 ml)	5016533632347	216.19, Diety eliminacyjne w fenylketonurii, skondensowane, porcjowane, w płynie, przeznaczone dla pacjentów powyżej 4 r.ż., dorosłych, w tym kobiet w ciąży	1098,36	1205,87	1205,87
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu,	454 g	5909990886715, 03-0087-510006-6	216.13, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - przeznaczona dla dzieci i dorosłych	129,14	152,23	152,23
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu,	454 g	5909990886616, 03-0087-510012-7	216.16, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - przeznaczona dla dzieci i dorosłych, w tym dla kobiet w ciąży	189,12	217,98	217,98
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	30 sasz.a 50g (1500 g)	5909990642601, 5016533620368	216.17, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, porcjowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż. w tym dla kobiet w ciąży	922,52	1014,81	1014,81
milupa pku 2 mix, proszek,	400 g	5909991059019, 4008976340287	216.10, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii zawierająca wszystkie składn ki odżywcze, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1. roku życia	359,96	403,6	403,6
milupa pku 2 prima, granulata,	500 g	5909990634705, 5016533644425	216.8, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii skondensowana - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1. roku życia	376,37	421,42	421,42
milupa pku 2 secunda, granulata,	500 g	5909990634699, 5016533644432	216.11, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, skondensowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż.	393,86	440,43	440,43
milupa pku 2 shake choco, proszek,	500g (10 sasz. x 50g)	4008976599234	216.12, Diety eliminacyjne w fenylketonurii z dodatkowymi składn kami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż	276,15	312,54	312,54
milupa pku 2 shake truskawkowo-waniliowy, proszek,	20 sasz.a 30g (600g)	5909990639366, 4008976340317	216.12, Diety eliminacyjne w fenylketonurii z dodatkowymi składn kami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż	281,81	317,74	278,23
milupa pku 2 shake truskawkowy, proszek,	500g (10 sasz. x 50g)	4008976599227	216.12, Diety eliminacyjne w fenylketonurii z dodatkowymi składn kami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż	276,15	312,54	312,54
milupa pku 3 , tabl. powl.,	600 tabl.	5909990654857, 4008976340331	216.6, Diety eliminacyjne w fenylketonurii porcjowane, w postaci tabletek powlekanych – przeznaczone dla pacjentów powyżej 15 r.ż.	501,72	557,62	557,62
milupa pku 3 advanta, granulata,	500 g	5909990634712, 5016533644449	216.5, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, skondensowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 15 r.ż.	458,45	510,61	510,61
milupa pku 3 shake pomarańczowy, proszek,	20 sasz.a 30g (600g)	5909990639274, 4008976340324	216.7, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii zawierająca dodatkowe składn ki energetyczne (tłuszcze i węglowodany), porcjowane - przeznaczona dla pacjentów powyżej 15 r.ż.	409,46	457,38	457,38

Poziom odpłatności: ryczałt

Dopłata świadczeniobiorcy: 3,20

Wskazania objęte refundacją: fenylketonuria

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

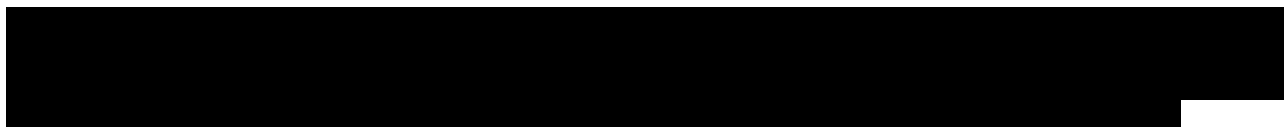


Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne



Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo śsspż PKU Express stosowanego w diecie eliminacyjnej w fenyloketonurii w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w ostatnich 5 latach w języku polskim lub angielskim, w bazach Pubmed, Embase, Cochrane Library i *Centre for Reviews and Dissemination*. Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wnioskodawca zastosował strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (fenyloketonurii) oraz interwencji badanych i komparatorów (diety eliminacyjne ogółem, bez stosowania nazw handlowych produktów). Dodatkowo w przypadku baz Medline i Embase dodano zapytania dotyczące metodyki: badań pierwotnych. Wyszukiwania nie zawężano do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia synonimów, wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i Tree oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych (Medline, Embase, Cochrane Library) i przeszukane serwisy internetowe, czasowy zakres wyszukiwania (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2013 r.) i inne zastosowane filtry (np. język, typ publikacji).

Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii.

Analitik przeprowadził wyszukiwanie kontrolne z wykorzystaniem słowa kluczowego PKU Express (Załącznik 5)

Nie odnaleziono badań, które powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci powyżej 3 r. ż. oraz dorośli chorzy na fenyloketonurię, w tym kobiety w ciąży;	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. niemowlęta, dzieci, które nie ukończyły 3 lat;	Zgodna z wnioskiem. Nie uwzględniono młodzieży, bowiem zalicza się do dzieci < 3 r.ż.
Interwencja	Dieta eliminacyjna PKU Express (dawkowanie dowolne, dostosowywane indywidualnie dla chorego);	inna niż wymieniona w kryterium włączenia	Zgodna z wnioskiem
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Punkty końcowe	Wszystkie istotne w analizie punkty końcowe, m.in. jakość życia, satysfakcja chorego, kontrola poziomu Phe oraz profil bezpieczeństwa;	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.	Oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie podczas postępowania terapeutycznego w fenyloketonurii oraz wszystkie oceniane w badaniach dotyczących interwencji badanej
Typ badań	badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej lub rzeczywistej oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatorów), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Opracowania wtórne, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	Prawidłowo dobrane kryterium

*Włączano także badania, w których stosowano więcej niż 1 interwencję kontrolną, o ile co najmniej jedna z nich stanowiła komparator założony w analizie

** Do analizy zostaną włączone również badania jednoramienne dla ocenianej interwencji i wybranych komparatorów

Kryteria włączenia nie były nadmiernie zawężone albo poszerzone w stosunku do celu przeglądu/przedmiotu wniosku. Precyzja zastosowanych definicji, jednoznaczność ich interpretacji i możliwość zastosowania jako kryterium selekcji badań pozwalają na jednoznaczną kwalifikację badań uznając je za spełniające albo niespełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>			
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dieta eliminacyjna w fenylketonurii

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>			
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>			
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Tabela 11. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego
wnioskodawcy [redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Inne ograniczenia zidentyfikowane przez oceniającego.

W odnalezionych badaniach oceniających PKU Express [redacted] kryteria włączenia obejmują populację powyżej 8 r.ż., natomiast zarówno wniosek refundacyjny jak i etykieta zawierają informację, iż PKU Express będzie stosowany od 3 r.ż.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Parametry dotyczące oceny produktu

[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]				[REDACTED]	
	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]				[REDACTED]	
	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dieta eliminacyjna w fenylketonurii

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]											

Dieta eliminacyjna w fenylketonurii

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Dieta eliminacyjna w fenylketonurii

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[Redacted]

Analityk Agencji przeprowadził wyszukiwanie informacji na temat bezpieczeństwa stosowania środka PKU Express na stronach FDA, EMA, URPL, GIS oraz EFSA (Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności).

Nie odnaleziono żadnych informacji.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ponadto, w odnalezionych badaniach oceniających PKU Express [redacted] kryteria włączenia obejmują populację powyżej 8 r.ż., natomiast zarówno wniosek refundacyjny jak i etykieta zawierają informację, iż PKU Express będzie stosowany od 3 r.ż.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne



4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

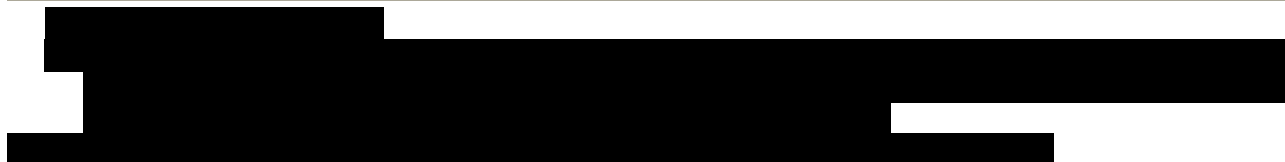
Ocena opłacalności stosowania w Polsce diety eliminacyjnej PKU Express w fenylketonurii.



