



IGNORANTIA NOCET

Preparat PKU Gel[®] (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) w fenylketonurii

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Nestle Polska S.A.

Warszawa, 6 maja 2016

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Nestle Polska S.A., która finansowała pracę.
Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	7
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	12
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
5.1. Skuteczność kliniczna	15
5.2. Profil bezpieczeństwa	18
5.3. Jakość życia.....	18
5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	18
5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i>	19
5.3.3. Jakość życia uwzględniona w analizie podstawowej	19
6. Technika analityczna.....	25
7. Analiza kosztów.....	25
7.1. Koszt diet	26
7.1.1. Dawkowanie.....	26
7.1.2. Ceny diet.....	39
7.2. Całkowity koszt różniący	45

8. Modelowanie	50
9. Walidacja modelu	57
10. Wyniki analizy	57
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	57
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	59
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	61
12. Analiza progowa	71
13. Ograniczenia i założenia	74
14. Dyskusja	80
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	81
16. Załączniki	83
16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	83
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	83
16.1.2. Strategia wyszukiwania	84
16.1.3. Selekcja badań.....	85
16.1.4. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	88
16.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	88
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	88
16.2.2. Strategia wyszukiwania	89
16.2.3. Selekcja badań.....	89

16.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	92
16.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	92
16.3. Uzasadnienie [REDACTED] [REDACTED]	95
16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	95
16.5. Dopasowanie linii trendu oraz parametrów funkcji parametrycznych	98
17. Spis tabel	99
18. Spis rysunków	102
19. Bibliografia	103

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> , analiza kosztów użyteczności
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
PGWBI	ang. <i>Psychological General Well-Being Index</i>
Phe	ang. <i>phenylalanine</i> – fenyloalanina
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PKU	ang. <i>phenylketonuria</i> – fenyloketonuria
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
■	■

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne jest ocena opłacalności stosowania w Polsce diety eliminacyjnej PKU Gel[®] w fenylketonurii u dzieci w wieku 6 miesięcy – 10 lat, finansowanej w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, regulowanego *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [redacted]. Analiza dotyczy 3 dostępnych wersji smakowych diety eliminacyjnej PKU Gel[®]: neutralnej, pomarańczowej i malinowej. Preparat PKU Gel[®] dostępny jest w formie sproszkowanej, w opakowaniach zawierających 30 saszetek po 24 g produktu (w tym 10 g białka w każdej saszetce), który można spożywać w postaci żelu (zawartość saszetki rozpuszczana w 30 ml wody) lub niskoobjętościowego płynu (zawartość saszetki rozpuszczana w 80 ml wody).

W analizie dokonano porównania diety eliminacyjnej PKU Gel[®] z komparatorem (PKU Cooler[®]), dla którego w *Analizie klinicznej* odnaleziono badanie kliniczne porównujące skuteczność standardowo przyjmowanych substytutów białka, w tym PKU Gel[®], z produktem PKU Cooler[®].

METODYKA

W celu oceny opłacalności stosowania produktu PKU Gel[®] we wskazanej populacji chorych, zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.) (zwanej dalej *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniu 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie*

mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (zwanymi dalej *Wytycznymi AOTMiT*) opracowano dodatkowo analizę kosztów – konsekwencji.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Wyznaczono wartości dla następujących kategorii kosztowych różniących oceniane technologie medyczne: koszt stosowanych diet eliminacyjnych. Całkowity koszt różniący oceniane technologie medyczne oszacowano jako sumę kosztów wymienionych kategorii.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywnościowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [REDACTED]

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie diety eliminacyjnej PKU Gel[®] w fenyloketonurii generuje korzystne efekty zdrowotne dla chorych. Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca PKU Gel[®] sprawi, iż chorzy zyskają środek spożywczy dostępny w różnych smakach, w wygodnym opakowaniu, który będą mogli spożywać od 6 miesiąca do 10 roku życia w formie żelu lub niskoobjętościowego płynu. Możliwość przyjmowania produktów wielosmakowych o niskiej objętości w przypadku dzieci jest szczególnie istotna, ponieważ dzieci chętniej je spożywają i nie zaprzestają kontynuowania koniecznej diety. Przyjmowanie preparatów wysokoobjętościowych (obecnie refundowanych i dostępnych na rynku) jest często niemożliwe w przypadku małych dzieci i prowadzi do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, a w konsekwencji do zaburzeń neurologicznych czy uszkodzenia mózgu pacjentów. Przyjmowanie diety w formie pojedynczej porcji (o niskiej objętości) ze ściśle określoną dawką substytutu białka pomaga kontrolować pacjentom i opiekunom ilość przyjmowanego preparatu, co korzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń lekarskich, a w konsekwencji na stan zdrowia i poprawę jakości życia w stosunku do stosowania obecnie refundowanych preparatów o większej objętości. Dzięki temu nie dochodzi do pomyłek w ilości przyjętego substytutu białka, jak również wyklucza to marnowanie reszty

produktu, co ma miejsce w przypadku tradycyjnych opakowań diet eliminacyjnych w postaci puszek.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oszacowano koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu PKU Gel[®] zamiast PKU Cooler[®], które nie przekraczają obowiązującego obecnie progu opłacalności (ustalonego na poziomie 125 955 PLN). [REDACTED]

[REDACTED]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce diety eliminacyjnej PKU Gel[®] w fenyloketonurii, finansowanej w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A2 – Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)* [redacted]

Doboru komparatorów dokonano w oparciu o *Analizę kliniczną* [13], w ramach której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diety zastępczej w fenyloketonurii w postaci produktu PKU Gel[®] w porównaniu z komparatorami, dla których istnieją dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania. Do *Analizy klinicznej* [13] włączono następujące badania opisujące skuteczność środka spożywczego PKU Gel[®]:

- ⊕ badanie eksperymentalne *Gokmen-Ozel 2011*, porównujące standardowo przyjmowane substytuty białka, w tym PKU Gel[®] (71,4% chorych) z produktem PKU Cooler[®] w czasie okresu obserwacji wynoszącego 5 tygodni, w którym okresy podawania ocenianych produktów wynosiły po 2 tygodnie każdy;
- ⊕ abstrakt konferencyjny dla badania eksperymentalnego, jednoramiennego *MacDonald 2001*, oceniającego PKU Gel[®] w czasie okresu obserwacji wynoszącego 8 tygodni.

Uzyskane w ramach *Analizy klinicznej* [13] wyniki świadczą o tym, że PKU Gel[®] jest interwencją skuteczną, pozwalającą na kontrolę stężenia Phe (fenyloalanina). W ramach analizy badania *Gokmen-Ozel 2011* nie odnotowano znaczących różnic w skuteczności działania PKU Gel[®] i PKU Cooler[®] w fenyloketonurii. Jak wynika z badania *MacDonald 2001* PKU Gel[®] jest produktem wysoko ocenianym przez chorych ze względu na wygodę i łatwość jego stosowania. Objętość przyjmowanej dawki, smak oraz tekstura produktu w postaci PKU Gel[®] okazuje się satysfakcjonująca dla większości badanych dzieci. W opinii rodziców dzieci chorych na PKU zaletą PKU Gel[®] jest: brak konieczności odmierzania dawki produktu (PKU Gel[®] dostępny jest w postaci saszetek o ściśle odmierzonej zawartości białka), brak konieczności dodawania witamin i substancji mineralnych do diety dzieci (PKU Gel[®] zawiera w swoim składzie wszystkie potrzebne witaminy i składniki mineralne konieczne do prawidłowego wzrostu dzieci), dobrą konsystencję, akceptowalny smak, łatwość i szybkość

przygotowania dawki produktu, mniejszą objętość i lepkość produktu niż inne diety eliminacyjne.

Warto zaznaczyć, że objętość preparatu sporządzanego za pomocą produktu PKU Gel[®] odpowiadająca przeciętnemu dziennemu zapotrzebowaniu na białko w analizowanej grupie wiekowej jest mniejsza niż analogiczna objętość preparatu PKU Cooler[®]. Co więcej, objętość preparatu sporządzanego za pomocą produktu PKU Gel[®] w postaci żelu odpowiadająca przeciętnemu dziennemu zapotrzebowaniu na białko w analizowanej grupie wiekowej jest najmniejsza spośród wszystkich analogicznych objętości preparatów sporządzanych za pomocą refundowanych diet eliminacyjnych stosowanych w fenyloketonurii, w związku z czym PKU Gel[®] można nazwać dietą niskoobjętościową. Możliwość przyjmowania produktów wielosmakowych o niskiej objętości w przypadku dzieci jest szczególnie istotna, ponieważ dzieci chętniej je spożywają i nie zaprzestają kontynuowania koniecznej diety, co korzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń lekarskich, a w konsekwencji na stan zdrowia i poprawę jakości życia. Fakt ten uwzględniono przy oszacowaniu jakości życia osób przyjmujących PKU Gel[®], która (jak założono) przewyższa jakość życia osób przyjmujących pozostałe diety eliminacyjne. Warto również zaznaczyć, że produkt PKU Gel[®] jest przeznaczony dla niemowląt i małych dzieci, w przypadku których łatwość i skrócenie czasu podania preparatu są niezmiernie ważne. Dzieci w tym wieku nie rozumieją argumentów medycznych, kierują się jedynie walorami smakowymi i objętościowymi preparatu. Jednocześnie wszystkie badania wykazują, że kluczowe dla rozwoju mózgu pacjentów z PKU jest przestrzeganie prawidłowych poziomów fenyloalaniny w wieku niemowlęcym i wczesnodziecięcym, ponieważ toksyczność phe, jej zawyżone poziomy, uszkadzają nieodwracalnie mózg dzieci.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe):

- ⊕ **populacja:** chorzy na fenyloketonurię;
- ⊕ **interwencja:** PKU Gel[®];
- ⊕ **komparatory:** PKU Cooler[®];
- ⊕ **wyniki:** lata życia skorygowane o jakość (QALY); koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna oraz dobór komparatorów zostały oparte na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji (*Analiza kliniczna*) [13] w fenylketonurii.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*) i została przeprowadzona na podstawie porównania wyników zdrowotnych i kosztów stosowania diet eliminacyjnych w analizowanym horyzoncie czasowym. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Dobór komparatorów oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [13].

Wyniki opłacalności stosowania wnioskowanej technologii medycznej zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową wnioskowanej technologii medycznej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [44], jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [51])
- ⊕ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [44].

Leczenie chorych na fenylketonurię w Polsce współfinansowane jest z budżetu płatnika publicznego. Ponadto, ze względu na odpłatność ryczałtową diet eliminacyjnych, pacjent partycypuje w kosztach związanych z leczeniem fenylketonurii w Polsce. Z tego względu analizę ekonomiczną wykonano osobno z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [2] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [44], horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [2, 44].

W fenylketonurii czas stosowania diety nie jest sprecyzowany, jednak coraz więcej ekspertów zaleca, aby stosowana była przez całe życie. Przerwanie diety przez osobę dorosłą może spowodować zaburzenia neurologiczne [11].

