



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia
żywnościowego PKU Gel o smaku neutralnym,
malinowym oraz pomarańczowym
we wskazaniu:
dieta eliminacyjna w fenyloketonurii**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.14.2016

Data ukończenia: 02.09.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Nestle Polska S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Nestle Polska S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Nestle Polska S.A.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACMG	Amerykańskie Kolegium ds. Genetyki i Genomiki (ang. <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>)
ADRReports	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i>)
AE	analiza ekonomiczna wnioskodawcy
AFDPHE	Francuskie Stowarzyszenie Badań Przesiewowych i Zapobiegania Niepełnosprawności u Noworodków (fr. <i>Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna wnioskodawcy
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet wnioskodawcy
bd	brak danych
BH4	tetrahydrobiopteryna, sapropteryna (ang. <i>tetrahydrobiopterin</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
DOPA	lewodopa (łac. <i>Levodopum</i>)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	kwestionariusz pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HPA	hiperfenyloalaninemia (ang. <i>hyperphenylalaninemia</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IMiD	Instytut Matki i Dziecka
IQ	iloraz inteligencji (ang. <i>intelligence quotient</i>)
IS	wynik istotny statystycznie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LNAA	duże aminokwasy obojętne (ang. <i>large neutral amino acids</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów w grupie/badaniu
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NSPKU	Brytyjskie Towarzystwo na Rzecz Fenylketonurii (ang. <i>National Society for Phenylketonuria</i>)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PAH	hydroksylaza fenyloalaninowa (ang. <i>phenylalanine hydroxylase</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PGWBI	Psychologiczny Wskaźnik Dobrego Samopoczucia (ang. <i>The Psychological General Well-Being Index</i>)
Phe	fenyloalanina (ang. <i>phenylalanine</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PKU	fenyloketonuria (ang. <i>phenylketonuria</i>)
PO	poziom odpłatności
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
r.ż.	rok życia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risc difference</i>)
RMSE	pierwiastek błędu średniokwadratowego
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
śsspż	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska (ang. <i>European Union</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	29
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	29

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	29
4.3.	Komentarz Agencji	30
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	32
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	32
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	32
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	32
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	34
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	34
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	34
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	37
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	37
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	39
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	39
5.4.	Komentarz Agencji	40
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	41
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	41
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	44
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	45
6.4.	Komentarz Agencji	46
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	47
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	48
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	49
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	50
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	51
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	51
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	51
12.	Kluczowe informacje i wnioski	52
13.	Źródła.....	55
14.	Załączniki.....	57

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.07.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami IK 643384

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Wnioskowana technologia:

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego:
 - PKU Gel o smaku neutralnym, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g każda, kod EAN: 5060014051448;
 - PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g każda, kod EAN: 5060014051455;
 - PKU Gel o smaku pomarańczowym, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g każda, kod EAN: 5060014051462.
- Wnioskowane wskazanie:
 - PKU Gel o smaku neutralnym: Dieta eliminacyjna w fenylketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 6 miesiąca życia do 10 roku życia;
 - PKU Gel o smaku malinowym i PKU Gel o smaku pomarańczowym: Dieta eliminacyjna w fenylketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 1 roku życia do 10 roku życia.

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

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

- PKU Gel o smaku neutralnym, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g każda, kod EAN: 5060014051448 – [redacted];
- PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g każda, kod EAN: 5060014051455 – [redacted];
- PKU Gel o smaku pomarańczowym, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g każda, kod EAN: 5060014051462 – [redacted].

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Wnioskodawca

Nestle Polska S.A.

ul. Domaniewska 32, 02-672 Warszawa

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	PKU Gel o smaku neutralnym, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g każda, kod EAN: 5060014051448 PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g każda, kod EAN: 5060014051455 PKU Gel o smaku pomarańczowym, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g każda, kod EAN: 5060014051462
Kod ATC	V06DB
Skład	<p><u>PKU Gel o smaku neutralnym:</u> sacharoza, skrobia, L-asparaginian L-lizyny, skrobia modyfikowana, L-leucyna, L-tyrozyna, glicyna, L-asparaginian L-argininy, L-walina, L-glutamina, L-prolina, L-treonina, L-izoleucyna, trójfosforan wapnia, L-seryna, glicerofosforan wapnia, L-alanina, L-histydyna, cytrynian sodu, wodorofosforan magnezu, cytrynian potasu, L-cystyna, chlorek potasu, L-tryptofan, L-metionina, diwinian choliny, L-arginina, maltodekstryna, chlorek sodu, kwas L-askorbinowy, tauryna, L-winian L-karnityny, n kotynamid, siarczan żelazawy, glukonian cynku, octan DL-alfa-tokoferylu, D-pantotenian wapnia, glukonian manganu, ryboflawina, chlorowodorek pirydoksyny, chlorowodorek tiaminy, glukonian miedzi, octan retinylu, kwas foliowy (kwas pteroilomonoglutaminowy), jodek potasu, chlorek chromu (III), molibdenian (VI) sodu, witamina K (filochinon), selenin sodu, D-biotyna, witamina D3 (cholekalcyferol), witamina B12 (cyjanokobalamina);</p> <p><u>PKU Gel o smaku malinowym:</u> sacharoza, skrobia, L-asparaginian L-lizyny, skrobia modyfikowana, L-leucyna, L-tyrozyna, glicyna, L-asparaginian L-argininy, L-walina, L-glutamina, L-prolina, L-treonina, L-izoleucyna, trójfosforan wapnia, L-seryna, glicerofosforan wapnia, L-alanina, L-histydyna, cytrynian sodu, wodorofosforan magnezu, cytrynian potasu, L-cystyna, chlorek potasu, regulator kwasowości (E296), L-tryptofan, L-metionina, diwinian choliny, L-arginina, aromat, barwnik (E162), maltodekstryna, chlorek sodu, kwas L-askorbinowy, tauryna, substancja słodząca (acesulfam K), L-winian L-karnityny, n kotynamid, siarczan żelazawy, glukonian cynku, octan DL-alfa-tokoferylu, D-pantotenian wapnia, glukonian manganu, ryboflawina, chlorowodorek pirydoksyny, chlorowodorek tiaminy, glukonian miedzi, octan retinylu, kwas foliowy (kwas pteroilomonoglutaminowy), jodek potasu, chlorek chromu (III), molibdenian (VI) sodu, witamina K (filochinon), selenin sodu, D-biotyna, witamina D3 (cholekalcyferol), witamina B12 (cyjanokobalamina);</p> <p><u>PKU Gel o smaku pomarańczowym:</u> sacharoza, skrobia, L-asparaginian L-lizyny, skrobia modyfikowana, L-leucyna, L-tyrozyna, glicyna, L-asparaginian L-argininy, L-walina, L-glutamina, L-prolina, L-treonina, L-izoleucyna, regulator kwasowości (E330), trójfosforan wapnia, L-seryna, glicerofosforan wapnia, L-alanina, L-histydyna, cytrynian sodu, wodorofosforan magnezu, aromat, cytrynian potasu, L-cystyna, chlorek potasu, L-tryptofan, L-metionina, diwinian choliny, L-arginina, maltodekstryna, emulgator (lecytyna sojowa), chlorek sodu, kwas L-askorbinowy, substancja słodząca (acesulfam K), tauryna, L-winian L-karnityny, barwniki (E160a, E162), niktynamid, siarczan żelazawy, glukonian cynku, octan DL-alfa-tokoferylu, D-pantotenian wapnia, glukonian manganu, ryboflawina, chlorowodorek pirydoksyny, chlorowodorek tiaminy, glukonian miedzi, octan retinylu, kwas foliowy (kwas pteroilomonoglutaminowy), jodek potasu, chlorek chromu (III), molibdenian (VI) sodu, witamina K (filochinon), selenin sodu, D-biotyna, witamina D3 (cholekalcyferol), witamina B12 (cyjanokobalamina).</p>
Wnioskowane wskazanie	<p><u>PKU Gel o smaku neutralnym:</u> Dieta eliminacyjna w fenylketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 6 miesiąca życia do 10 roku życia;</p> <p><u>PKU Gel o smaku malinowym i PKU Gel o smaku pomarańczowym:</u> Dieta eliminacyjna w fenylketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 1 roku życia do 10 roku życia.</p>
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu zależy od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta i powinna być określona przez lekarza lub dietetyka.
Droga podania	Doustna

Źródło: Wniosek refundacyjny, Etykieta produktu PKU Gel

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	29.02.2016, Główny Inspektorat Sanitarny
Wskazania do stosowania wg etykiety śsspż	Przeznaczony do postępowania dietetycznego w potwierdzonej fenyloketonurii (PKU), zawierający zbilansowaną mieszaninę egzogennych i endogennych aminokwasów bez fenyloalaniny, węglowodany, cukry, witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe niezbędne w diecie chorych na fenyloketonurię.
Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	nie dotyczy

Źródło: Dokumenty refundacyjne

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	A 2. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w apteczna receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Ryczałt.
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka*	

*patrz komentarz analityków Agencji w rozdziale 3.1.2.3. niniejszego dokumentu.