Perspektywa

Perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta) oraz płatnika publicznego.

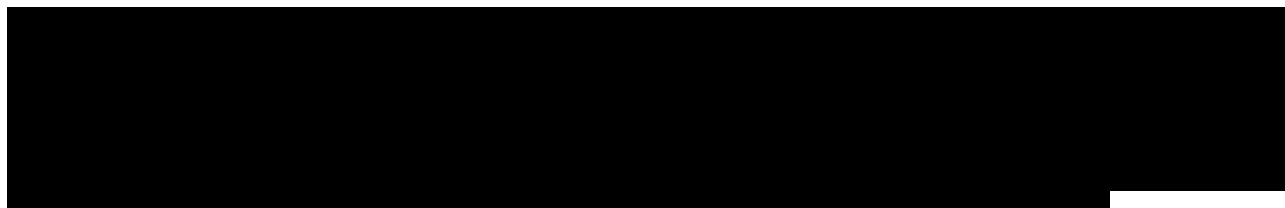




Model



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	■	I
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	■	I
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	■	I
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	■	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	■	I
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	■	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	■	I
Czy określono perspektywę analizy?	■	I
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	■	I
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	■	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	■	I
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	■	I
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	■	I
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	■	I
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	I	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	■	I

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

[Redacted text block]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]					
		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]			[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]					
		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]			[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dieta eliminacyjna w fenylketonurii

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]					
		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]			[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

I	II	III				IV					
		V		VI		VII			VIII		
		1	2	3	4	1	2	3	1	2	3
A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
C	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
D	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
E	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
F	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

[Redacted text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W opinii Agencji model należy uznać za prawidłowo skonstruowany. Ograniczeniem jest metoda zbierania danych odnośnie jakości życia pacjentów [Redacted text] co może nie oddawać rzeczywistego spektrum tego parametru.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce decyzji refundacyjnej dla diety eliminacyjnej PKU Express stosowanej w fenylketonurii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany śsspz zostały dobrze uzasadnione?	[REDACTED]	[REDACTED]
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	[REDACTED]	[REDACTED]
Czy założenia dotyczące śsspz obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	[REDACTED]	[REDACTED]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku śsspz zostały dobrze uzasadnione?	[REDACTED]	[REDACTED]

Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku śssp są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	■	[REDACTED]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego śssp są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	■	[REDACTED]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego śssp spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	■	■
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego śssp do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	■	[REDACTED]
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	■	■
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	[REDACTED]	■
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	■	■
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	■	■

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dieta eliminacyjna w fenylketonurii

	I	I	I

	I		II		III	
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						

	I		II		III	
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						

	I		II		III	
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted text block]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się wprost do wnioskowanego śsspż. Wytyczne kliniczne zalecają przejście na dietę niskofenylalaninową.

8.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Cel i przedmiot (zakres) rekomendacji	Rok wydania	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC (Australia)	Finansowanie diety PKU Express w fenylketonurii	2012	Rekomendacja pozytywna

Przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach NICE, HAS, SMC oraz PBAC. Informację o refundacji diety PKU Express odnaleziono jedynie na stronie PBAC. Zamieszczono tam jedynie adnotację o pozytywnej rekomendacji.