W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności PKU Gel® względem komparatorów była utrudniona z powodu problemów z odnalezieniem badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami oraz badań umożliwiających wykonanie porównań pośrednich. Do *Analizy klinicznej* [13] włączono następujące badania opisujące skuteczność środka spożywczego PKU Gel®:

- ⊕ badanie eksperymentalne *Gokmen-Ozel 2011*, porównujące standardowo przyjmowane substytuty białka, w tym PKU Gel® (71,4% chorych)¹ z produktem PKU Cooler® w czasie okresu obserwacji wynoszącego 5 tygodni, w którym okresy podawania ocenianych produktów wynosiły po 2 tygodnie każdy²;

¹ Produkt PKU Gel® był przyjmowany najczęściej – 10 z 14 chorych (71,4%), dlatego uznano, iż jest to odsetek wystarczający, by analizowane wyniki uznać za reprezentatywne dla tego produktu. Pozostałe 28,6% chorych przyjmowało XP Maxamaid® w połączeniu z Aminogram Food Supplement® lub XP Maxamum® w połączeniu z Aminogram Food Supplement®. Dla ułatwienia prezentacji wyników dla tej grupy oznaczono je jako wyniki dla PKU Gel®.

² Badanie składało się z 3 faz: pierwsza – wstępna, trwająca 1 tydzień oraz pozostałe dwie (faza A i B) trwające po 2 tygodnie, podczas których podawano oceniane interwencje.

- ⊕ abstrakt konferencyjny dla badania eksperymentalnego, jednoramiennego *MacDonald 2001*, oceniającego PKU Gel[®] w czasie okresu obserwacji wynoszącego 8 tygodni.

Analizowano następujące grupy punktów końcowych:

- ⊕ parametry świadczące o akceptowalności produktu (badanie *Gokmen-Ozel 2011*);
- ⊕ ocena chorego oraz opiekunów dotycząca wygody stosowania produktu (badanie *Gokmen-Ozel 2011* oraz badanie *MacDonald 2001*);
- ⊕ parametry opisujące spożywanie posiłków oraz związane z nimi samopoczucie opiekuna (badania *Gokmen-Ozel 2011*, badanie *MacDonald 2001*);
- ⊕ ilość spożywanego produktu (badanie *MacDonald 2001*);
- ⊕ kontrola poziomu phe we krwi (badania *Gokmen-Ozel 2011* oraz badanie *MacDonald 2001*);
- ⊕ parametry biochemiczne (badanie *MacDonald 2001*);
- ⊕ parametry dotyczące spożycia składników odżywczych (badania *Gokmen-Ozel 2011* oraz badanie *MacDonald 2001*);
- ⊕ parametry wzrostu i masy ciała (badanie *Gokmen-Ozel 2011* oraz badanie *MacDonald 2001*).

Na podstawie badania *Gokmen-Ozel 2011*, w którym porównano skuteczność PKU Gel[®] do PKU Cooler[®] można stwierdzić, że:

- ⊕ zarówno w przypadku PKU Gel[®], jak i PKU Cooler[®], większość chorych potrzebowała do spożycia produktu mniej niż 5 minut (brak istotnych statystycznie różnic), a tylko 1 chory w przypadku obu produktów białkozastępczych potrzebował między 21 a 30 minut (brak istotnych statystycznie różnic);
- ⊕ nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do zadeklarowanej łatwości podawania produktu w ocenie opiekuna;
- ⊕ nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do tego, jaka część zalecanej porcji białka w postaci obu preparatów jest spożywana przez dziecko w ramach wieczornego posiłku;
- ⊕ nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi produktami w zakresie zmiany wskaźnika stresu opiekuna związanego z podawaniem posiłku wieczornego względem 7-dniowej fazy wstępnej badania;

- ⊕ nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do mediany stężenia Phe w porównaniu PKU Gel[®] i PKU Cooler[®] (w obu przypadkach pomiary mieściły się w zalecanych normach stężenia Phe we krwi dla dzieci do 10 r.ż.)
- ⊕ wartość energetyczna spożytego przez chorych substytutu białka była istotnie statystycznie wyższa podczas przyjmowania PKU Gel[®] w porównaniu z przyjmowanym PKU Cooler[®];
- ⊕ spożycie białka, tłuszczu, węglowodanów oraz ilość dostarczonej energii nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy okresem stosowania PKU Gel[®] oraz PKU Cooler[®], zarówno w aspekcie osiągniętych wartości końcowych, jak i ich zmian w stosunku do wartości początkowych;
- ⊕ nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do spadku masy ciała względem masy ciała przed badaniem w okresie przyjmowania PKU Gel[®], jak i podczas przyjmowania PKU Cooler[®];

Wyniki badania *Gokmen-Ozel 2011* wskazują na brak znaczących różnic w skuteczności działania diety w postaci PKU Gel[®] oraz PKU Cooler[®] (zaobserwowano tylko jedną statystycznie istotną różnicę w obrębie rozpatrywanych parametrów – wartości energetycznej spożytego przez chorych substytutu białka – na korzyść PKU Gel[®], jednak jest to parametr świadczący bardziej o samych właściwościach produktu niż skuteczności działania). Należy jednak zauważyć, że niniejsze badanie zostało wykonane na niewielkiej próbie – zaledwie 14-osobowej, w związku z czym wyniki tego badania z czysto statystycznego punktu widzenia charakteryzują się niezbyt wysoką wiarygodnością.

W nawiązaniu do wyników jednoramiennego badania *MacDonald 2001* stwierdzono, że:

- ⊕ większość chorych dzieci (określenie użyte w badaniu) oceniła teksturę, smak oraz objętość produktu PKU Gel[®] jako dobre;
- ⊕ żadne z badanych dzieci nie wyraziło chęci powrotu do stosowania wcześniej przyjmowanego produktu;
- ⊕ wśród zalet wymienionych przez rodziców dzieci chorych na PKU znalazły się takie parametry produktu jak: brak wymogu ważenia proszku, brak potrzeby dodawania witamin i minerałów do diety, dobra konsystencja produktu, akceptowalny smak, łatwość i szybkość w przygotowaniu, mniejsza objętość w porównaniu z innymi produktami, mniejsza lepkość w porównaniu z innymi produktami;
- ⊕ mediana ilości spożywanego PKU Gel[®] była o 50 gramów (31%) mniejsza w porównaniu do uprzednio stosowanych produktów i wynosiła 110 g/dobę;

- ⊕ zastosowanie produktu PKU Gel[®] nie wpłynęło istotnie na zmianę poziomu Phe we krwi względem wcześniej stosowanych produktów białkozastępczych;
- ⊕ w czasie 8 tygodni obserwacji nie odnotowano nieprawidłowości w poziomach witamin oraz składników mineralnych we krwi dzieci stosujących produkt PKU Gel[®];
- ⊕ u wszystkich dzieci wykazano odpowiedni wzrost w okresie przyjmowania produktu w postaci PKU Gel[®].

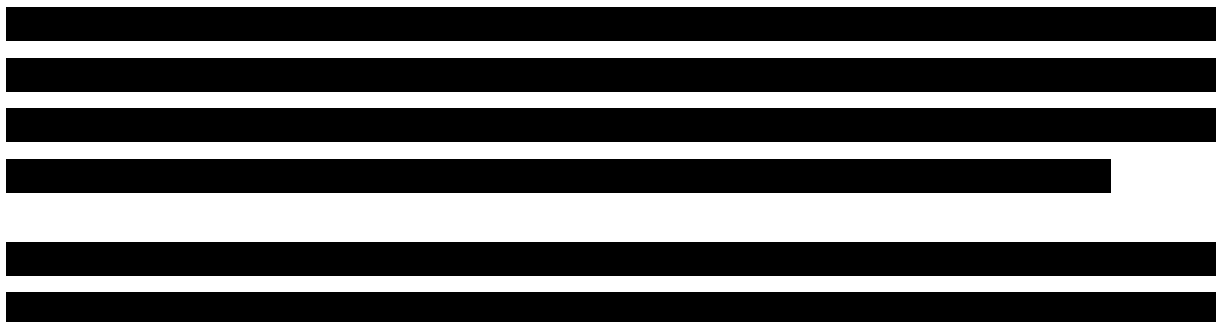
Wyniki badania *MacDonald 2001* wskazują na zalety w skuteczności działania i komforcie przyjmowania diety w postaci PKU Gel[®]. Szczególnie istotna w tym przypadku jest mediana objętości przyjmowanego produktu w postaci PKU Gel[®], która jest znacząco niższa od objętości wcześniej przyjmowanych diet, co stanowi kolejną przesłankę za tym, by PKU Gel[®] nazwać dietą niskoobjętościową. Należy jednak zauważyć, że niniejsze badanie (podobnie jak badanie *Gokmen-Ozel 2011*) zostało wykonane na niewielkiej próbie – zaledwie 9-osobowej, w związku z czym wyniki tego badania z czysto statystycznego punktu widzenia także charakteryzują się niezbyt wysoką wiarygodnością.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Zarówno we włączonych do analizy badaniach, jak i na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne (EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB), nie odnaleziono żadnych doniesień na temat działań lub zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu środka spożywczego PKU Gel[®].

5.3. Jakość życia

5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w *Analizie klinicznej*

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* [13] nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia chorych w analizowanym problemie zdrowotnym.

5.3.3. Jakość życia uwzględniona w analizie podstawowej

[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 text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

6. Technika analityczna

W omawianym problemie zdrowotnym zależna od zdrowia jakość życia jest jednym z istotnych wyników analizowanych technologii medycznych. W związku z tym, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [2], zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*), która daje możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY).

W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) (zwanej dalej *Ustawą o refundacji*) [49] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [44].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [44] oraz *Wytycznymi AOTMiT* [2], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej w Polsce. Wszystkie różnice w kosztach ujawniają się w przyjętym w analizie horyzoncie

czasowym i są ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego i pacjenta.

W niniejszej analizie brano pod uwagę następujące bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie medyczne:

- ⊕ koszt diet eliminacyjnych.

Wymienione koszty stanowią **całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne**. Uznano również, że wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym związane są wyłącznie z charakterystyką choroby i należą do kategorii konsekwencji wspólnych dla ramienia PKU Gel[®] oraz PKU Cooler[®], dlatego nie uwzględniono ich w analizie.

7.1. Koszt diet

7.1.1. Dawkowanie

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było oszacowanie wymaganej wielkości dawek poszczególnych diet w kolejnych przedziałach wiekowych dla chorych na PKU.

W niniejszej analizie oszacowano liczby dobowych dawek białka w opakowaniach diet eliminacyjnych dla poszczególnych przedziałów wiekowych chorych. Wyznaczono je na podstawie zawartości białka w opakowaniach poszczególnych diet oraz średniego dziennego zapotrzebowanie na białko z preparatów białkozastępczych z uwzględnieniem wieku chorego (uwzględniono wyłącznie przedział wiekowy populacji docelowej). Wyniki zostały oszacowane w rozbiciu na mniejsze przedziały wiekowe (o długości 1 roku poza przedziałem „6 – 12 miesiąc życia”) ze względu na silne zróżnicowanie przedziałów wiekowych, w których możliwe jest stosowanie poszczególnych diet oraz znaczne zróżnicowanie dziennego zapotrzebowania na białko z produktów białkozastępczych w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Średnie dobowe zapotrzebowanie na białko z preparatu w analizowanym przedziale wiekowym wyznaczono na podstawie dwóch publikacji: *Cabalska 2000* [5] i *Sendecka 2001* [46]. Zgodnie z publikacją *Cabalska 2000* [5] ok. 85% zapotrzebowania na białko pochodzi z preparatów białkozastępczych. Zgodnie z publikacją *Sendecka 2001* [46] średnie dzienne

zapotrzebowanie na białko chorych na PKU różni się w poszczególnych przedziałach wiekowych, a wartości te przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 2.).