Źródło: Dokumenty refundacyjne

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	PKU Gel o smaku neutralnym: Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 6 m-ca ż. do 10 r.ż. PKU Gel o smaku malinowym i PKU Gel o smaku pomarańczowym: Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 1 r.ż. do 10 r.ż.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

Źródło: Dokumenty refundacyjne

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wnioskowanego wskazania, tj.

- „Dieta eliminacyjna w fenylketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 6 miesiąca życia do 10 roku życia” dla produktu PKU Gel o smaku neutralnym oraz
- „Dieta eliminacyjna w fenylketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 1 do 10 roku życia” dla produktów PKU Gel o smaku malinowym i pomarańczowym;

jest zgodna z przedstawionymi przez wnioskodawcę analizami oraz treścią etykiety produktu PKU Gel.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dostępny w aptece na receptę jest zasadna, gdyż w tej samej kategorii znajdują się inne diety eliminacyjne stosowane w fenylketonurii.

Wnioskowane utworzenie nowej grupy limitowej jest zasadne, gdyż aktualnie każdy ze śsspż refundowany jest w ramach odrębnej grupy limitowej (zgodnie z opinią wydaną przez Radę Konsultacyjną dnia 30 stycznia 2012 roku).

Wnioskodawca zakłada ryczałtowy poziom odpłatności, co jest zgodne z art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej, w którym wskazano, że do odpłatności ryczałtowej kwalifikuje się śsspż wymagający stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałaby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę.

W opinii analityków Agencji zapisy zaproponowanego RSS nie są jasne.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zwiększenie stężenia fenylalaniny (Phe) we krwi powyżej 120 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) jest określane jako hiperfenylalaninemia, najczęstszą jej postacią jest fenylketonuria klasyczna (około 97% przypadków hiperfenylalaninemii).

Fenylketonuria (PKU, ang. *phenylketonuria*) jest wrodzoną chorobą metaboliczną (ICD-10: E70.0 – Klasyczna fenylketonuria, wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych). Jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Spowodowana jest brakiem lub znacznym obniżeniem aktywności hydroksylazy fenylalaninowej, enzymu warunkującego przemianę aminokwasu egzogenego fenylalaniny (Phe, ang. *phenylalanine*) w tyrozynę. Konsekwencją tego zaburzenia jest nadmierne gromadzenie się Phe i fenylketonów (hiperfenylalaninemia, HPA) we krwi, płynach ustrojowych i innych tkankach prowadzące do nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, manifestującego się upośledzeniem umysłowym i różnorodnymi zaburzeniami neurologicznymi.

Źródło: Jarołowicz 2007, Yi 2015

Klasyfikacja

Hiperfenylalaninemia dzieli się na:

- fenylketonurię klasyczną o ostrym przebiegu (aktywność PAH < 1% wartości prawidłowej, stężenie Phe we krwi przed leczeniem > 1200 $\mu\text{mol/l}$);
- fenylketonurię o łagodnym przebiegu (aktywność PAH 1-3% wartości prawidłowej, stężenie Phe we krwi przed leczeniem 600-1200 $\mu\text{mol/l}$);
- łagodne hiperfenylalaninemie (aktywność PAH 3-6% wartości prawidłowej, stężenie Phe we krwi przed leczeniem < 600 $\mu\text{mol/l}$);
- nietypowe postaci fenylketonurii (złośliwa hiperfenylalaninemia) – około 2% przypadków fenylketonurii, powodowane są defektami innych enzymów niż hydroksylaza fenylalaninowa.

Prawidłowe stężenie fenylalaniny w osoczu wynosi 0,6-1,2 mg/dl, natomiast w klasycznej postaci fenylketonurii przekracza 20 mg/dl.

Źródło: Jarołowicz 2007, Szablewski 2007, Blau 2015

Epidemiologia

Fenyloketonuria należy do chorób rzadkich. W Polsce PKU występuje ze średnią częstością ok. 1:7500 żywych urodzeń, co oznacza, że rocznie rodzi się około 60 dzieci chorych na PKU, a co 46 osoba dorosła jest nosicielem zmutowanego genu. W południowo-wschodniej części kraju częstość ta jest nieco wyższa i wynosi ok. 1:6500 podczas gdy w Wielkopolsce kształtuje się na poziomie 1:10000.

Źródło: AOTM-OT.4350.6/JM/2013, Szablewski 2007, Bik-Multanowski 2009

Obraz kliniczny

Płód rozwija się prawidłowo (deficyt enzymatyczny wyrównywany jest dostateczną aktywnością enzymatyczną matki), a w pierwszych tygodniach życia stan noworodka nie odbiega od stanu noworodków zdrowych. Objawy pojawiają się stopniowo, w pierwszych tygodniach i miesiącach życia (zwykle około 3 miesiąca życia). Zahamowaniu ulega rozwój psychoruchowy, szacuje się, że nieleczzone niemowlęta z PKU tracą średnio 1 lub 2 punkty IQ na tydzień w ciągu pierwszego roku życia. Charakterystycznym objawem PKU jest „mysi” zapach dziecka spowodowany kwasem ortohydroksyfenylooctowym oraz jasna karnacja skóry, jasne włosy i oczy. Mogą występować wymioty, wysypki skórne, nadpobudliwość, drgawki, hipotonia mięśniowa, małogłowie.

Źródło: Szablewski 2007, Jarochoicz 2007

Leczenie

Podstawą leczenia chorych na fenyloketonurię klasyczną jest dieta niskofenyloalaninowa, wprowadzona najwcześniej, jak to możliwe, optymalnie w 7-10 dobie życia. Dieta eliminacyjna powinna być stosowana przez okres całego życia, a przynajmniej u niemowląt, dzieci i u kobiet w okresie rozrodczym. W przypadku łagodnej hiperfenyloalaninemii leczenie często nie jest konieczne. Nietypowe postaci PKU wymagają leczenia żywieniowego oraz podawania środków farmakologicznych.

Leczenie żywieniowe powinno być dostosowane indywidualnie. U dzieci do 12 r.ż. optymalne stężenia Phe we krwi powinny wynosić 2-6 mg/dl (120-360 μ mol/l). Nadmierne obniżenie podaży Phe może spowodować jej niedobory prowadzące do zahamowania wzrostu, senności, niedokrwistości, biegunek, a nawet zgonu. Z diety należy ograniczyć produkty wysokobiałkowe i wprowadzić preparaty białkozastępcze bez- lub niskofenyloalaninowe, często wymagana jest też suplementacja witamin i składników mineralnych. Niemowlęta mogą być karmione piersią, jednak ich dietę należy uzupełniać preparatami białkozastępczymi przeznaczonymi dla dzieci z PKU.

Źródło: Senddecka 2001, Szablewski 2007, Jarosz 2012, Yi 2015

Rokowanie

Rokowanie w fenyloketonurii uzależnione jest od jak najszybszego rozpoznania choroby i wprowadzenia od pierwszych dni życia diety eliminacyjnej – ubogofenyloalaninowej. Utrzymanie zalecanych wartości stężenia Phe we krwi umożliwia osiągnięcie oczekiwanej długości życia porównywalnej do osób zdrowych. Nieleczona PKU prowadzi do stałej niepełnosprawności intelektualnej, u osób nieleczonych iloraz inteligencji zwykle nie przekracza 20-40 IQ.