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

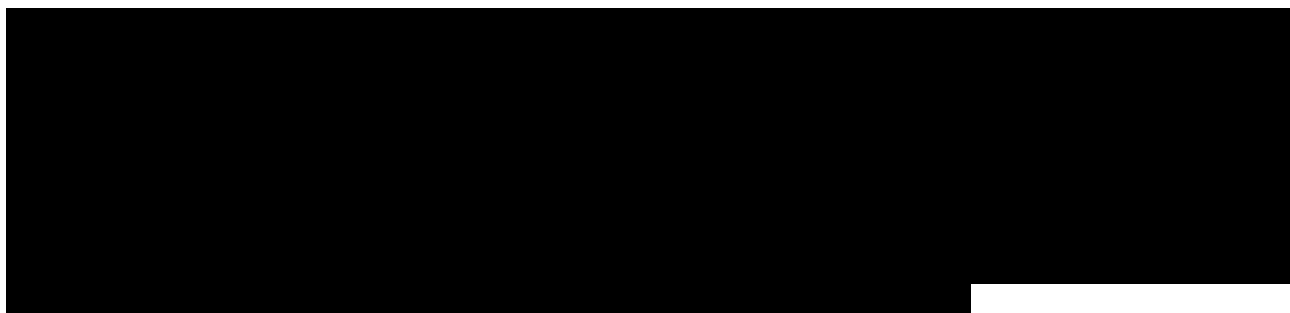
Tabela 36. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące PKU Express w fenylketonurii - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne						Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego środka
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC, 2012	+			Jedynie adnotacja o pozytywnej rekomendacji

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Dieta eliminacyjna w fenylketonurii

████	■	■	■	■
████	■	■	■	■
████	■	■	████████████████████	■
████	■	■	■	■
████	■	■	████████████████████	■
████	■	■	■	■
████	■	■	■	■
████████	■	■	■	■
██	■	■	■	■
████████	■	■	■	■
██	■	■	■	■
██	■	■	■	■
████	■	■	■	■
████	■	■	████████████████████	■
████	■	■	■	■
████	■	■	■	■
████	■	■	■	■
████	■	■	████████████████████	■
████	■	■	■	■
████	■	■	■	■
████	■	■	■	■
████	■	■	████████████████████	■
██	■	■	■	■
████████	■	■	■	■
██	■	■	■	■



10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 38. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania PKU Express w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
E	„Wszystkie preparaty PKU powinny być finansowane ze środków publicznych. Choroba wrodzona. Dieta jest lekiem niezbędnym do życia. Specjalistyczny, pozbawiony fenylalaniny stosowany w leczeniu dietetycznym fenylketonurii. Umożliwia opracowanie należytej dobowej podaży składników diety w ciągu doby.”	Nie podano	„Preparat powinien być finansowany ze środków publicznych. Dieta w fenylketonurii jest niezwykle uciążliwa, trudna do zaakceptowania zwłaszcza dla dzieci. Każdy preparat jest na wagę złota. Nieprzestrzeganie diety skutkuje ciężkim uszkodzeniem mózgu. Dieta w fenylketonurii jest leczeniem (preparaty kompletne). Powyższe preparaty są lekami od których zależy jakość życia pacjentów i możliwość życia.”
E	„Preparat PKU Express jest specjalistycznym preparatem żywieniowym umożliwiającym prowadzenie efektywnego leczenia fenylketonurii. Podobne preparaty firm Milupa, SHS i Mead Johnson są obecnie dostępne na rynku polskim a ich stosowanie u pacjentów z fenylketonurią jest finansowane ze środków publicznych. Objęcie refundacją preparatu PKU Express zwiększy różnorodność preparatów żywieniowych dostępnych w Polsce dla pacjentów z fenylketonurią. Różnorodność form i smaków preparatów dla pacjentów z fenylketonurią jest kluczowa dla poprawy wskaźnika compliance pacjentów z tą chorobą, który u młodzieży i dorosłych jest bardzo niski (wg badań Waltera i wsp., Lancet 2002; 360: 55-57, wskaźnik compliance odpowiadający odsetkowi pacjentów stosujących leczenie w sposób prawidłowy wynosi u młodzieży i dorosłych znacznie poniżej 50%). Zwiększenie różnorodności dostępnych preparatów daje szansę na indywidualizację leczenia dla każdego pacjenta, co przekłada się na lepszą motywację do leczenia i poprawę wskaźnika compliance. „	„Brak przeciwwskazań”	„Finansowanie nie powinno skutkować znaczącym zwiększeniem wydatków publicznych, ponieważ stosowanie PKU Express nie oznacza wprowadzenia nowej technologii medycznej a jedynie zwiększenie różnorodności preparatów leczniczych dostępnych na rynku. Wprawdzie nie znam ceny preparatu, co uniemożliwia mi porównanie nakładów na finansowanie leczenia jednego pacjenta przed i po ewentualnym wprowadzeniu refundacji, jednak większa różnorodność preparatów na rynku niewątpliwie poprawi możliwości negocjacji ceny przez płatnika.”