Tabela 2.
Średnie dzienne zapotrzebowanie na białko dla osób chorych na PKU³

Wiek	Dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU (g)	Dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU (g) z preparatów białkozastępczych
0-12 miesięcy	22,53	19,15
6-12 miesięcy	27,22	23,14
1-3 lata	25	21,25
4-6 lat	32,5	27,63
7-9 lat	37,5	31,88
10-12 lat	47,5	40,38
powyżej 12 lat	50	42,50

Zawartość białka w opakowaniu poszczególnych diet oraz przedziały wiekowe, w których mogą być one przyjmowane, oszacowano na podstawie opisów tychże środków spożywczych [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43] oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [20], a uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 3.) (przedstawiono oszacowania dla wszystkich refundowanych diet eliminacyjnych stosowanych w PKU ze względu na fakt, że w ramieniu PKU Cooler będą przyjmowane także inne diety eliminacyjne).

³ W przypadku przedziałów wiekowych: 1-3 lata, 4-6 lat, 7-9 lat, 10-12 lat i powyżej 12 lat w kolumnie „dziennie zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU” wpisano uśrednione wartości dla przedziałów podanych w publikacji *Sendecka 2001* [46]; w przypadku przedziałów wiekowych: 0-12 miesięcy oraz 6-12 miesięcy w publikacji *Sendecka 2001* [46] podano wartości zapotrzebowania na białko na kg masy ciała, w związku z czym dokonano szacunków średniej masy ciała dzieci w tych przedziałach wiekowych na podstawie norm Światowej Organizacji Zdrowia [47] i przemnożono je przez wartości z publikacji *Sendecka 2001* [46].

Tabela 3.
Przedziały wiekowe kwalifikujące do terapii oraz zawartość białka w opakowaniach diet eliminacyjnych stosowanych w PKU

Dieta eliminacyjna	Kod EAN	Pojemność opakowania (g/ml)	Zawartość białka w 100 g/ml preparatu (g)	Zawartość białka w opakowaniu (g)	Minimalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety	Maksymalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny,	5016533625929	4 500	6,72	302,40	8	do końca życia
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630992	834	71,94	600,00	8	do końca życia
Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630978	834	71,94	600,00	8	do końca życia
Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630985	834	71,94	600,00	8	do końca życia
Milupa PKU 3 tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	4008976340294	450	31,11	140,00	18	do końca życia
PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym), proszek,	5016533648225	1080	28,00	302,40	1	10
PKU Anamix junior (o smaku neutralnym), proszek,	5016533648263	1080	28,00	302,40	1	10
PKU Anamix junior (o smaku owoców leśnych), proszek,	5016533648201	1080	28,00	302,40	1	10
PKU Anamix junior (o smaku pomarańczowym), proszek,	5016533648249	1080	28,00	302,40	1	10
PKU Anamix junior (o smaku waniliowym), proszek,	5016533648287	1080	28,00	302,40	1	10
PKU Cooler 10 Orange, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051370	2610	11,49	300,00	3	do końca życia

Dieta eliminacyjna	Kod EAN	Pojemność opakowania (g/ml)	Zawartość białka w 100 g/ml preparatu (g)	Zawartość białka w opakowaniu (g)	Minimalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety	Maksymalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety
PKU Cooler 10 Purple, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051387	2610	11,49	300,00	3	do końca życia
PKU Cooler 10 Red, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051363	2610	11,49	300,00	3	do końca życia
PKU Cooler 10 White, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051394	2610	11,49	300,00	3	do końca życia
PKU Cooler 15 Orange, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051424	3900	11,54	450,00	3	do końca życia
PKU Cooler 15 Purple, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051431	3900	11,54	450,00	3	do końca życia
PKU Cooler 15 Red, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051417	3900	11,54	450,00	3	do końca życia
PKU Cooler 15 White, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051479	3900	11,54	450,00	3	do końca życia
PKU Cooler 20 Orange, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051547	5220	11,49	600,00	3	do końca życia
PKU Cooler 20 Purple, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051554	5220	11,49	600,00	3	do końca życia
PKU Cooler 20 Red, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051530	5220	11,49	600,00	3	do końca życia
PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051684	5220	11,49	600,00	3	do końca życia
PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051745	750	60,00	450,00	3	do końca życia
PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051585	750	60,00	450,00	3	do końca życia

Dieta eliminacyjna	Kod EAN	Pojemność opakowania (g/ml)	Zawartość białka w 100 g/ml preparatu (g)	Zawartość białka w opakowaniu (g)	Minimalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety	Maksymalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety
PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051752	750	60,00	450,00	3	do końca życia
PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051738	750	60,00	450,00	3	do końca życia
PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051776	1020	58,82	600,00	3	do końca życia
PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051639	1020	58,82	600,00	3	do końca życia
PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051783	1020	58,82	600,00	3	do końca życia
PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051769	1020	58,82	600,00	3	do końca życia
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml	5016533647686	3750	16,00	600,00	4	do końca życia
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647693	3750	16,00	600,00	4	do końca życia
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml	5016533647747	3750	16,00	600,00	4	do końca życia
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647754	3750	16,00	600,00	4	do końca życia
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 125 ml	5016533647716	3750	16,00	600,00	4	do końca życia
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647723	3750	16,00	600,00	4	do końca życia
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml	5016533647778	3750	16,00	600,00	4	do końca życia

Dieta eliminacyjna	Kod EAN	Pojemność opakowania (g/ml)	Zawartość białka w 100 g/ml preparatu (g)	Zawartość białka w opakowaniu (g)	Minimalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety	Maksymalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647785	3750	16,00	600,00	4	do końca życia
Phenyl-Free 1, proszek do sporządzania roztworu,	0300875102138	454	16,20	73,55	0	2
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu,	0300875100066	454	22,00	99,88	1	do końca życia
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu,	0300875100127	454	40,00	181,60	1	do końca życia
XP Analog LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	5016533644456	400	13,00	52,00	0	3
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533620368	1500	39,00	585,00	8	do końca życia
Milupa pku 1, proszek,	5016533644418	500	50,00	250,00	0	1
Milupa pku 1 mix, proszek,	4008976340270	450	9,80	44,10	0	1
Milupa pku 2 mix, proszek,	4008976340287	400	26,67	106,67	1	18
Milupa pku 2 prima, proszek,	5016533644425	500	60,00	300,00	1	18
Milupa pku 2 secunda, proszek,	5016533644432	500	70,00	350,00	8	do końca życia
Milupa pku 2 shake choco, proszek,	4008976599234	500	28,00	140,00	8	do końca życia
Milupa pku 2 shake truskawkowy, proszek,	4008976599227	500	28,00	140,00	8	do końca życia

Dieta eliminacyjna	Kod EAN	Pojemność opakowania (g/ml)	Zawartość białka w 100 g/ml preparatu (g)	Zawartość białka w opakowaniu (g)	Minimalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety	Maksymalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety
Milupa pku 3, tabl. powl.,	4008976340331	600 tabl.		210,00	15	do końca życia
Milupa pku 3 advanta, proszek,	5016533644449	500	70,00	350,00	15	do końca życia
<i>PKU Gel o smaku neutralnym</i>		720	41,67	300,00	0,5	10
<i>PKU Gel o smaku pomarańczowym</i>		720	41,67	300,00	1	10
<i>PKU Gel o smaku malinowym</i>		720	41,67	300,00	1	10

Liczbę dobowych dawek białka w poszczególnych opakowaniach diet eliminacyjnych przedstawiono w kolejnych przedziałach wiekowych oszacowano na podstawie wyżej zaprezentowanych danych (Tabela 2. i Tabela 3.) i zaprezentowano je w kolejnej tabeli (Tabela 4.).

Tabela 4.
Liczba dobowych dawek białka w poszczególnych opakowaniach diet eliminacyjnych stosowanych w PKU w kolejnych przedziałach wiekowych⁴

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Kod EAN	Przedział wiekowy									
		<6-12 mies.)	<1-2 lata)	<2-3 lata)	<3-4 lata)	<4-5 lat)	<5-6 lat)	<6-7 lat)	<7-8 lat)	<8-9 lat)	<9-10 lat)
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny,	5016533625929	0	0	0	0	0	0	0	0	9	9
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630992	0	0	0	0	0	0	0	0	19	19
Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630978	0	0	0	0	0	0	0	0	19	19
Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630985	0	0	0	0	0	0	0	0	19	19
Milupa PKU 3 tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	4008976340294	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym), proszek,	5016533648225	0	14	14	14	11	11	11	9	9	9
PKU Anamix junior (o smaku neutralnym), proszek,	5016533648263	0	14	14	14	11	11	11	9	9	9
PKU Anamix junior (o smaku owoców leśnych), proszek,	5016533648201	0	14	14	14	11	11	11	9	9	9

⁴ W tabeli przedstawiono wszystkie refundowane diety eliminacyjne stosowane w fenyloketonurii. Jeżeli w danej komórce widnieje wartość 0 na jasnozielonym tle, oznacza to, że dana dieta nie jest stosowana w danym przedziale wiekowym; zgodnie z danymi dostarczonymi przez Zamawiającego [7] PKU Gel® o smaku neutralnym może być przyjmowany w wieku od 6 miesiąca do 10 roku życia, natomiast PKU Gel® o smaku owocowym (malinowym lub pomarańczowym) może być przyjmowany w wieku od 1 do 10 roku życia.

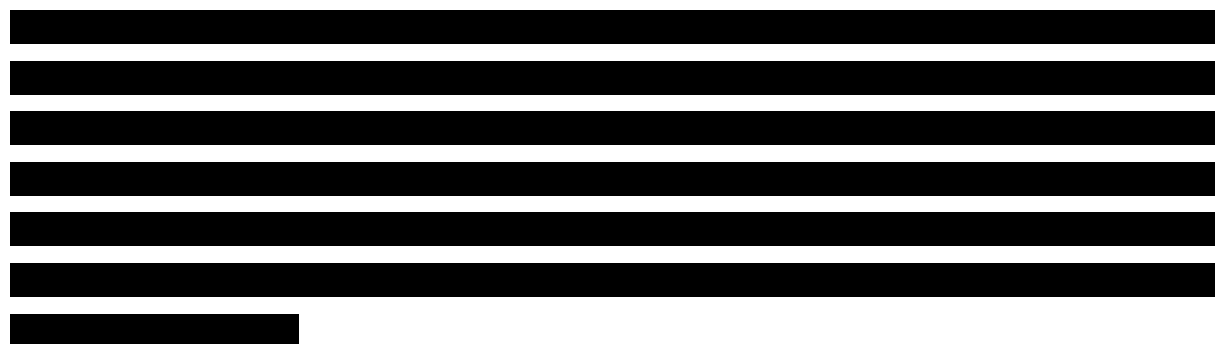
Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Kod EAN	Przedział wiekowy									
		<6-12 mies.)	<1-2 lata)	<2-3 lata)	<3-4 lata)	<4-5 lat)	<5-6 lat)	<6-7 lat)	<7-8 lat)	<8-9 lat)	<9-10 lat)
PKU Anamix junior (o smaku pomarańczowym), proszek,	5016533648249	0	14	14	14	11	11	11	9	9	9
PKU Anamix junior (o smaku waniliowym), proszek,	5016533648287	0	14	14	14	11	11	11	9	9	9
PKU Cooler 10 Orange, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051370	0	0	0	14	11	11	11	9	9	9
PKU Cooler 10 Purple, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051387	0	0	0	14	11	11	11	9	9	9
PKU Cooler 10 Red, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051363	0	0	0	14	11	11	11	9	9	9
PKU Cooler 10 White, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051394	0	0	0	14	11	11	11	9	9	9
PKU Cooler 15 Orange, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051424	0	0	0	21	16	16	16	14	14	14
PKU Cooler 15 Purple, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051431	0	0	0	21	16	16	16	14	14	14
PKU Cooler 15 Red, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051417	0	0	0	21	16	16	16	14	14	14
PKU Cooler 15 White, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051479	0	0	0	21	16	16	16	14	14	14
PKU Cooler 20 Orange, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051547	0	0	0	28	22	22	22	19	19	19
PKU Cooler 20 Purple, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051554	0	0	0	28	22	22	22	19	19	19