U wszystkich noworodków w Polsce obligatoryjnie wykonywane są badania przesiewowe w kierunku PKU umożliwiające rozpoznanie choroby w okresie bezobjawowym i wczesne ograniczenie fenyloalaniny w diecie, co zapobiega postępującemu uszkodzeniu mózgu.

Źródło: Jarochoicz 2007

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono dane przekazane dnia 23.08.2016 r. przez NFZ, dotyczące liczby pacjentów, którym zrefundowano środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii, w podziale na wiek:

Tabela 5. Liczba pacjentów na podstawie danych NFZ

Wiek [lata]	2014	2015	2016*
0	149	64	30
1	105	78	60
2	61	86	71
3	64	60	53
4	68	59	45
5	65	64	49
6	57	64	38
7	58	55	47
8	47	57	33
9	47	46	35
10	50	48	28
Suma końcowa	771	681	489

*brak informacji, jakiego okresu dotyczą dane za 2016 rok (data pisma przekazującego dane to 23.08.2016 r.)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia fenylketonurii (PKU):

- Instytut Matki i Dziecka (IMiD) <http://www.imid.med.pl/pl/>
- *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) – Amerykańskie Kolegium ds. Genetyki i Genomiki <https://www.acmg.net/>
- *National Society for Phenylketonuria* (NSPKU) – Brytyjskie Towarzystwo na Rzecz Fenylketonurii <http://www.nspku.org/>
- *Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant* (AFDPHE) – Francuskie Stowarzyszenie Badań Przesiewowych i Zapobiegania Niepełnosprawności u Noworodków <http://www.afdphe.org/>
- *National Institutes of Health* (NIH) – Narodowe Instytuty Zdrowia <https://www.nih.gov/>
- *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) <https://www.nhmrc.gov.au/>
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE) <http://kce.fgov.be/>
- *National Guideline Clearinghouse* (NGC) <http://www.guideline.gov/>
- *New Zealand Guidelines Group* <http://www.health.govt.nz/>
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- *Trip DataBase* www.tripdatabase.com
- *Agency for Health Research and Quality* (AHRQ) <http://www.ahrq.gov/>
- *Guidelines International Network* (GIN) <http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.08.2016 roku. Odnaleziono 5 wytycznych: polskie (Sendecką) z 2001 roku, amerykańskie *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* z 2014 roku i *National Institutes of Health (NIH)* z 2001 roku, brytyjskie *National Society for Phenylketonuria (NSPKU)* z 2014 roku oraz francuskie *Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE)* z 2005 roku.

Wszystkie wytyczne wskazują, iż podstawą postępowania w fenyloketonurii (PKU) jest dieta ubogofenyloalaninowa, wprowadzana tak szybko, jak jest to możliwe, optymalnie w pierwszym tygodniu życia (*ACMG 2014, NIH 2001* i *Sendecką 2001*) lub do drugiego tygodnia życia (*NSPKU 2014*), natomiast wytyczne *AFDPHE 2005* nie wskazują rekomendowanej doby życia na wprowadzenie diety eliminacyjnej. W 3 wytycznych (*ACMG 2014, NIH 2001, Sendecką 2001*) zalecane jest stosowanie preparatów białkozastępczych bez- lub niskofenyloalaninowych, dodatkowo w wytycznych *ACMG 2014* żywność bez- lub ubogofenyloalaninowa pod względem medycznym uznana jest za niezbędną dla pacjentów z PKU. Wytyczne zalecają utrzymanie diety przez okres całego życia (*NIH 2001, Sendecką 2001*), natomiast dieta eliminacyjna nie powinna być przerywana przed ukończeniem 8 r.ż. (*NIH 2001*) lub 10 r.ż. (*AFDPHE 2005*).

Jedne wytyczne *ACMG 2014* odnoszą się do konsystencji żywności, wskazując że leczenie dietetyczne pacjentów z PKU powinno być indywidualnie dobrane i uwzględniać preferencje pacjenta, takie jak smak i konsystencję.

Wszystkie wytyczne wskazują na konieczność regularnego monitorowania stężenia fenyloalaniny (Phe) we krwi. We wszystkich wytycznych wskazane są dopuszczalne wartości stężenia Phe we krwi u dzieci w wieku do 10 lat, w większości wytycznych zalecana wartość mieści się w przedziale 120-360 $\mu\text{mol/l}$:

- *ACMG 2014*: 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (dot. chorych na PKU w każdym wieku);
- *Sendecką 2001*: 120-360 $\mu\text{mol/l}$;
- *NSPKU 2014*: 120-360 $\mu\text{mol/l}$ dla dzieci w wieku 0-5 lat oraz 120-480 $\mu\text{mol/l}$;
- *NIH 2001*: 120-365 $\mu\text{mol/l}$;
- *AFDPHE 2005*: 120-300 $\mu\text{mol/l}$.

Dodatkowo, w wytycznych *ACMG 2014* oraz *Sendecką 2001* wskazane są zalecane ilości podaży Phe i białka z dietą w zależności od wieku dziecka.

W 2 wytycznych (*AFDPHE 2005* i *Sendecką 2001*) wymienione zostały nazwy dostępnych (na czas wydania danych wytycznych) preparatów białko zastępczych, w żadnych nie został wymieniony oceniany śsspz PKU Gel.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w fenyloketonurii (PKU) u dzieci