Opinie ekspertów klinicznych odnośnie finansowania PKU Express są zgodne, wszyscy eksperci opowiedzieli się za refundacją.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 30 kwietnia 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLR-460-18595-1/KWA/13 przekazujące kopię wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na grudzień 2012 r.

- PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g, kod EAN 5060014051745
- PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g, kod EAN 5060014051585
- PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g, kod EAN 5060014051752
- PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g, kod EAN 5060014051738
- PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g, kod EAN 5060014051776
- PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g, kod EAN 5060014051639
- PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g, kod EAN 5060014051783
- PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g, kod EAN 5060014051769

we wskazaniu: *dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży*, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji.

Problem zdrowotny

Klasyczna hiperfenyloalaninemia, nazywana fenyloketonurią (phenylketonuria = PKU), jest spowodowana całkowitym brakiem aktywności hydroksylazy fenyloalaniny, enzymu warunkującego przemianę fenyloalaniny w tyrozynę. Badania przesiewowe w kierunku PKU, wykonywane u wszystkich noworodków, umożliwiają rozpoznanie choroby w okresie bezobjawowym i wczesne eliminowanie fenyloalaniny z diety, co zapobiega postępującemu uszkodzeniu mózgu. Warunkiem pełnej skuteczności leczenia fenyloketonurii jest rozpoczęcie stosowania diety eliminacyjnej najpóźniej w 3. mż. i systematyczne jej przestrzeganie. W celu obniżenia stężenia fenyloalaniny we krwi stosuje się różne mieszanki mlekozastępcze, które pozwalają na ograniczenie podaży fenyloalaniny, bez zmniejszenia ogólnej podaży białka (specjalne mieszanki lecznicze różnych firm). Najwyższe stężenie fenyloalaniny w czasie leczenia powinno wynosić 3-7 mg% (0,18-0,42 mmol/l). Nadmierne obniżenie podaży fenyloalaniny może prowadzić do jej niedoboru: zahamowania wzrostu, senności, niedokrwistości, biegunki, a nawet do zgonu. Obecnie coraz powszechniej uważa się, że ograniczenia dietetyczne należy stosować przez całe życie. Szczególnie ważne jest utrzymanie stężenia fenyloalaniny poniżej 10 mg% (0,6 mmol/l) w czasie trwania ciąży u kobiet z fenyloketonurią. Wyższe stężenia fenyloalaniny u przyszłej matki zagrażają wystąpieniem u noworodka tzw. fenyloketonurii matczynej, która objawia się opóźnieniem umysłowym, małogłowie, niekiedy wrodzoną wadą serca [Kubicka 2006].

Warunkiem pełnej skuteczności leczenia fenyloketonurii jest rozpoczęcie stosowania diety eliminacyjnej najpóźniej w 3. mż. i systematyczne jej przestrzeganie. W celu obniżenia stężenia fenyloalaniny we krwi stosuje się różne mieszanki mlekozastępcze, które pozwalają na ograniczenie podaży fenyloalaniny, bez zmniejszenia ogólnej podaży białka (specjalne mieszanki lecznicze różnych firm) [Kubicka 2006].