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Kod EAN	Przedział wiekowy									
		<6-12 mies.)	<1-2 lata)	<2-3 lata)	<3-4 lata)	<4-5 lat)	<5-6 lat)	<6-7 lat)	<7-8 lat)	<8-9 lat)	<9-10 lat)
PKU Cooler 20 Red, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051530	0	0	0	28	22	22	22	19	19	19
PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051684	0	0	0	28	22	22	22	19	19	19
PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051745	0	0	0	21	16	16	16	14	14	14
PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051585	0	0	0	21	16	16	16	14	14	14
PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051752	0	0	0	21	16	16	16	14	14	14
PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051738	0	0	0	21	16	16	16	14	14	14
PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051776	0	0	0	28	22	22	22	19	19	19
PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051639	0	0	0	28	22	22	22	19	19	19
PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051783	0	0	0	28	22	22	22	19	19	19
PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051769	0	0	0	28	22	22	22	19	19	19
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml	5016533647686	0	0	0	0	22	22	22	19	19	19
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647693	0	0	0	0	22	22	22	19	19	19

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Kod EAN	Przedział wiekowy									
		<6-12 mies.)	<1-2 lata)	<2-3 lata)	<3-4 lata)	<4-5 lat)	<5-6 lat)	<6-7 lat)	<7-8 lat)	<8-9 lat)	<9-10 lat)
Milupa pku 1 mix, proszek,	4008976340270	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Milupa pku 2 mix, proszek,	4008976340287	0	5	5	5	4	4	4	3	3	3
Milupa pku 2 prima, proszek,	5016533644425	0	14	14	14	11	11	11	9	9	9
Milupa pku 2 secunda, proszek,	5016533644432	0	0	0	0	0	0	0	0	11	11
Milupa pku 2 shake choco, proszek,	4008976599234	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
Milupa pku 2 shake truskawkowy, proszek,	4008976599227	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
Milupa pku 3, tabl. powl.,	4008976340331	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Milupa pku 3 advanta, proszek,	5016533644449	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>PKU Gel o smaku neutralnym</i>		13	14	14	14	11	11	11	9	9	9
<i>PKU Gel o smaku pomarańczowym</i>		0	14	14	14	11	11	11	9	9	9
<i>PKU Gel o smaku malinowym</i>		0	14	14	14	11	11	11	9	9	9

7.1.2. Ceny diet

Ceny poszczególnych opakowań diet eliminacyjnych stosowanych w PKU (stanowiących jedyną rozpatrywaną kategorię kosztową) zostały zaczerpnięte z *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.* regulowanego *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [20].



Ceny produktów uwzględnianych w analizie prezentują poniższe tabele (Tabela 5. i Tabela 6.).

Tabela 5.
Charakterystyka kosztowa refundowanych diet eliminacyjnych (poza PKU Gel®)

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit	Cena detaliczna brutto	Opłata wspólna	Opłata NFZ	Opłata pacjenta
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny,	5016533625929	464,49	501,65	526,73	552,40	552,40	552,40	549,20	3,20
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630992	918,62	992,11	1041,72	1080,26	1080,26	1080,26	1077,06	3,20
Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630978	918,62	992,11	1041,72	1080,26	1080,26	1080,26	1077,06	3,20
Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630985	918,62	992,11	1041,72	1080,26	1080,26	1080,26	1077,06	3,20
Milupa PKU 3 tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	4008976340294	388,41	419,48	440,45	463,96	463,96	463,96	460,76	3,20
PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym), proszek,	5016533648225	469,58	507,15	532,51	558,32	558,32	558,32	555,12	3,20
PKU Anamix junior (o smaku neutralnym), proszek,	5016533648263	469,58	507,15	532,51	558,32	558,32	558,32	555,12	3,20
PKU Anamix junior (o smaku owoców leśnych), proszek,	5016533648201	469,58	507,15	532,51	558,32	558,32	558,32	555,12	3,20
PKU Anamix junior (o smaku pomarańczowym), proszek,	5016533648249	469,58	507,15	532,51	558,32	558,32	558,32	555,12	3,20
PKU Anamix junior (o smaku waniliowym), proszek,	5016533648287	469,58	507,15	532,51	558,32	558,32	558,32	555,12	3,20
PKU Cooler 10 Orange, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051370	525,00	567,00	595,35	622,73	622,73	622,73	619,53	3,20
PKU Cooler 10 Purple, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051387	525,00	567,00	595,35	622,73	622,73	622,73	619,53	3,20

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit	Cena detaliczna brutto	Opłata wspólna	Opłata NFZ	Opłata pacjenta
PKU Cooler 10 Red, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051363	525,00	567,00	595,35	622,73	622,73	622,73	619,53	3,20
PKU Cooler 10 White, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051394	525,00	567,00	595,35	622,73	622,73	622,73	619,53	3,20
PKU Cooler 15 Orange, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051424	787,50	850,50	893,03	927,83	927,83	927,83	924,63	3,20
PKU Cooler 15 Purple, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051431	787,50	850,50	893,03	927,83	927,83	927,83	924,63	3,20
PKU Cooler 15 Red, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051417	787,50	850,50	893,03	927,83	927,83	927,83	924,63	3,20
PKU Cooler 15 White, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051479	787,50	850,50	893,03	927,83	927,83	927,83	924,63	3,20
PKU Cooler 20 Orange, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051547	1050,00	1134,00	1190,70	1232,94	1232,94	1232,94	1229,74	3,20
PKU Cooler 20 Purple, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051554	1050,00	1134,00	1190,70	1232,94	1232,94	1232,94	1229,74	3,20
PKU Cooler 20 Red, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051530	1050,00	1134,00	1190,70	1232,94	1232,94	1232,94	1229,74	3,20
PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051684	1050,00	1134,00	1190,70	1232,94	1232,94	1232,94	1229,74	3,20
PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051745	810,00	874,80	918,54	950,59	954,00	954,00	947,39	6,61
PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051585	810,00	874,80	918,54	950,59	954,00	954,00	947,39	6,61
PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051752	810,00	874,80	918,54	950,59	954,00	954,00	947,39	6,61
PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051738	810,00	874,80	918,54	950,59	954,00	954,00	947,39	6,61

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit	Cena detaliczna brutto	Opłata wspólna	Opłata NFZ	Opłata pacjenta
PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051776	1080,00	1166,40	1224,72	1267,84	1267,84	1267,84	1264,64	3,20
PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051639	1080,00	1166,40	1224,72	1267,84	1267,84	1267,84	1264,64	3,20
PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051783	1080,00	1166,40	1224,72	1267,84	1267,84	1267,84	1264,64	3,20
PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051769	1080,00	1166,40	1224,72	1267,84	1267,84	1267,84	1264,64	3,20
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml	5016533647686	988,75	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647693	988,75	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml	5016533647747	988,75	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647754	988,75	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 125 ml	5016533647716	988,75	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647723	988,75	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml	5016533647778	988,75	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647785	988,75	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
Phenyl-Free 1, proszek do sporządzania roztworu,	0300875102138	124,21	134,15	140,86	156,40	156,40	156,40	153,20	3,20
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu,	0300875100066	117,57	126,98	133,33	148,50	148,50	148,50	145,30	3,20

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit	Cena detaliczna brutto	Opłata wspólna	Opłata NFZ	Opłata pacjenta
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu,	0300875100127	173,11	186,96	196,31	213,72	213,72	213,72	210,52	3,20
XP Analog LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	5016533644456	135,67	146,52	153,85	170,04	170,04	170,04	166,84	3,20
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533620368	854,19	922,52	968,65	1005,37	1005,37	1005,37	1002,17	3,20
Milupa pku 1, proszek,	5016533644418	234,19	252,93	265,58	284,72	284,72	284,72	281,52	3,20
Milupa pku 1 mix, proszek,	4008976340270	108,89	117,60	123,48	138,15	138,15	138,15	134,95	3,20
Milupa pku 2 mix, proszek,	4008976340287	333,30	359,96	377,96	399,91	399,91	399,91	396,71	3,20
Milupa pku 2 prima, proszek,	5016533644425	348,49	376,37	395,19	417,57	417,57	417,57	414,37	3,20
Milupa pku 2 secunda, proszek,	5016533644432	364,69	393,86	413,55	436,39	436,39	436,39	433,19	3,20
Milupa pku 2 shake choco, proszek,	4008976599234	255,69	276,15	289,96	309,71	309,71	309,71	306,51	3,20
Milupa pku 2 shake truskawkowy, proszek,	4008976599227	255,69	276,15	289,96	309,71	309,71	309,71	306,51	3,20
Milupa pku 3, tabl. powl.,	4008976340331	464,56	501,72	526,81	552,48	552,48	552,48	549,28	3,20
Milupa pku 3 advanta, proszek,	5016533644449	424,49	458,45	481,37	505,90	505,90	505,90	502,70	3,20

7.2. Całkowity koszt różniący

W celu oszacowania całkowitego kosztu różniącego w obrębie rozpatrywanych technologii medycznych (ramię PKU Gel[®] oraz ramię komparatora – PKU Cooler[®]) należy zdecydować, w jakim okresie przyjmowane są poszczególne diety w obu rozpatrywanych ramionach. Za początek okresu analizy należy uznać 6 miesięcy życia chorego, w związku z tym, że jest to minimalny zalecany wiek spożywania diety w postaci PKU Gel[®] (Tabela 3.).

W związku z wyjaśnieniem przeprowadzonym w rozdziale 4. w analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy. Zgodnie z danymi GUS [10] oszacowano oczekiwaną pozostałą długość życia dziecka w wieku 6 miesięcy na poziomie ok. 77,35 lat (średnia dla oczekiwanej długości życia noworodka oraz dla oczekiwanej długości życia dziecka w wieku 12 miesięcy). W związku z tym, że *„niemowlęta, u których chorobę rozpoznano we wczesnym okresie życia i natychmiast rozpoczęto leczenie, uzyskując dobrą metaboliczną kontrolę choroby, pozostawały zdrowe i prawidłowo się rozwijały, a ich oczekiwana długość życia prawdopodobnie będzie taka sama, jak w populacji ogólnej”* [9], uznano, że okres 77,35 lat będzie stanowić horyzont czasowy niniejszej analizy.