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NSPKU 2014 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w fenyloketonurii</p> <p>Dopuszczalne stężenie Phe we krwi u dzieci w wieku 0-5 lat wynoszą 120-360 $\mu\text{mol/l}$ oraz dla dzieci w wieku 5-10 lat wynoszą 120-480 $\mu\text{mol/l}$.</p> <p>Wczesne rozpoznanie PKU umożliwia wczesne wdrożenie leczenia dietetycznego i prewencję uszkodzenia mózgu. Leczenie dietetyczne należy rozpocząć niezwłocznie po potwierdzeniu diagnozy, standardowo do ukończenia 17 dnia życia, a najlepiej do 14 dnia życia. Zaleca się monitorowanie stężenia poziomu Phe we krwi z następującą częstotliwością: noworodki i dzieci w wieku przedszkolnym – 1/tydz., dzieci w wieku szkolnym – 1/tydz. lub 2/mies.</p>
ACMG 2014 (USA)	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące diagnostyki i postępowania w niedoborze hydroksylazy fenyloalaninowej</p> <p>Dopuszczalne stężenie Phe we krwi u wszystkich chorych na PKU przez całe życie powinno wynosić 120-360 $\mu\text{mol/l}$.</p> <p>Niemowlęta, u których stężenie Phe we krwi > 360 $\mu\text{mol/l}$ wymagają leczenia dietetycznego. Zgodnie z wytycznymi leczenie powinno być wdrożone tak szybko, jak jest to możliwe, optymalnie w pierwszym tygodniu życia i w przeciągu pierwszych 2 tygodni życia powinno zapewnić normalizację poziomu Phe we krwi. U nowozdiagnozowanych noworodków monitorowanie stężenia Phe we krwi należy przeprowadzać często, aż do ustabilizowania, następnie do ukończenia 1 r.ż, co tydzień (częściej w okresie intensywnego wzrostu, rozszerzania diety), a u dzieci w wieku 1-12 lat 1-2 razy w miesiącu. Zaleca się także monitorowanie poziomu tyrozyny i stanu odżywienia.</p> <p>Dopuszcza się karmienie piersią w połączeniu z podawaniem mieszanek do karmienia niemowląt.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Żywność bez- lub ubogofenyloalaninowa jest pod względem medycznym niezbędna dla pacjentów z PKU i powinna być zaliczana do produktów leczniczych. Leczenie dietetyczne powinno być indywidualnie dobrane, tak, aby spełniać ustalone wymagania żywieniowe oraz indywidualne preferencje – smak, konsystencja.</p> <p>Wytyczne wskazują rekomendowaną podaż Phe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ od 0 do < 3 mies. życia: 130-430 mg Phe/d; ▪ od 3 do < 6 mies. życia: 135-400 mg Phe/d; ▪ od 6 do < 9 mies. życia: 145-370 mg Phe/d; ▪ od 9 do < 12 mies. życia: 135-330 mg Phe/d; ▪ od 1 do < 4 r.ż.: 200-320 mg Phe/d; ▪ ≥ 4 r.ż.: 200-1100 mg Phe/d. <p>W wytycznych wskazane są leki, które można stosować u chorych na PKU w celu obniżenia poziomu Phe we krwi: sapropteryna, duże aminokwasy obojętne (LNAA).</p>
NIH 2001 (USA)	<p><u>Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w fenylketonurii</u></p> <p>Nie istnieje konsensus odnośnie optymalnego stężenia Phe we krwi. Najczęściej dopuszczane u dzieci do 12 r.ż. jest stężeniem Phe we krwi wynoszące: 2-6 mg/dL (120-365 µmol/L).</p> <p>Aktualnym sposobem postępowania w przypadku fenylketonurii jest rygorystyczna kontrola poziomu Phe we krwi oraz stosowanie diety ubogofenyloalaninowej. Niemowlęta mogą być karmione piersią oraz białkozastępczymi preparatami bezfenylalaninowymi. Dietę eliminacyjną należy wprowadzić tak wcześnie, jak jest to możliwe (w 7-10 dobie życia) i nie powinno się jej przerywać przed ukończeniem 8 r.ż. Zalecane jest stosowanie diety eliminacyjnej przez okres całego życia. Monitorowanie stanu pacjentów powinno się przeprowadzać raz w tygodniu w ciągu pierwszego roku życia, a u dzieci do 12 r.ż. 2 razy w miesiącu.</p> <p>Testy skringowe, diagnostyka i wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia umożliwiają prawidłowy rozwój pacjenta.</p>
AFDPHE 2005 (Francja)	<p><u>Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w fenylketonurii i hiperfenylalaninemii</u></p> <p>Dopuszczalne stężenie Phe we krwi u dzieci do 10 r.ż. powinny wynosić 2-5 mg/dl.</p> <p>Dieta niskofenyloalaninowa powinna zostać wprowadzona najszybciej, jak to możliwe u noworodków, u których stężenie Phe we krwi przekracza 10 mg/dl. Dzieci karmione piersią powinny mieć oznaczany poziom fenylalaniny co tydzień przez cały ten okres, a do ich diety powinny zostać włączone mleka modyfikowane (t.j. Evolia 1, SMA classic 1, Bledilait 1, Enfalac lub Modilac 1). Wszyscy pacjenci z PKU powinni być monitorowani przez całe życie – u dzieci do 5 r.ż. co 2 tyg., u dzieci w wieku 5-10 lat co miesiąc, co kwartał do czasu osiągnięcia pełnego wzrostu, a następnie raz w roku. Zalecane jest monitorowanie stanu odżywienia.</p> <p>Konieczne jest utrzymanie ścisłej diety w pierwszej dekadzie życia dziecka.</p>
Sendeczka 2001 (Polska)	<p><u>Wytyczne kliniczne dotyczące standardów rozpoznawania i leczenia fenylketonurii</u></p> <p>Dopuszczalne stężenie Phe we krwi u dzieci do 12 r.ż. to: 2-6 mg%</p> <p>Zgodnie z wytycznymi podstawą postępowania terapeutycznego w fenylketonurii (PKU) jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wczesne rozpoczęcie leczenia – optymalnie w wieku 7-10 dni; ▪ kontynuacja leczenia: niemowlę – dziecko – młodzież – dorosły (szczególnie kobieta). <p>Wskazaniem do leczenia dietetycznego jest poziom Phe we krwi > 10 mg%. Zaleca się utrzymanie leczenia dietetycznego przez całe życie, szczególnie u kobiet w okresie rozrodczym. Kontrola leczenia opiera się na systematycznym oznaczaniu stężenia Phe z krwi pobranej na białko w ramach kontroli „ciągłej” prowadzonej w domu oraz w ramach kontroli „okresowej” prowadzonej w poradni specjalistycznej. Wykładnikiem efektywnego leczenia jest prawidłowy rozwój umysłowy i fizyczny dziecka.</p> <p>Schemat diety musi uwzględniać podstawowe zapotrzebowanie na fenylalaninę (Phe jest aminokwasem egzogennym). Podstawę diety stanowią białkozastępcze nowoczesne preparaty nisko- lub bezfenylalaninowe produkowane na bazie hydrolizatów białkowych lub syntetyczne mieszaniny aminokwasów pozbawione Phe, wzbogacone w witaminy, składniki mineralne i pierwiastki śladowe. W każdym przypadku należy uwzględniać indywidualną tolerancję Phe.</p> <p>W wytycznych wymienione są preparaty lecznicze:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla niemowląt: Lofenalac, Analog, Milupa PKU-1; ▪ dla dzieci starszych, młodzieży i dorosłych: PAM-universal, Milupa PKU-2, Phenyl-free; <p>Wytyczne wskazują orientacyjną podaż fenylalaniny w diecie w zależności od wieku dziecka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niemowlęta: 30-60 mg Phe/kg m.c.; ▪ dzieci w wieku 1-3 lat: 20-30 mg Phe/kg m.c.; ▪ dzieci w wieku 4-6 lat: 15-20 mg Phe/kg m.c.; ▪ dzieci w wieku 7-12 lat: 10-15 mg Phe/kg m.c.; <p>oraz białka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-6 miesięcy: 3,0-3,5 g/kg;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7-12 miesięcy: 3,0-3,5 g/kg; ▪ 1-3 lat: 25 g/d; ▪ 4-6 lat: 30-35 g/d; ▪ 7-9 lat: 35-40 g/d; ▪ 10-12 lat: 45-50 g/d. <p>Nietypowe postaci fenyloketonurii wymagają wprowadzenia preparatów farmakologicznych: prekursorów neurotransmiterów (DOPA, 5-hydroktryptofan), BH4.</p> <p>Łagodne postaci hiperfeniloalaninemii nie wymagają stosowania żadnego leczenia.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiona opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Obecnie w Polsce we wskazaniu fenyloketonuria stosowanych jest ponad 20 różnych preparatów zarejestrowanych dla wszystkich grup wiekowych oraz do stosowania podczas ciąży.”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„W praktyce klinicznej przedmiotowa technologia może zastąpić każdy zarejestrowany preparat bez fenyloalaniny wskazany dla odpowiedniego wieku, zależnie od indywidualnej tolerancji pacjenta i okoliczności stosowania.”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Nie znam cen poszczególnych preparatów stosowanych we wskazaniu – fenyloketonuria.”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą we wnioskowanym wskazaniu	„Stosowane obecnie w Polsce preparaty bez fenyloalaniny wykazują porównywalną skuteczność.”
Technologia medyczna zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	„Wg mojej wiedzy w wytycznych postępowania klinicznego w fenyloketonurii nie zaleca się określonych preparatów, a ich dobór podyktowany jest głównie indywidualną tolerancją pacjenta i warunkami podawania (np. w szkole, na wycieczce itp.).”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 68), obecnie w populacji zgodnej z ocenianą, finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące diety eliminacyjne:

- Easiphen;
- Lophlex (3 smaki);
- Milupa PKU 1;
- Milupa PKU 2 Shake (2 smaki);
- Milupa PKU 1 mix;
- Milupa PKU 2 mix;
- Milupa PKU 2 prima;
- Milupa PKU 2 secunda;

- PKU Anamix junior (5 smaków);
- PKU Cooler 10 (4 smaki);
- PKU Cooler 15 (4 smaki);
- PKU Cooler 20 (4 smaki);
- PKU Express 15 (4 smaki);
- PKU Express 20 (4 smaki);
- PKU Lophlex LQ (4 smaki, każdy w 2 dostępnych objętościach);
- Phenyl-Free 1;
- Phenyl-Free 2;
- Phenyl-Free 2HP;
- XP Analog LCP;
- XP Maxamum.