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie diety niskofenylalaninowej, w żadnym z dokumentów nie znalazła się informacja zalecająca konkretnie dietę PKU Express. Podstawą diety są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenylalaninowe. Możliwe jest spożywanie niskobiałkowych pokarmów (owoce, warzywa niskoskrobiowe). Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się wprost do wnioskowanego śsspż. Informację o refundacji diety PKU Express odnaleziono jedynie na stronie PBAC. Zamieszczono tam jedynie adnotację o pozytywnej rekomendacji.

12. Źródła

Piśmiennictwo

[REDACTED]	[REDACTED]
AFDPHE 2005	Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny H, de Parscau L et l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie. Archives de pédiatrie 12 (2005) 594–601
[REDACTED]	[REDACTED]
Bik-Multanowski 2011	Bik-Multanowski M. Analiza mutacji genu hydroksylazy fenyloalaninowej u polskich pacjentów z fenylketonurią jako wstęp do terapii tetrahydrobiopteryną – rozprawa habilitacyjna, Księgarnia Akademicka, Kraków 2011
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
ESPKU 1995	British and European Guidelines for the Treatment of PKU, European Society for Phenylketonuria, http://www.pkunews.org/diet/guide.htm (data dostępu: 6.06.2013)
[REDACTED]	[REDACTED]
GRADE	GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations, BMJ 2004; 328:1490
GUS 2012	GUS, Trwanie życia w 2011 r., Warszawa 2012
GWGMD 1999	Recommendations of the German Working Group for Metabolic Diseases for Control of Phenylalanine in Phenylketonuria, Germany, 1999, http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/pku/pages/sub19.aspx (data dostępu: 6.06.2013)
[REDACTED]	[REDACTED]
Jarochowicz 2007	Jarochowicz S, Mazur A. Fenylketonuria – choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego 2007, 1, 76–90
Kubicka 2006	Kubicka K, Kawalec W. Pediatria. PZWL, Warszawa 2006.
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
MACPAD	http://www.macpad.org/information-and-links/pku (data dostępu 6.06.2013)
[REDACTED]	[REDACTED]
MRCWP-PKU 1993	Recommendations on the dietary management of phenylketonuria, Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria, UK, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1793880/ (data dostępu: 5.06.2013)
NIH 2000	NIH Consensus Statement Online (October 16-18, 2000); 17 (3): 1-27 http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=11509&_tc=F7BA63BD5AB75E8278B0058623508710
NPKUA	http://npkua.org/index.php/pku-facts (data dostępu 6.06.2013)
NSPKU 2004	Management of PKU, The National Society for Phenylketonuria, UK, 2004, http://www.nspku.org/publications/publication/management-pku (data dostępu: 5.06.2013r.)
Obwieszczenie MZ luty 2013	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.
Obwieszczenie MZ kwiecień 2013	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.
PKUNSW	http://www.pkunsw.org.au/what-is-pku-full-article (data dostępu: 6.06.2013)
Poradnik PKU	Poradnik PKU, http://www.milupa.com.pl/clipart/PDF/Poradnik_PKU_210x148_2-8_lat_w6.pdf
[REDACTED]	[REDACTED]

<i>Sendecka 2001</i>	Sendecka E., Cabalska B., Standardy rozpoznawania i leczenia fenylketonurii. <i>Medycyna Wieku Rozwojowego</i> 2001;5:77–94.
<i>Opinia RK 1/2012</i>	Opinia Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenylketonurii
<i>Uchwała RK 18/3/2012</i>	Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 18/3/2012 z dnia 30 stycznia 2012 roku w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenylketonurii

13. Załączniki

[Redacted content]

Zal. 5. Strategia wyszukiwania w medycznych bazach danych wykonana przez analityka Agencji.