W związku z tym, że minimalny zalecany wiek spożywania diety w postaci PKU Cooler[®] wynosi 3 lata (Tabela 3.), a za początek okresu analizy uznano 6. miesiąc życia chorego, od momentu ukończenia 6. miesiąca do 3. roku życia chory nie może przyjmować diety PKU Cooler[®] w ramieniu PKU Cooler[®]. Można natomiast przyjmować diety obejmujące swoim zakresem przedział wiekowy: 6. miesiąc – 3. rok życia, zgodnie z danymi zawartymi w tabeli (Tabela 3.). W związku z tym, w okresie od 6. do 12. miesiąca życia w ramieniu PKU Cooler[®] chory będzie przyjmować jedną z diet:

- ⊕ Phenyl-Free[®] 1, proszek do sporządzania roztworu, 454 g;
- ⊕ XP Analog[®] LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 400 g;
- ⊕ Milupa PKU[®] 1, proszek, 500 g;
- ⊕ Milupa PKU[®] 1 Mix, proszek, 450 g.

W okresie od ukończenia 1. do 2. roku życia w ramieniu PKU Cooler[®] chory będzie przyjmować jedną z diet:

- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku czekoladowym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku neutralnym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);

- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku owoców leśnych), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku pomarańczowym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku waniliowym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ Phenyl-Free[®] 1, proszek do sporządzania roztworu, 454 g;
- ⊕ Phenyl-Free[®] 2, proszek do sporządzania roztworu, 454 g;
- ⊕ Phenyl-Free[®] 2HP, proszek do sporządzania roztworu, 454 g;
- ⊕ XP Analog[®] LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 400 g;
- ⊕ Milupa PKU[®] 2 Mix, proszek, 400 g;
- ⊕ Milupa PKU[®] 2 Prima, proszek, 500 g.

W okresie od ukończenia 2. do 3. roku życia w ramieniu PKU Cooler[®] chory będzie przyjmować jedną z diet:

- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku czekoladowym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku neutralnym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku owoców leśnych), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku pomarańczowym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku waniliowym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ Phenyl-Free[®] 2, proszek do sporządzania roztworu, 454 g;
- ⊕ Phenyl-Free[®] 2HP, proszek do sporządzania roztworu, 454 g;
- ⊕ XP Analog[®] LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 400 g;
- ⊕ Milupa PKU[®] 2 Mix, proszek, 400 g;
- ⊕ Milupa PKU[®] 2 Prima, proszek, 500 g.

Po ukończeniu 3. roku życia w ramieniu PKU Cooler[®] chory będzie dożywotnio przyjmować PKU Cooler[®].

W ramieniu PKU Gel[®] chory będzie przyjmować PKU Gel[®] od ukończenia 6. miesiąca do 10. roku życia, natomiast po 10. roku życia zacznie przyjmować PKU Cooler[®] (w związku z tym koszty poza okresem przyjmowania PKU Gel[®] w obu ramionach należy uznać za nieróżniące).

Uwzględniając diety przyjmowane w poszczególnych latach życia w obu ramionach oraz ceny poszczególnych diet (Tabela 5. i Tabela 6.), oszacowano roczny koszt terapii w obu ramionach w kolejnych latach analizy. W poniższych tabelach (Tabela 7. i Tabela 8.) przedstawiono całkowite koszty różniące odnotowane w ramieniu PKU Gel[®] i PKU Cooler[®] (w okresie pomiędzy 6. miesiącem a 3. rokiem życia, w ramieniu PKU Cooler[®], w obliczeniach uwzględniono uśredniony koszt stosowania diet dopuszczonych do spożycia w tym przedziale wiekowym, które zostały wymienione powyżej).

8. Modelowanie

Wytyczne AOTMiT [2] wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

W niniejszej analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie danych GUS [10] oszacowano oczekiwaną pozostałą długość życia dziecka w wieku 6 miesięcy na poziomie ok. 77,35 lat i zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdziale 7.2. uznano, że okres 77,35 lat będzie stanowić horyzont czasowy niniejszej analizy przy wieku rozpoczynania terapii na poziomie 0,5 lat (minimalny wiek, w którym dopuszczone jest przyjmowanie wnioskowanej technologii medycznej).

W modelu opisującym koszty terapii w ramieniu PKU Gel® oraz PKU Cooler® w przyjętym horyzoncie czasowym założono, że chorzy kontynuują terapię z wykorzystaniem diet eliminacyjnych do końca życia, a jedyną możliwością opuszczenia terapii jest śmierć pacjenta. Przyjęto także założenie, że w modelu rozpatrywany będzie roczny cykl terapii. W związku z tym, że zdarzenia związane ze zmianą stanu (a więc przejścia z terapii do zgonu) mogły nastąpić w dowolnym momencie cyklu, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [2] w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano odsetki chorych (w stosunku do początkowej liczby chorych rozpoczynających terapię na początku horyzontu czasowego) na początku danego cyklu i po jego zakończeniu, a na ich podstawie wyznaczono średni odsetek chorych (w stosunku do początkowej liczby chorych rozpoczynających terapię na początku horyzontu czasowego) w danym cyklu. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu lub jakości życia nie dla odsetka chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Prawdopodobieństwo śmierci chorego w kolejnych cyklach terapii zostało określone za pomocą dopasowania rozkładu parametrycznego do tablic trwania życia *Głównego Urzędu Statystycznego* [10]. Użycie funkcji parametrycznej wymaga oszacowania nieznanych parametrów tej funkcji. Parametry te zostały wyznaczone w oparciu o dokładność dopasowania wartości funkcji do danych GUS [10] za pomocą minimalizacji pierwiastka błędu średniokwadratowego (RMSE). Do rozważanych funkcji parametrycznych zaliczono: Weibulla, Logarytmiczno-logistyczną, Logarytmiczno-normalną, Gompertza oraz

Wykładniczą. Parametry funkcji wraz z minimalizowanymi wartościami pierwiastka błędu średniokwadratowego dla poszczególnych rozkładów oszacowano przy pomocy pakietu *Solver* programu MS Excel 2010. [REDACTED]

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

W modelu obliczenia zostały wykonane dla kolejnych lat terapii od początku uwzględnionego horyzontu czasowego, a więc od wieku 0,5 lat. W związku z tym, pierwszy rok terapii (oznaczony jako rok 0) obejmuje terapię chorego od wieku 0,5 ukończonych lat do wieku 1,5 ukończonych lat. W momencie ukończenia 1,5 lat chory zaczyna kolejny rok terapii (oznaczony jako rok 1), który trwa do ukończenia 2,5 lat. Schemat postępowania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10.).

Tabela 10.
Przedziały wiekowe odpowiadające kolejnym latom terapii

rok terapii	Wiek początkowy w roku terapii (zawiera)	Wiek końcowy w roku terapii (nie zawiera)
0	0,5	1,5
1	1,5	2,5
2	2,5	3,5
3	3,5	4,5
4	4,5	5,5
5	5,5	6,5
itd.		

Przy rozpatrywaniu decyzji związanej z finansowaniem danej technologii medycznej ze środków publicznych należy uwzględnić efekty kliniczne i koszty, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości uzyskiwanych efektów zdrowotnych i kosztów ponoszonych w przyszłości nie są równe analogicznym wartościom obserwowanym w chwili obecnej. Uwzględnienie tego faktu wymaga wyrażenia wartości przyszłych w wartościach teraźniejszych, czemu służy

dyskontowanie. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [2] w niniejszej analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

W modelowaniu uwzględniono założenia związane ze sposobem przyjmowania diet eliminacyjnych stosowanych w PKU, które przedstawiono w poprzednich rozdziałach, tj. uwzględniono:

- ⊕ średnie dzienne zapotrzebowanie na białko chorych na PKU, które różni się w poszczególnych przedziałach wiekowych (Tabela 2.);
- ⊕ ceny diet eliminacyjnych (Tabela 5. i Tabela 6.);
- ⊕ zawartość białka w opakowaniach poszczególnych diet (Tabela 3.);
- ⊕ schemat przyjmowania diet w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy ekonomicznej w ramieniu PKU Gel[®] oraz PKU Cooler[®] (rozdział 7.2.).

Średni koszt w danym roku terapii w ramieniu PKU Gel[®] oraz PKU Cooler[®] obliczono jako iloczyn liczby opakowań diety, którą należy spożyć w tym roku terapii w danym ramieniu (zgodnie z zapotrzebowaniem na białko w danym przedziale wiekowym), przez cenę opakowania tej diety

. Liczbę opakowań diety, którą należy spożyć w danym roku terapii, obliczono jako iloraz liczby dni w roku przez liczbę dobowych dawek białka w opakowaniu danej diety (liczba dobowych dawek białka w opakowaniu danej diety to iloraz liczby gramów białka w opakowaniu danej diety przez średnie dzienne zapotrzebowanie na białko liczone w gramach). W przypadku gdy:

- ⊕ w danym roku można było przyjmować więcej niż jedną dietę (np. w ramieniu PKU Cooler[®] przed 3. rokiem życia, co opisano w rozdziale 7.2.), obliczenia wykonywano przy uwzględnieniu średniej ceny opakowań tych diet oraz średniej zawartości białka w opakowaniach tych diet;
- ⊕ w połowie danego roku terapii następowała zmiana dziennego zapotrzebowania na białko, obliczenia wykonywano osobno dla pierwszej i drugiej połowy roku terapii, po czym wyniki sumowano dla całego roku terapii.

W związku z tym, że powyżej 12. roku terapii nie zmienia się dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorych na PKU (zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Sendecka 2001*

[46]), a dieta przyjmowana w tym czasie zarówno w ramieniu PKU Gel[®], jak i PKU Cooler[®] nie ulega zmianie, średni koszt terapii powyżej 12. roku w obu ramionach nie ulega zmianie (przy braku dyskontowania). Poniżej przedstawiono średni koszt terapii w kolejnych latach w ramieniu PKU Gel[®] i PKU Cooler[®] (Tabela 11.).

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

Pozostałe dane uwzględnione w modelu, które nie zostały przedstawione w powyższej tabeli, zostały zaprezentowane w tabelach umieszczonych w poprzednich rozdziałach (Tabela 2., Tabela 3., Tabela 4., Tabela 5., Tabela 6.).

9. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w rozdziale 16.1.

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

W ramach analizy ekonomicznej, do oceny opłacalności stosowania diety eliminacyjnej PKU Gel® w fenyloketonurii, zastosowano analizę kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa opiera się na porównaniu kosztów stosowania diet i jakości życia w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W poniższej tabeli (Tabela 13.) przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej, tj.:

- ⊕ całkowite koszty związane z terapią chorych w analizowanym horyzoncie czasowym;
- ⊕ łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych;
- ⊕ wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla rozpatrywanych technologii medycznych;

- ⊕ inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności wyniku zdrowotnego QALY oraz kosztów całkowitych został określony poprzez wykorzystanie wyników generowanych przez model w sytuacji doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Wartości tych

parametrów oraz odpowiadające im wartości QALY oraz oszacowania kosztów przedstawiono w analizie wrażliwości (rozdział 11.).

[Redacted 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]

12. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [44] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji* [49]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [50]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013* [21] PKB per capita wyniosło w Polsce 41 985 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **125 955 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 20.).

[REDACTED]

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

W poniższej tabeli (Tabela 21.) przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej w postaci PKU Gel[®] z komparatorem w postaci PKU Cooler[®].

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 11.

13. Ograniczenia i założenia

W analizie ekonomicznej zidentyfikowano kilka ograniczeń wpływających na niepewność oszacowanych wyników. Zostały one przedstawione poniżej.