Wszystkie ww. śspżz refundowane są w ramach listy A 2. *Obwieszczenia MZ* tj. „Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” i dostępne są z odpłatnością ryczałtową.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Grupa limitowa: 216.15, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowana, w płynie - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż.							
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny	18 x 250 ml (4500 ml)	5016533625929	501,65	526,73	552,4	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.14, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii skondensowane, porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.							
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	834 g (30 x 27,8 g)	5016533630992	992,11	1041,72	1080,26	ryczałt	3,2
Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	834 g (30 x 27,8 g)	5016533630978	992,11	1041,72	1080,26	ryczałt	3,2
Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	834 g (30 x 27,8 g)	5016533630985	992,11	1041,72	1080,26	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.1, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii skondensowana - przeznaczona dla niemowląt							
Milupa PKU 1, proszek,	500 g	5016533644418	252,93	265,58	284,72	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.10, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii zawierająca wszystkie składniki odżywcze, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.							
Milupa PKU 2 mix, proszek,	400 g	4008976340287	359,96	377,96	399,91	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.8, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii skondensowana - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.							
Milupa PKU 2 prima, proszek	500 g	5016533644425	376,37	395,19	417,57	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.11, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, skondensowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż.							
Milupa PKU 2 secunda, proszek	500 g	5016533644432	393,86	413,55	436,39	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.9, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii nieskondensowane, porcjowane - przeznaczone dla dzieci w wieku od 1 do 10 r.ż.							
PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym), proszek	1080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648225	507,15	532,51	558,32	ryczałt	3,2
PKU Anamix junior (o smaku neutralnym), proszek	1080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648263	507,15	532,51	558,32	ryczałt	3,2
PKU Anamix junior (o smaku owoców leśnych), proszek	1080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648201	507,15	532,51	558,32	ryczałt	3,2
PKU Anamix junior (o smaku pomarańczowym), proszek	1080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648249	507,15	532,51	558,32	ryczałt	3,2
PKU Anamix junior (o smaku waniliowym), proszek	1080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648287	507,15	532,51	558,32	ryczałt	3,2

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Grupa limitowa: 216.20, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży							
PKU Cooler 10 Orange, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051370	567	595,35	622,73	ryczałt	3,2
PKU Cooler 10 Purple, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051387	567	595,35	622,73	ryczałt	3,2
PKU Cooler 10 Red, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051363	567	595,35	622,73	ryczałt	3,2
PKU Cooler 10 White, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051394	567	595,35	622,73	ryczałt	3,2
PKU Cooler 15 Orange, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051424	850,5	893,03	927,83	ryczałt	3,2
PKU Cooler 15 Purple, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051431	850,5	893,03	927,83	ryczałt	3,2
PKU Cooler 15 Red, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051417	850,5	893,03	927,83	ryczałt	3,2
PKU Cooler 15 White, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051479	850,5	893,03	927,83	ryczałt	3,2
PKU Cooler 20 Orange, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051547	1134	1190,7	1232,94	ryczałt	3,2
PKU Cooler 20 Purple, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051554	1134	1190,7	1232,94	ryczałt	3,2
PKU Cooler 20 Red, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051530	1134	1190,7	1232,94	ryczałt	3,2
PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051684	1134	1190,7	1232,94	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.21, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla pacjentów powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych w tym kobiet w ciąży							
PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051745	874,8	918,54	950,59	ryczałt	6,61
PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051585	874,8	918,54	950,59	ryczałt	6,61
PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051752	874,8	918,54	950,59	ryczałt	6,61
PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051738	874,8	918,54	950,59	ryczałt	6,61
PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051776	1166,4	1224,72	1224,72	ryczałt	3,2
PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051639	1166,4	1224,72	1224,72	ryczałt	3,2
PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051783	1166,4	1224,72	1224,72	ryczałt	3,2
PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051769	1166,4	1224,72	1224,72	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.19, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii, skondensowane, porcjowane, w płynie, przeznaczone dla pacjentów powyżej 4 r.ż., dorosłych, w tym kobiet w ciąży							
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml	30 x 125 ml (3750 ml)	5016533647686	1067,85	1121,24	1161,77	ryczałt	3,2
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62,5 ml	60 x 62,5 ml (3750 ml)	5016533647693	1067,85	1121,24	1161,77	ryczałt	3,2
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml	30 x 125 ml (3750 ml)	5016533647747	1067,85	1121,24	1161,77	ryczałt	3,2
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 62,5 ml	60 x 62,5 ml (3750 ml)	5016533647754	1067,85	1121,24	1161,77	ryczałt	3,2
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 125 ml	30 x 125 ml (3750 ml)	5016533647716	1067,85	1121,24	1161,77	ryczałt	3,2
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 62,5 ml	60 x 62,5 ml (3750 ml)	5016533647723	1067,85	1121,24	1161,77	ryczałt	3,2
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml	30 x 125 ml (3750 ml)	5016533647778	1067,85	1121,24	1161,77	ryczałt	3,2
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 62,5 ml	60 x 62,5 ml (3750 ml)	5016533647785	1067,85	1121,24	1161,77	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.2, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - przeznaczona dla niemowląt i małych dzieci							
Phenyl-Free 1, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875102138	134,15	140,86	156,4	ryczałt	3,2

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Grupa limitowa: 216.13, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - przeznaczona dla dzieci i dorosłych							
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875100066	126,98	133,33	148,5	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.16, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - przeznaczona dla dzieci i dorosłych, w tym dla kobiet w ciąży							
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875100127	186,96	196,31	213,72	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.4, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii nieskondensowana, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi i prebiotykami - przeznaczona dla niemowląt i jako uzupełnienie diety u dzieci do 3 r.ż.							
XP Analog LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego	400 g	5016533644456	146,52	153,85	170,04	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.17, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, porcjowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż., w tym dla kobiet w ciąży							
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	1500 g (30 x 50 g)	5016533620368	922,52	968,65	1005,37	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.3, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii nieskondensowana, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla niemowląt							
Milupa pku 1 mix, proszek,	450 g	4008976340270	117,6	123,48	138,15	ryczałt	3,2
Grupa limitowa: 216.12, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.							
Milupa pku 2 shake choco, proszek	500 g (10 sasz. x 50 g)	4008976599234	276,15	289,96	309,71	ryczałt	3,2
Milupa pku 2 shake truskawkowy, proszek	500 g (10 sasz. x 50 g)	4008976599227	276,15	289,96	309,71	ryczałt	3,2

Źródło: Obwieszczenie MZ

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Easiphen; Lophlex; Milupa PKU 1; Milupa PKU 1 Mix; Milupa PKU 2 Mix; Milupa PKU 2 Prima; Milupa PKU 2 Secunda; Milupa PKU 2 Shake; Phenyl-Free 1; Phenyl-Free 2; Phenyl-Free 2HP; PKU Anamix junior; PKU Cooler 10; PKU Cooler 15; PKU Cooler 20; PKU Express 15; PKU Express 20; PKU Lophlex LQ; XP Analog LCP; XP Maxamum.	<p>“Na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji finansowych wywnioskowano, że obowiązującą praktyką kliniczną w fenylketonurii jest przede wszystkim dieta niskofenylalaninowa (eliminacyjna), której podstawą są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenylalaninowe.”</p> <p>W Polsce, w ramach diety eliminacyjnej w PKU refundowane są preparaty wymienione w kolumnie obok, „mogą być stosowane w populacji docelowej w związku z czym stanowią one potencjalne komparatory dla preparatu PKU Gel”.</p>	Wybór zasadny.

W analizie klinicznej wnioskodawcy, jako komparatory wskazano wszystkie preparaty białkozastępcze nisko- i bezfenylalaninowe refundowane w Polsce w ramach diety eliminacyjnej w fenylketonurii, mogące być stosowane w populacji docelowej. Podejście przyjęte przez wnioskodawcę należy uznać za zasadne.

Na podstawie zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego dowodów naukowych, jako komparator dla wnioskowanego śsspż PKU Gel, w analizie ekonomicznej wskazano PKU Cooler. W ramach analizy ekonomicznej założono, że PKU Cooler mogą stosować dzieci od 3 r.ż., co jest zgodne z jego aktualnie refundowanym wskazaniem, natomiast do 3 r.ż. dzieci w ramieniu komparatora mogą przyjmować inne śsspż refundowane ze środków publicznych. W opinii analityków Agencji, zasadne byłoby przedstawienie dodatkowo oszacowań dla wariantu, uwzględniającego w ramieniu komparatora wszystkie diety eliminacyjne, które są aktualnie refundowane w populacji dzieci powyżej 3 r.ż.