Ocena skuteczności PKU Gel[®] względem komparatorów była utrudniona z powodu problemów z odnalezieniem badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami oraz badań umożliwiających wykonanie porównań pośrednich. Do *Analizy klinicznej* [13] włączono jedynie 2 badania opisujące skuteczność środka spożywczego PKU Gel[®]:

- ⊕ badanie eksperymentalne *Gokmen-Ozel 2011*, porównujące standardowo przyjmowane substytuty białka, w tym PKU Gel[®] (który przyjmowało 71,4% chorych, co stanowi ograniczenie w interpretacji wyników, w związku z czym przyjęto założenie, że wyniki dla tego ramienia będą interpretowane jako wyniki dla PKU Gel[®]) z produktem PKU Cooler[®];
- ⊕ abstrakt konferencyjny dla badania eksperymentalnego, jednoramiennego *MacDonald 2001*, oceniającego PKU Gel[®] w czasie okresu obserwacji wynoszącego 8 tygodni.

W związku z tym, że do *Analizy klinicznej* [13] włączono badania opisujące skuteczność środka spożywczego PKU Gel[®] jedynie w porównaniu do PKU Cooler[®], jedynym komparatorem dla PKU Gel[®] rozpatrywanym w niniejszej analizie był PKU Cooler[®].

Wyniki badania *Gokmen-Ozel 2011* wskazują na brak znaczących różnic w skuteczności działania diety w postaci PKU Gel[®] oraz PKU Cooler[®], natomiast badanie *MacDonald 2001* opisuje zalety związane ze skutecznością działania i komfortem przyjmowania diety w postaci PKU Gel[®]. Należy jednak zauważyć, że badanie *Gokmen-Ozel 2011* zostało wykonane na niewielkiej, bo zaledwie 14-osobowej próbie chorych, w związku z czym wyniki tego badania z czysto statystycznego punktu widzenia charakteryzują się niezbyt wysoką wiarygodnością.

Pomimo wykazania braku znaczących różnic w skuteczności działania diety w postaci PKU Gel[®] oraz PKU Cooler[®] w badaniu *Gokmen-Ozel 2011*, biorąc pod uwagę niewielką próbę chorych w tym badaniu, postanowiono, że w niniejszym badaniu zostanie przeprowadzona analiza ekonomiczna **techniką kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Na

podstawie wyników ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych zajmujących się chorymi na PKU (odpowiedzi zamieszczono w załączniku do *Analizy klinicznej* [13]) oraz wyników ankiet przeprowadzonych wśród rodziców dzieci chorych na PKU (odpowiedzi zamieszczono w załączniku w *Analizie klinicznej* [13]) stwierdzono, że w omawianym problemie zdrowotnym zależna od zdrowia jakość życia jest jednym z istotnych wyników analizowanych technologii medycznych. W związku z tym, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [2], zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką kosztów-użyteczności**.

[REDACTED]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W fenyloketonurii czas stosowania diety nie jest sprecyzowany, jednak coraz więcej ekspertów zaleca, aby stosowana była przez całe życie. Przerwanie diety przez osobę dorosłą może spowodować zaburzenia neurologiczne [11]. W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**. Zgodnie z danymi GUS [10] oszacowano oczekiwaną pozostałą długość życia dziecka w wieku 6 miesięcy na poziomie ok. 77,35 lat (średnia dla oczekiwanej długości życia noworodka oraz dla oczekiwanej długości życia dziecka w wieku 12 miesięcy). W związku z tym, że „*niemowlęta, u których chorobę rozpoznano we wczesnym okresie życia i natychmiast rozpoczęto leczenie, uzyskując dobrą metaboliczną kontrolę choroby, pozostawały zdrowe i prawidłowo się rozwijały, a ich oczekiwana długość życia prawdopodobnie będzie taka sama, jak*

w populacji ogólnej” [9], przyjęto założenie, że okres 77,35 lat będzie stanowić horyzont czasowy niniejszej analizy.

W niniejszej analizie brano pod uwagę następujące bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie medyczne:

- ⊕ koszt diet eliminacyjnych.

Wymienione koszty stanowią **całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne**. Uznano również, że wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym związane są wyłącznie z charakterystyką choroby i należą do kategorii konsekwencji wspólnych dla ramienia PKU Gel[®] oraz PKU Cooler[®], dlatego nie uwzględniono ich w analizie.

W związku z tym, że minimalny zalecany wiek spożywania diety w postaci PKU Cooler[®] wynosi 3 lata, a za początek okresu analizy uznano 6. miesiąc życia chorego, od momentu ukończenia 6. miesiąca do 3. roku życia chory nie może przyjmować diety PKU Cooler[®] w ramieniu PKU Cooler[®]. W związku z tym przyjęto założenie, że w okresie od 6. do 12. miesiąca życia w ramieniu PKU Cooler[®] chory będzie przyjmować jedną z diet dopuszczonych do spożywania w tym przedziale wiekowym:

- ⊕ Phenyl-Free[®] 1, proszek do sporządzania roztworu, 454 g;
- ⊕ XP Analog[®] LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 400 g;
- ⊕ Milupa PKU[®] 1, proszek, 500 g;
- ⊕ Milupa PKU[®] 1 Mix, proszek, 450 g.

W okresie od ukończenia 1. do 2. roku życia w ramieniu PKU Cooler[®] będzie przyjmować jedną z diet:

- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku czekoladowym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku neutralnym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku owoców leśnych), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku pomarańczowym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku waniliowym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ Phenyl-Free[®] 1, proszek do sporządzania roztworu, 454 g;
- ⊕ Phenyl-Free[®] 2, proszek do sporządzania roztworu, 454 g;
- ⊕ Phenyl-Free[®] 2HP, proszek do sporządzania roztworu, 454 g;

- ⊕ XP Analog[®] LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 400 g;
- ⊕ Milupa PKU[®] 2 Mix, proszek, 400 g;
- ⊕ Milupa PKU[®] 2 Prima, proszek, 500 g.

W okresie od ukończenia 2. do 3. roku życia w ramieniu PKU Cooler[®] będzie przyjmować jedną z diet:

- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku czekoladowym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku neutralnym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku owoców leśnych), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku pomarańczowym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ PKU Anamix[®] junior (o smaku waniliowym), proszek, 1080 g (30 saszetek po 36 g);
- ⊕ Phenyl-Free[®] 2, proszek do sporządzania roztworu, 454 g;
- ⊕ Phenyl-Free[®] 2HP, proszek do sporządzania roztworu, 454 g;
- ⊕ XP Analog[®] LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 400 g;
- ⊕ Milupa PKU[®] 2 Mix, proszek, 400 g;
- ⊕ Milupa PKU[®] 2 Prima, proszek, 500 g.

Po ukończeniu 3. roku życia w ramieniu PKU Cooler[®] chory będzie dożywotnio przyjmować PKU Cooler[®]. W przypadku gdy w danym roku można było przyjmować więcej niż jedną dietę (np. przed 3. rokiem życia), obliczenia wykonywano przy uwzględnieniu średniej ceny opakowań tych diet oraz średniej zawartości białka w opakowaniach tych diet.

W ramieniu PKU Gel[®] chory będzie przyjmować PKU Gel[®] od ukończenia 6. miesiąca do 10. roku życia, natomiast po 10. roku życia zacznie przyjmować PKU Cooler[®] (w związku z tym koszty poza okresem przyjmowania PKU Gel[®] w obu ramionach należy uznać za nieróżniące).

Wszelkie obliczenia zostały wykonane przy założeniu średniego dobowego zapotrzebowania na białko z preparatu w analizowanym przedziale wiekowym wyznaczonego na podstawie dwóch publikacji: *Cabalska 2000* [5] i *Sendecka 2001* [46].

W modelu opisującym koszty w ramieniu PKU Gel[®] oraz PKU Cooler[®] w przyjętym horyzoncie czasowym założono, że chorzy kontynuują terapię z wykorzystaniem diet

eliminacyjnych do końca życia, a jedyną możliwością opuszczenia terapii jest śmierć pacjenta. Przyjęto także założenie, że w modelu rozpatrywany będzie roczny cykl terapii.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT [2]) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.1. W efekcie wykonania przeglądu nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W analizie ekonomicznej spełniającej wymogi formalne przeprowadzono ocenę opłacalności stosowania w Polsce diety eliminacyjnej PKU Gel[®] w fenylketonurii u dzieci w wieku 6 miesięcy – 10 lat, finansowanej w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywniowego oraz wyrobów medycznych*,

regulowanego *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*. Analiza dotyczyła 3 dostępnych wersji smakowych diety eliminacyjnej PKU Gel[®]: neutralnej, pomarańczowej i malinowej.

W analizie dokonano porównania diety eliminacyjnej PKU Gel[®] z komparatorem (PKU Cooler[®]), dla którego w *Analizie klinicznej* [13] odnaleziono badanie kliniczne porównujące skuteczność standardowo przyjmowanych substytutów białka, w tym PKU Gel[®], z produktem PKU Cooler[®].

W celu oceny opłacalności stosowania produktu PKU Gel[®] we wskazanej populacji chorych, zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

W wyniku przeprowadzonej analizy można wnioskować, że stosowanie diety eliminacyjnej PKU Gel[®] w fenylketonurii generuje korzystne efekty zdrowotne dla chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca PKU Gel[®] sprawi, że chorzy zyskają środek spożywczy łatwy w stosowaniu, dostępny w różnych smakach, w wygodnym opakowaniu, który będą mogli spożywać w formie żelu lub niskoobjętościowego płynu. Możliwość przyjmowania produktów wielosmakowych w przypadku dzieci jest szczególnie istotna, ponieważ dzieci chętniej je spożywają i nie zaprzestają kontynuowania koniecznej diety. Przyjmowanie diety w formie pojedynczej porcji, ze ściśle określoną dawką substytutu białka pomaga kontrolować chorym i opiekunom ilość przyjmowanego preparatu, co korzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń lekarskich, a w konsekwencji na stan ich zdrowia. Dzięki temu nie dochodzi do pomyłek w ilości przyjętego substytutu białka, jak również wyklucza to marnowanie reszty produktu, co ma miejsce w przypadku tradycyjnych opakowań diet eliminacyjnych w postaci puszek. Co więcej, PKU Gel[®] jest produktem niskoobjętościowym,

w związku z czym jego spożycie nie jest problematyczne dla chorego dziecka i jego opiekuna. Dzięki temu możliwe jest spożywanie przez chorego pełnej zalecanej przez lekarza dawki produktu, co często jest niemożliwe w przypadku stosowania produktów obecnie refundowanych. .

16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [44], w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na fenyloketonurię;
- ⊕ **interwencja:** PKU Gel®;
- ⊕ **komparatory:** PKU Cooler®;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.