W analizie wpływu na budżet, jako komparator uwzględniono wszystkie dostępne na wykazie śsspż zarejestrowane w docelowej grupie wiekowej, stosowane w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii. Podejście przyjęte przez wnioskodawcę należy uznać za zasadne.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci od 6. miesiąca do 10 r.ż. chore na fenylketonurię.	Niezgodne z kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy na fenylketonurię, fenylketonuria matczyna.	Zgodna z wnioskiem.
Interwencja	Preparat PKU Gel (dawkowanie dowolne, dostosowane indywidualnie dla chorego).	Inny niż obok wymieniony.	Zgodna z wnioskiem.
Komparatory	Następujące preparaty (dawkowanie dowolne, dostosowane indywidualnie dla chorego): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Easiphen; ▪ Lophlex; ▪ Milupa PKU 1; ▪ Milupa PKU 1 Mix; ▪ Milupa PKU 2 Mix; ▪ Milupa PKU 2 Prima; ▪ Milupa PKU 2 Secunda; ▪ Milupa PKU 2 Shake; ▪ Phenyl-Free 1; ▪ Phenyl-Free 2; ▪ Phenyl-Free 2 HP; ▪ PKU Anamix junior; ▪ PKU Cooler 10; ▪ PKU Cooler 15; ▪ PKU Cooler 20; ▪ PKU Express 15; ▪ PKU Express 20; ▪ PKU Lophlex LQ; ▪ XP Analog LCP; ▪ XP Maxamum. 	Niezgodne z założonymi.	Bez uwag.
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	nd	Bez uwag.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	nd	Bez uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj. m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ stężenie Phe we krwi; ▪ jakość życia, satysfakcja chorego, akceptowalność produktu; ▪ wzrost i masa ciała; ▪ stan odżywienia; ▪ profil bezpieczeństwa. 	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.	Bez uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); ▪ Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa); ▪ Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)*; ▪ Opisy przypadków; ▪ Abstrakty konferencyjne. 	Przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe.	Abstrakty konferencyjne stanowią źródło informacji o niskiej wiarygodności.
Inne kryteria	Publikacje opublikowane nie wcześniej niż w 2000 roku w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	Bez uwag.

* Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library oraz bazę CRD (opracowania wtórne). Dodatkowo szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów. Jako datę wyszukiwania podano 27 kwietnia 2016 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline via PubMed z zastosowaniem haseł dotyczących nazwy środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel oraz jednostki chorobowej (fenyloketonuria). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 1 sierpnia 2016 roku.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 publikacje:

- 1 badanie pierwotne typu *cross-over* z randomizacją, porównujące skuteczność dotychczas przyjmowanych produktów białkozastępczych, w tym PKU Gel (71,4% pacjentów) z preparatem białkozastępczym PKU Cooler – badanie *Gokmen-Ozel 2011*;
- 1 abstrakt konferencyjny do badania prospektywnego, eksperymentalnego, jednoramiennego oceniającego skuteczność zastosowania PKU Gel w populacji docelowej – badanie *MacDonald 2001* (brak publikacji pełnotekstowej do badania).

Do analizy klinicznej wnioskodawcy nie włączono przeglądów systematycznych z uwagi na fakt, iż w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono tego typu publikacji.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie eksperymentalne z randomizacją porównujące środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel z PKU Cooler oraz 1 abstrakt konferencyjny do jednoramiennego prospektywnego badania eksperymentalnego oceniającego skuteczność PKU Gel.

Skrótowną charakterystykę tych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Skrótowna charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Gokman-Ozel 2011</i> <u>Źródło finansowania:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dwuosrodkowe (Wielka Brytania); ▪ liczba ramion: 2; ▪ crossover; ▪ randomizowane; ▪ brak zaślepienia; ▪ typ hipotezy: <i>superiority</i> (zamierzano wykazać przewagę PKU Cooler nad innymi dietami białkozastępczymi, w tym PKU Gel); ▪ okres obserwacji: 5 tygodni (I faza – 1 tydz., II faza – 2 tyg., III faza – 2 tyg.); ▪ interwencję: Faza A: PKU Gel, XP Maxamaid + Aminogram Food Supplement, XP Maxamum + Aminogram Food Supplement; Faza B: PKU Cooler. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek: 3-10 lat; ▪ utrzymanie stężenia Phe we krwi w normie zalecanej przez MRC Working Group przez 70% czasu przez 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania; ▪ przyjmowanie substytutu białka wzbogaconego w węglowodany; ▪ możliwość pobierania krwi z kciuka przez rodziców chorych dzieci. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie substytutów białka w postaci napojów; ▪ stosowanie substytutów białka wzbogaconych w tłuszcze. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 14: Faza A: 14: <ul style="list-style-type: none"> ▪ PKU Gel: 10; ▪ XP Maxamaid + Aminogram Food Supplement: 3; ▪ XP Maxamum + Aminogram Food Supplement: 1. Faza B: 14</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stężenie Phe w osoczu; ▪ Spożycie energii i makroskładników <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zachowania żywieniowe (apetyt, czas potrzebny na spożycie posiłku, % spożytych porcji posiłków, stres rodziców związany z karmieniem, czas potrzebny na spożycie substytutu białka, trudności i negatywne zachowania związane ze spożywaniem substytutu białka, stres związany z przygotowaniem substytutu białka do spożycia); ▪ Ocena antropometryczna (masa ciała, wzrost).
<p><i>MacDonald 2001</i> <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak danych odnośnie liczby ośrodków; ▪ liczba ramion: 1; ▪ brak randomizacji; ▪ brak zaślepienia; ▪ typ hipotezy: nd; ▪ okres obserwacji: 8 tygodni; ▪ interwencja: Grupa A: PKU Gel 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> bd</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 9</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ilość spożytego produktu; ▪ stężenie Phe we krwi; ▪ parametry biochemiczne; ▪ parametry dotyczące spożycia składników odżywczych; ▪ wzrost; ▪ akceptowalność produktu; ▪ zalety produktu opisane przez rodziców;

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań włączonych do przeglądu systematycznego znajduje się w rozdziale 6.8. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego w skali:

- JADAD: badanie *Gokmen-Ozel 2011* – 3/5 (brak zaślepienia);
- NICE: badanie *MacDonald 2001* – 4/8 (brak informacji o liczbie ośrodków, brak kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy);

- **GRADE:**
 - badanie *Gokmen-Ozel 2011* – jakość średnia (brak zaślepienia, niewielka liczebność grupy badanej, niekompletne dane uniemożliwiające przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej uzyskanych wyników);
 - badanie *MacDonald 2001* – jakość bardzo niska (badanie jednoramienne na jednej próbie, brak pełnej publikacji);

Analitycy Agencji zgadzają się z powyższymi ocenami.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 8 AKL):