■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz bazę *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

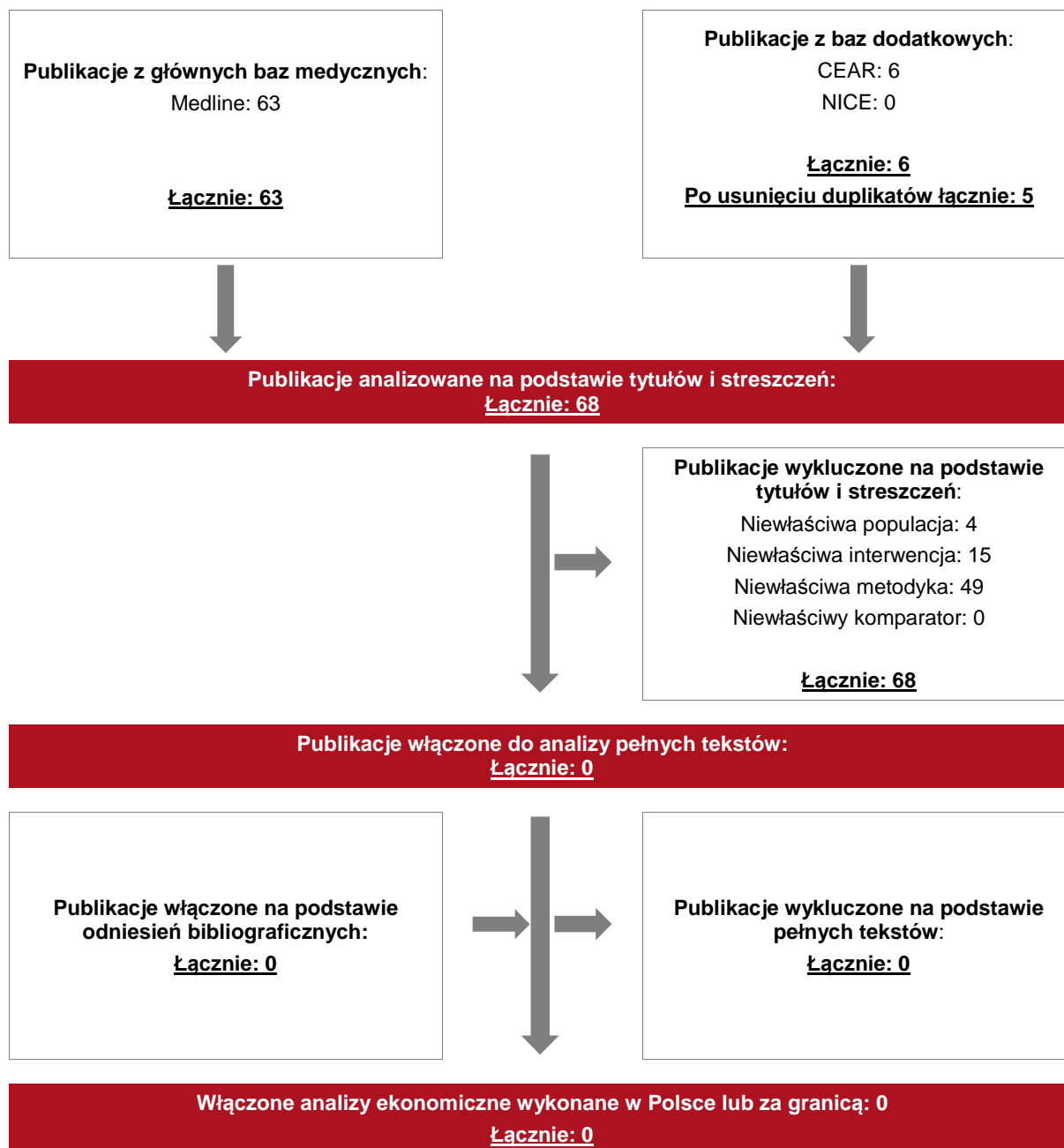
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji w stosunku do zdefiniowanych komparatorów.

16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ([REDACTED]). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ([REDACTED]) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach

włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.1.1. Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



16.1.4. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym. Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [44] w sytuacji gdy nie istnieją opublikowane analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku, należy wykonać przegląd w populacji szerszej niż wskazana we wniosku. Z uwagi na fakt, że zgodnie z *Opisem środka spożywczego PKU Gel®* [40] preparat ten jest stosowany wyłącznie w populacji wskazywanej we wniosku, populacja szersza nie istnieje, a zatem odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego przeglądu.

16.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [44], w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat chore na fenyloketonurię;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej* [13].

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;

- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

16.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.



■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej* [13].

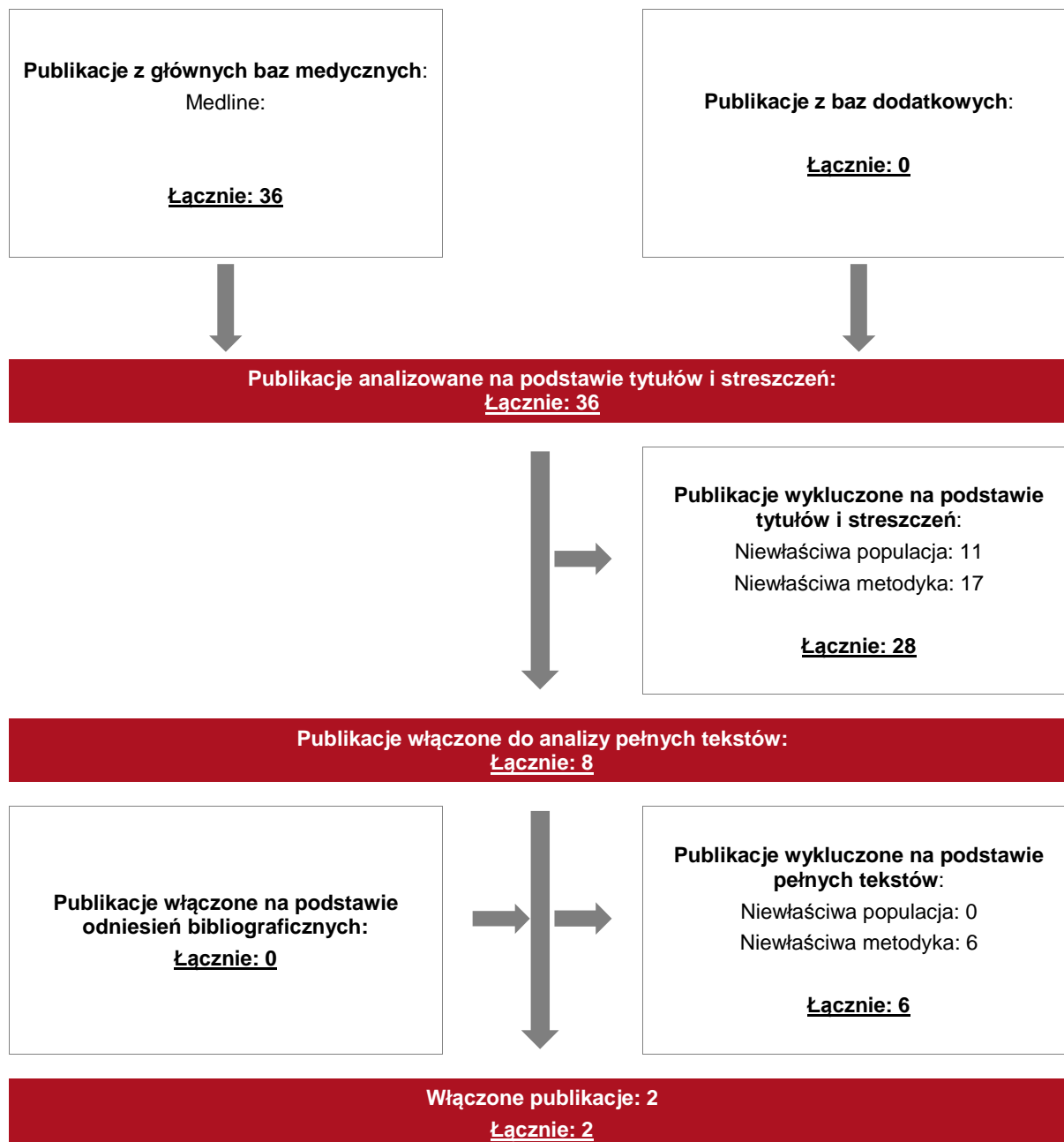
16.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były

z udziałem trzeciego analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu



16.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 36 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych.

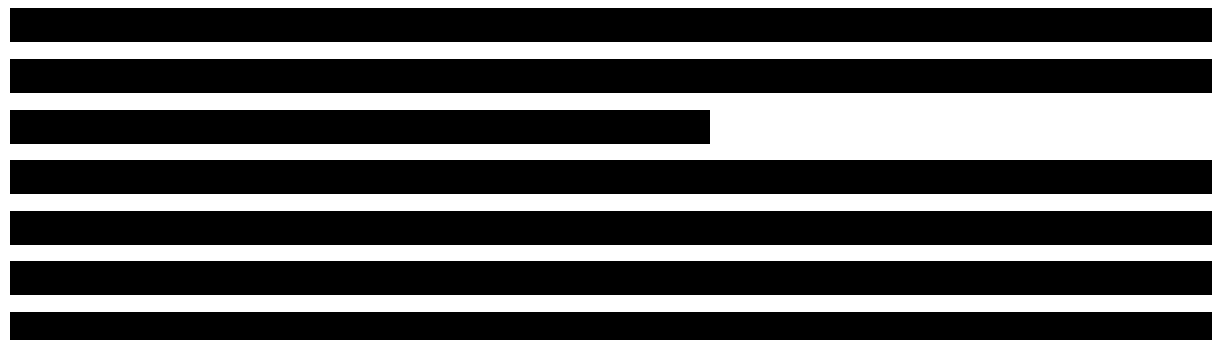
16.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [18].

EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera pytania o stan zdrowia w obrębie 5 kategorii: mobilności, samoopieki, aktywności dnia codziennego, bólu/dyskomfortu, niepokoju/depresji, na które można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, poważne problemy. Ogólny stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z tym w pierwszej kolejności do analizy włączano te badania, w których jakość życia chorych określana jest według kwestionariusza EQ-5D.

Jeżeli w danym problemie zdrowotnym nie jest możliwe określenie jakości życia chorych za pomocą kwestionariusza EQ-5D, zalecane jest mapowanie jakości życia ze skali, w której dostępne są wyniki QoL, na skalę EQ-5D. W związku z tym do analizy włączano również te badania, w których jakość życia była oceniana za pomocą innych kwestionariuszy, które umożliwiają mapowanie na skalę EQ-5D.



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

16.3. Uzasadnienie

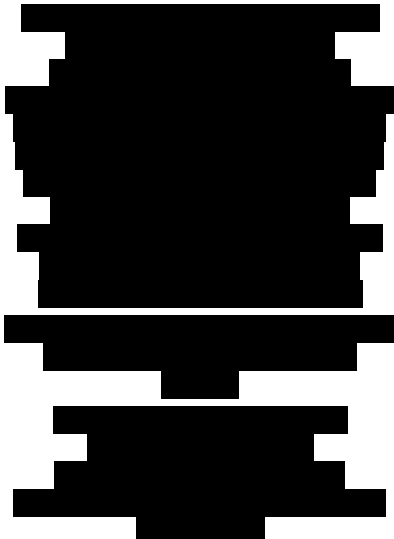

[Redacted content]

16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 28.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 10.
2.	Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	NIE, nie wykazano istnienia populacji szerszej niż we wniosku
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz	TAK, rozdział 10.1.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 12.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d (w ramach analizy podstawowej wykonywano analizę CUA)
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16.5. Dopasowanie linii trendu oraz parametrów funkcji parametrycznych

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

17. Spis tabel

Tabela 1. Jakość życia przyjęta w analizie	24
Tabela 2. Średnie dzienne zapotrzebowanie na białko dla osób chorych na PKU	26
Tabela 3. Przedziały wiekowe kwalifikujące do terapii oraz zawartość białka w opakowaniach diet eliminacyjnych stosowanych w PKU	28
Tabela 4. Liczba dobowych dawek białka w poszczególnych opakowaniach diet eliminacyjnych stosowanych w PKU w kolejnych przedziałach wiekowych	34
Tabela 5. Charakterystyka kosztowa refundowanych diet eliminacyjnych (poza PKU Gel [®])	40
Tabela 6. Charakterystyka kosztowa PKU Gel [®]	44
Tabela 7. Całkowity koszt różniący w ramieniu PKU Cooler [®]	48
Tabela 8. Całkowity koszt różniący w ramieniu PKU Gel [®]	49
Tabela 9. Charakterystyka rozkładu Gompertza wykorzystana w analizie podstawowej	51
Tabela 10. Przedziały wiekowe odpowiadające kolejnym latom terapii	51
Tabela 11. Średni roczny koszt terapii w kolejnych latach w ramieniu PKU Gel [®] oraz ramieniu PKU Cooler [®]	54
Tabela 12. Dane wejściowe uwzględnione w analizie ekonomicznej	55
Tabela 13. Wyniki analizy ekonomicznej	58
Tabela 14. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania technologii opcjonalnej z technologią wnioskowaną	60
Tabela 15. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości.	61



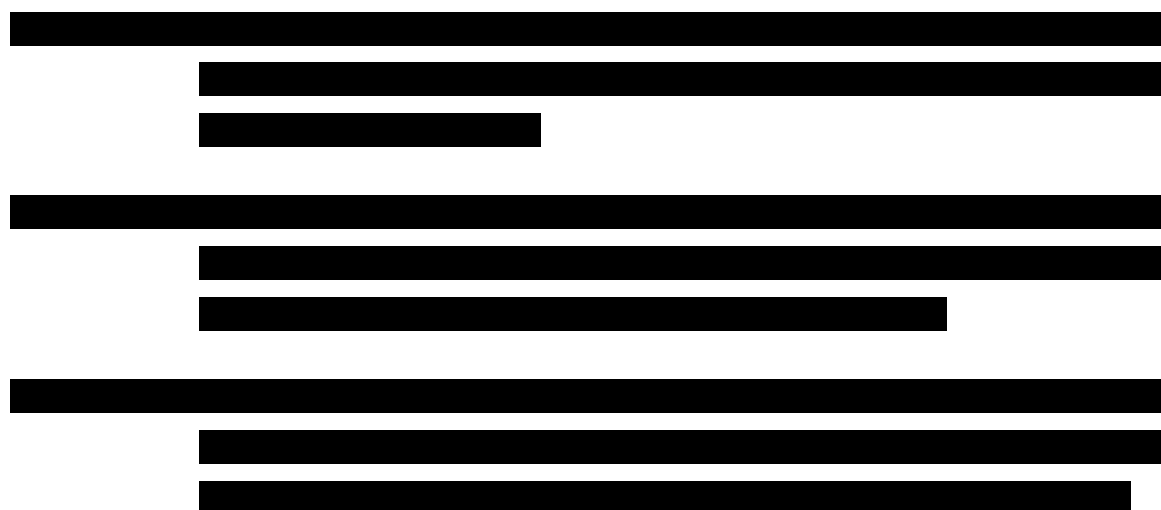


Tabela 20. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	71
Tabela 21. Wyniki analizy progowej dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości	73
Tabela 22. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	84
Tabela 23. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	85
Tabela 24. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	85
Tabela 25. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz do oceny jakości życia.....	89
Tabela 26. Współczynniki funkcji mapującej ze skali PedsQL na skalę EQ-5D.....	94
Tabela 27. Oszacowania jakości życia w publikacjach włączonych do analizy ekonomicznej.....	94
Tabela 28. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	95

Tabela 29. Jakość dopasowania linii trendu do danych empirycznych opisujących relację poziomu jakości życia w skali PGWBI względem poziomu phe.....	98
Tabela 30. Jakość dopasowania linii trendu do danych empirycznych opisujących relację poziomu jakości życia w skali EQ-5D względem poziomu jakości życia w skali PGWBI	98
Tabela 31. Jakość dopasowania rozkładów parametrycznych dla prawdopodobieństwa śmierci w ramieniu PKU Gel [®] oraz PKU Cooler [®]	98

18. Spis rysunków

- Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą87
- Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu91
-

19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenyloketonurii, Warszawa 2012
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
3. Bik-Multanowski M., Didycz B., Mozrzyk R. i in., *Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet*, J Inher Metab Dis. 2008 Dec;31 Suppl 2:s.415-8
4. Bosch A.M., Burlina A., Cunningham A. i in., *Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries*, Orphanet J Rare Dis. 2015 Jun 18;10:80
5. Cabalska B, *Characteristics of proteins in dietary treatment of phenylketonuria*, *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2000, 2(2), s. 125-128 (data dostępu: 04.04.2016 r.)
6. Chassany O., Dimenas E., Dubois D. i Wu A: *PGWBI User Manual*, Lyon, France, MAPI Research Institute; 2004
7. Dane dostarczone przez Zamawiającego
8. Demirdas S., Maurice-Stam H., Boelen C.C. i in., *Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH4); a prospective multi-center cohort study*, Mol Genet Metab. 2013;110 Suppl:S49-56
9. *Fenyloketonuria – badania przesiewowe oraz leczenie. Aktualne (2000) stanowisko ekspertów National Institutes of Health*, <http://www.mp.pl/artykuly/11509> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
10. Główny Urząd Statystyczny, *Trwanie życia w 2014 r.*
11. Instytut Matki i Dziecka, <http://przesiew.imid.med.pl/fenyloketonuria.html> (data dostępu: 05.04.2016 r.)

12. Kaufman S. *A model of human phenylalanine metabolism in normal subjects and in phenylketonuric patients*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1999; 96(6):3160-3164
13. ██████████, *Preparat PKU Gel[®] (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywnościowego) w fenyloketonurii – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna*
14. Khan K.A., Petrou S., Rivero-Arias O. i in., *Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL[™] generic core scales*, Pharmacoeconomics. 2014 Jul;32(7):693-706
15. Khemir S., El Asmi M., Sanhaji H. i in., *Phenylketonuria is still a major cause of mental retardation in Tunisia despite the possibility of treatment*, Clin Neurol Neurosurg. 2011 Nov;113(9):727-30
16. Matza L.S., Boye K.S. i Yurgin N., *Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes*, Health and Quality of Life Outcomes. 2007;5:47
17. Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej, *Minimalne wynagrodzenie za pracę za 2016 rok*, <https://www.mpips.gov.pl/aktualnosci-wszystkie/prawo-pracy/art,7583,placa-minimalna-w-2016-r-wyniesie-1850-zl.html> (data dostępu: 06.04.2016 r.)
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
19. NFZ, *Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2014 – styczeń 2016)*, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 29.04.2016 r.)
20. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywnościowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2016.48)*, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (data dostępu: 28.04.2016 r.)
21. *Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013*; <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2011-2013-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html> (data dostępu: 05.04.2016 r.)

-
22. Opis środka spożywczego Easiphen[®]: <http://pkuconnect.pl/easiphen/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
 23. Opis środka spożywczego Lophlex[®]: <http://pkuconnect.pl/lophlex-proszek/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
 24. Opis środka spożywczego Milupa PKU[®] 1: <http://pkuconnect.pl/milupa-pku-1/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
 25. Opis środka spożywczego Milupa PKU[®] 1 Mix: <http://pkuconnect.pl/milupa-pku-1-mix-2/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
 26. Opis środka spożywczego Milupa PKU[®] 2 Mix: <http://pkuconnect.pl/milupa-pku-2-mix/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
 27. Opis środka spożywczego Milupa PKU[®] 2 Prima: <http://pkuconnect.pl/milupa-pku-2-prima/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
 28. Opis środka spożywczego Milupa PKU[®] 2 Secunda: <http://pkuconnect.pl/milupa-pku-2-secunda/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
 29. Opis środka spożywczego Milupa PKU[®] 2 Shake: <http://pkuconnect.pl/milupa-pku-2-shake/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
 30. Opis środka spożywczego Milupa PKU[®] 3 Advanta: <http://pkuconnect.pl/milupa-pku-3-advanta/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
 31. Opis środka spożywczego Milupa PKU[®] 3 Tabletki: <http://pkuconnect.pl/milupa-pku-3-tabletki/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
 32. Opis środka spożywczego Milupa PKU[®] 3 Tempora: <http://pkuconnect.pl/milupa-pku-3-tempora/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
 33. Opis środka spożywczego Minaphlex[®]: <http://pkuconnect.pl/minaphlex/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
 34. Opis środka spożywczego Phenyl-Free[®] 1: <https://www.meadjohnson.com/pediatrics/us-en/product-information/products/metabolics/phenyl-free-1#nutrients-sup-sup> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
 35. Opis środka spożywczego Phenyl-Free[®] 2: <https://www.meadjohnson.com/pediatrics/us-en/product-information/products/metabolics/phenyl-free-2#nutrients-sup-sup> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
-

-
36. Opis środka spożywczego Phenyl-Free[®] 2 HP:
<https://www.meadjohnson.com/pediatrics/us-en/product-information/products/metabolics/phenyl-free-2hp#nutrients-sup-sup> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
37. Opis środka spożywczego PKU Anamix junior[®]:
http://nutriciamedyczna.pl/products,7,79,pku_anamix.html (data dostępu: 05.04.2016 r.)
38. Opis środka spożywczego PKU Cooler[®]: http://www.vitaflousa.com/wp-content/uploads/2013/11/PKU-Cooler-System-A5-12200-USA_Feb.-2013.pdf (data dostępu: 05.04.2016 r.)
39. Opis środka spożywczego PKU Express[®]: http://www.vitaflousa.com/wp-content/uploads/2013/11/PKU-express_data.pdf (data dostępu: 05.04.2016 r.)
40. Opis środka spożywczego PKU Gel[®]: https://www.nestlehealthscience.com/asset-library/Documents/Vitaflor/Metabolic/L0060_DC2_UK_0615%20PKU%20GEL%20WEB.pdf (data dostępu: 05.04.2016 r.)
41. Opis środka spożywczego PKU Lophlex LQ[®]: <http://pkuconnect.pl/pku-lophlex-lq-nowosc/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
42. Opis środka spożywczego XP Analog[®] LCP: <http://pkuconnect.pl/xp-analog-lcp-2/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
43. Opis środka spożywczego XP Maxamum[®]: <http://pkuconnect.pl/xp-maxamum/> (data dostępu: 05.04.2016 r.)
44. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (data dostępu: 04.04.2016 r.)
45. Scaling and Scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory PedsQL, <http://www.pedsq.org/PedsQL-Scoring.pdf> (data dostępu: 07.04.2016 r.)
46. Sendeczka E., Cabalska B., *Standardy postępowania i leczenia fenyloketonurii*, Medycyna Wieku Rozwojowego V,1, 2001
-

47. Światowa Organizacja Zdrowia, *Normy rozwojowe dla dziecka*, http://www.who.int/childgrowth/standards/sft_wfa_boys_p_0_5.pdf?ua=1, http://www.who.int/childgrowth/standards/sft_wfa_girls_p_0_5.pdf?ua=1 (data dostępu: 08.04.2016 r.)
 48. Thimm E., Schmidt L.E., Heldt K. i Spiekerkoetter U., *Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents*, J Inherit Metab Dis. 2013 Sep;36(5):767-72
 49. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 50. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 51. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
-