- Nie odnaleziono badań odnoszących się do populacji niemowląt chorych na PKU w wieku od 6-12 miesięcy;
- Nie odnaleziono badań umożliwiających dokonanie oceny skuteczności praktycznej PKU Gel w populacji docelowej;
- Nie odnaleziono badań i komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa PKU Gel – „prawdopodobnie wiąże się to z faktem, iż nie jest to technologia lekowa a środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego”;
- Nie odnaleziono badań klinicznych dla PKU Gel dających możliwość porównania ocenianej technologii z innymi komparatorami niż PKU Cooler;
- Ocena skuteczności PKU Gel została przeprowadzona na podstawie wyników: 1 badania RCT typu *cross-over*, należy więc uwzględnić możliwość przeniesienia efektu działania pierwszego produktu na okres działania drugiego produktu; oraz 1 badania jednoramiennego, które zostało opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego – w opinii autorów analizy jest to badanie o ograniczonej wiarygodności;
- „W badaniu *Gokmen-Ozel 2011* PKU Gel stosowało 10 z 14 (71,4%) chorych. Pozostałe 28,6% chorych przyjmowało inne preparaty białkozastępcze. Pomimo identyfikacji tego ograniczenia uznano, iż jest to odsetek wystarczający, by analizowane wyniki uznać za reprezentatywne dla ocenianego produktu”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- We włączonych do analizy badaniach nie oceniano wpływu ocenianej technologii na istotne klinicznie punkty końcowe takie jak umieralność oraz jakość życia związana ze zdrowiem;
- W charakterystyce i właściwościach ocenianej interwencji (rozdz. 4 AKL wnioskodawcy) śspz PKU Gel opisany jest jako innowacyjny preparat, „opracowany w celu sprostania problemom związanym z leczeniem dzieci chorych na fenyloketonurię, takim jak zbyt duża objętość preparatów, skutkująca przyjmowaniem niepełnej zalecanej dawki preparatu”, przy czym należy zaznaczyć, że w żadnym włączonym do przeglądu systematycznego badaniu nie odniesiono się do kwestii objętości porcji preparatu białkozastępczego oraz spożywania przez pacjentów całości zalecanej porcji ocenianego preparatu białkozastępczego;
- W obu włączonych do przeglądu badaniach: *Gokmen-Ozel 2011* i *MacDonald 2001* liczebność populacji była mała, wynosiła odpowiednio 14 i 9 pacjentów, co może wpływać na brak reprezentatywności w odniesieniu do rzeczywistej populacji;
- Badanie *Gokmen-Ozel 2011* jest badaniem krótkoterminowym. Całkowity czas obserwacji wynosił 5 tygodni, jednakże podzielony był on na 3 fazy badania: fazę wstępną (1 tydzień, stosowanie dotychczas przyjmowanych preparatów białkozastępczych), fazę A (2 tygodnie, przyjmowanie PKU Gel lub innych preparatów białkozastępczych) oraz fazę B (2 tygodnie, przyjmowanie PKU Cooler). W związku z tym okres obserwacji porównywanych ramion badania (PKU Gel vs. PKU Cooler) wynosił 2 tygodnie. Okres obserwacji wynoszący 2. tygodnie ogranicza możliwość odniesienia wyników dotyczących parametrów antropometrycznych (wzrost, masa ciała) do długiego okresu obserwacji.
- Badanie *Gokmen-Ozel 2011* zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości środka spożywczego PKU Cooler nad produktami kontrolnymi, wśród których znajdował się PKU Gel, a oceniane punkty końcowe zostały zaprojektowane w celu wykazania zalet produktu PKU Cooler;
- W abstrakcie konferencyjnym *MacDonald 2001* wyniki dla części punktów końcowych (parametry związane ze wzrostem pacjentów, akceptowalność preparatu białkozastępczego PKU Gel) zostały podane w postaci opisowej, bez wskazania konkretnych wartości początkowych i końcowych;
- W badaniu *MacDonald 2001* nie podano kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do badania.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 8 AKL):

- „W badaniu *Gokmen-Ozel 2011* wszystkie wyniki o charakterze ciągłym przedstawiono w postaci mediany, co uniemożliwiło dokonanie właściwych obliczeń wskaźnika różnicy średnich (MD), a przez to dokonania wysokiej jakości oceny istotności statystycznej analizowanych wyników”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Ze względu na dostępne dane oraz niejednorodność włączonych do przeglądu badań nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy dla któregośkolwiek punktu końcowego.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Analizę skuteczności dla produktu PKU Gel przeprowadzono na podstawie 2 publikacji: badania *Gokmen-Ozel 2011* oraz abstraktu konferencyjnego *MacDonald 2001*.

W badaniu *Gokmen-Ozel 2011* w ramieniu obejmującym 14 chorych, produkt PKU Gel był przyjmowany u 10 osób, natomiast u pozostałych 4 osób stosowano 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.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

Akceptowalność produktu

Wyniki odnoszące się do akceptowalności wnioskowanego produktu zaimplementowano z obu badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

W badaniu *Gokmen-Ozel 2011* oceniano czas potrzebny na spożycie produktu (pośredni wskaźnik akceptowalności produktu – im krótszy, tym w większym stopniu produkt jest akceptowalny przez pacjentów), samodzielność spożywania produktu oraz łatwość podawania produktu ocenianą przez opiekunów dzieci uczestniczących w badaniu. Samodzielne spożywanie preparatu białkozastępczego w postaci napoju w grupie przyjmującej PKU Gel zadeklarowało 14,3% pacjentów w porównaniu ze 100% w grupie przyjmującej PKU Cooler (różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść komparatora). Pozostali pacjenci z grupy stosującej PKU Gel (85,7%) deklarowali samodzielne spożycie preparatu w postaci żelu (należy zaznaczyć, iż produkt PKU Gel może być spożywany zarówno w postaci napoju i żelu, natomiast produkt PKU Cooler dostępny jest tylko w postaci napoju). W odniesieniu do łatwości podawania preparatu białkozastępczego w ocenie opiekunów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (PKU Gel: 57,1% vs. PKU Cooler: 85,7%).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności odnoszące się do akceptowalności produktu w 2. tygodniowym okresie obserwacji; PKU Gel vs PKU Cooler (*Gokmen-Ozel 2011*)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		PKU Gel*	PKU Cooler			
Czas potrzebny do spożycia produktu < 5 minut	<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	9/14 (64,3%)	9/14 (64,3%)	1,00 (0,21; 4,69)	0,00 (-0,36; 0,36)	NIE
Czas potrzebny do spożycia produktu od 21 do 30 minut		1/14 (7,1%)	1/14 (7,1%)	1,00 (0,06; 17,75)	0,00 (-0,19; 0,19)	NIE
Samodzielne przyjmowanie produktu w postaci napoju		2/14 (14,3%)	14/14 (100%)	0,01 (0,0003; 0,16)	-0,86 (-1,07; -0,65)	TAK
Przyjmowanie produktu w postaci żelu (samodzielne i karmienie przez opiekuna) [^]		12/14 (85,7%)	nd	nd	nd	nd

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		PKU Gel*	PKU Cooler			
Podawanie produktu oceniane przez opiekuna jako łatwe		8/14 (57,1%)	12/14 (85,7%)	0,22 (0,04; 1,39)	-0,29 (-0,60; 0,03)	NIE

* W tej grupie 71,4% pacjentów przyjmowało PKU Gel, a pozostali inne preparaty; ^produkt PKU Gel może być spożywany zarówno w postaci napoju i żelu, natomiast produkt PKU Cooler dostępny jest tylko w postaci napoju.

W badaniu *MacDonald 2001* (abstrakt) większość dzieci (*ang. most of children*) oceniło teksturę, smak i objętość PKU Gel jako dobre (*ang. good*), jednakże wyników nie podano w postaci wartości liczbowych. Rodzice pacjentów podali następujące zalety PKU Gel:

- nie wymaga odmierzenia porcji preparatu;
- nie wymaga suplementacji witamin i składników mineralnych;
- dobra konsystencja;
- akceptowalny smak;
- łatwość i szybkość przygotowania;
- mniejsza objętość i lepkość w porównaniu z innymi substytutami białka.

Żaden z pacjentów (N = 9) nie zadeklarował chęci powrotu do stosowania poprzednio przyjmowanego substytutu białka.

Parametry opisujące spożycie posiłków oraz związane z nimi samopoczucie opiekuna

Parametry odnoszące się do spożywania posiłków oraz związanego z nimi samopoczucia opiekuna analizowano w badaniu *Gokmen-Ozel 2011*.

W trakcie 2. tygodniowego okresu stosowania PKU Gel pacjenci spożyli 75% z codziennych wieczornych posiłków, natomiast w czasie 2 tygodni stosowania PKU Cooler spożyli 92% z codziennych wieczornych posiłków (różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie). Czas potrzebny na spożycie wieczornego posiłku był równy w obu badanych grupach – jego mediana wyniosła 18 minut.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności odnoszące się do części spożycia wieczornych posiłków w 2. tygodniowym okresie obserwacji; PKU Gel vs PKU Cooler (*Gokmen-Ozel 2011*)

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD) [%]		MD (95% CI)	IS
		PKU Gel* N = 14	PKU Cooler N = 14		
Część spożytych wieczornych posiłków	<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	75% (b/d)	92% (b/d)	Niemożliwe do obliczenia	NIE (informacja z badania)

* W tej grupie 71,4% pacjentów przyjmowało PKU Gel, a pozostali inne preparaty.

Według autorów badania *Gokmen-Ozel 2011* podawanie preparatu białkozastępczego dzieciom z PKU może wiązać się z odczuwaniem stresu przez opiekuna.

Poziom stresu opiekuna związany z podawaniem produktu mierzony w okresie 3 dni oceniany był wg skali, w której 1 = brak stresu (maksymalny wynik: 3 w okresie 3 dni) oraz 5 = zestresowany (maksymalny wynik: 15 w okresie 3 dni). W badaniu nie podano dokładnego opisu wskaźnika stresu.

Mediana wartości skumulowanego wskaźnika 3. dniowego stresu opiekuna, związanego z podawaniem produktu była wyższa w grupie przyjmującej PKU Gel w porównaniu z grupą przyjmującą PKU Cooler. Mediana dla tego punktu końcowego dla ramienia PKU Gel wyniosła 7,5 (zakres: 3; 15), a dla ramienia PKU Cooler wyniosła 3 (zakres: 3; 9), przy czym wyższy wynik oznaczał większy stres opiekuna. W badaniu nie wskazano istotności statystycznej otrzymanych wyników.

Mediana stresu opiekuna związanego z podawaniem wieczornego posiłku, w porównaniu do fazy wstępnej badania (1. tygodniowa obserwacja, podczas której stosowano dotychczas przyjmowane preparaty białkozastępcze) w ramieniu PKU Gel nie uległa zmianie, natomiast w ramieniu PKU Cooler zmiana mediany stresu opiekuna względem fazy wstępnej wyniosła -1 (stres uległ zmniejszeniu).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności odnoszące się do oceny stresu opiekuna związanego z podaniem preparatu w 2. tygodniowym okresie obserwacji; PKU Gel vs PKU Cooler (Gokmen-Ozel 2011)

Punkt końcowy	Badanie	Mediana (zakres) [%]		Różnica median	IS
		PKU Gel* N = 14	PKU Cooler N = 14		
Skumulowany wskaźnik stresu 3. dniowego opiekuna związanego z podawaniem produktu	<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	7,5 (3; 15)	3 (3; 9)	4,5	b/d
Stres opiekuna związany z podawaniem wieczornego posiłku – zmiana względem fazy wstępnej	<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	0 (b/d)	- 1 (b/d)	Nieвозможна do obliczenia	NIE (informacja z badania)

* W tej grupie 71,4% pacjentów przyjmowało PKU Gel, a pozostali inne preparaty.

Ilość spożywanego produktu

Ilość spożywanego produktu oceniano w badaniu *MacDonald 2001* (abstrakt). W trakcie okresu obserwacji (8 tygodni) mediana ilości spożywanego produktu białkozastępczego PKU Gel w porównaniu z medianą ilości spożycia wcześniej stosowanych preparatów białkozastępczych była o 50 g mniejsza.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności odnoszące się do ilości spożywanego śsspż PKU Gel w czasie 8 tygodniowej obserwacji

Punkt końcowy	Badanie	Mediana (zakres) [g]		Różnica median [g]
		PKU Gel N = 9	Wcześniej stosowane produkty N = 9	
Ilość spożywanego produktu	<i>MacDonald 2001</i>	110 (60; 140)	160 (bd)	50

Stężenie fenyloalaniny we krwi

Zalecane wartości fenyloalaniny (Phe) we krwi u dzieci chorych na fenyloketonurię (PKU) zależą od wieku dziecka, mieszczą się w zakresie od 120 do 360 $\mu\text{mol/l}$ (*Sendecka 2001, ACMG 2014*) lub do 480 $\mu\text{mol/l}$ (*NSPKU 2014*).

Stężenie Phe we krwi oceniano w obu badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy: *Gokmen-Ozel 2011* oraz *MacDonald 2001*. W badaniu *Gokmen-Ozel 2011* mediany stężenia Phe we krwi dla wartości początkowej, w ramieniu PKU Gel oraz w ramieniu PKU Cooler mieściły się w zakresie rekomendowanych wartości. Jednakże należy zwrócić uwagę na fakt, iż górne wartości zakresów median dla porównywanych ramion badania (PKU Gel i PKU Cooler) były wyższe niż zakresy wartości rekomendowane przez wszystkie wytyczne. Natomiast górna wartość zakresu mediany stężenia Phe dla wartości początkowej przekraczała zakresy rekomendowane przez *ACMG 2014* i *Sendecka 2001*.

W badaniu *MacDonald 2001* podane średnie dla wartości stężenia Phe we krwi mieściły się w rekomendowanych zakresach. Średnie stężenie Phe we krwi było wyższe po stosowaniu PKU Gel w porównaniu z wcześniej stosowanymi preparatami białkozastępczymi.

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności odnoszące się do stężenia Phe we krwi w czasie 2. tygodniowej obserwacji; PKU Gel vs PKU Cooler (Gokmen-Ozel 2011)

Punkt końcowy	Badanie	Mediana (zakres) [$\mu\text{mol/l}$]		
		Wartość początkowa	PKU Gel* N = 14	PKU Cooler N = 14
Stężenie Phe we krwi	<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	240 (150; 420)	275 (150; 590)	230 (41; 710)

*W tej grupie 71,4% pacjentów przyjmowało PKU Gel, a pozostali inne preparaty.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności odnoszące się do stężenia Phe we krwi w 8. tygodniowym okresie obserwacji (MacDonald 2001)

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD) [mmol/l [#]]		MD (95% CI) [jednostka miary]
		PKU Gel N = 9	Wcześniej stosowane produkty N = 9	
Stężenie Phe we krwi	MacDonald 2001	318 (b/d)	311 (b/d)	Nieemożliwe do obliczenia

[#]Przedstawione w publikacji *MacDonald 2001* wyniki sugerują, iż wartości stężenia Phe we krwi podane są najprawdopodobniej w $\mu\text{mol/l}$, podane wartości w mmol/l wielokrotnie przekraczałyby dopuszczalne normy.

Parametry biochemiczne

Parametry biochemiczne oceniano na podstawie badania *MacDonald 2001*. Według autorów publikacji, w czasie całego okresu obserwacji (8 tygodni) u żadnego z pacjentów nie odnotowano nieprawidłowości w poziomie witamin oraz składników mineralnych we krwi, przy czym należy zauważyć, że nie podano wartości początkowych i końcowych, co uniemożliwia określenie istotności klinicznej dla ocenianych parametrów biochemicznych.

Parametry dotyczące spożycia składników odżywczych

W badaniu *Gokmen-Ozel 2011* oceniano wartość energetyczną przyjmowanego preparatu białkozastępczego, oraz spożycie energii, białka, tłuszczu i węglowodanów dostarczanych przez pozostałe produkty spożywcze. Wykazano istotną statystycznie wyższą wartość energetyczną spożytego preparatu białkozastępczego na korzyść PKU Gel w porównaniu z PKU Cooler. Natomiast spożycie składników odżywczych wraz z normalną dietą nie różniło się istotnie statystycznie w obu porównywanych grupach.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności odnoszące się do spożycia energii i składników odżywczych w 2. tygodniowym okresie obserwacji; PKU Gel vs PKU Cooler (Gokmen-Ozel 2011)

Punkt końcowy	Badanie	Mediana (SD)			IS
		Wartość początkowa	PKU Gel N = 14*	PKU Cooler N = 14	
Wartość energetyczna substytutu białka [kcal/d]	<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	b/d	479 (60,50)	372 (46,50)	TAK p < 0,001
Spożycie energii – normalna dieta [kcal/d]		1204 (528,50)	1267 (623,50)	1338 (550,75)	NIE p = 0,526 dla wartości końcowych p = 0,272 dla zmian wartości
Spożycie białka – normalna dieta [g/d]		7,3 (4,33)	7,8 (5,60)	8,5 (4,08)	NIE p = 0,424 dla wartości końcowych p = 0,683 dla zmian wartości
Spożycie tłuszczu – normalna dieta [g/d]		49 (36,75)	47 (52,50)	56 (37,75)	NIE p = 0,607 dla wartości końcowych p = 0,300 dla zmian wartości
Spożycie węglowodanów – normalna dieta [g/d]		201 (53,50)	205 (61,00)	196 (88,00)	NIE p = 0,395 dla wartości końcowych p = 0,300 dla zmian wartości

*W tej grupie 71,4% pacjentów przyjmowało PKU Gel, a pozostali inne preparaty.

W badaniu *MacDonald 2001* oceniono jedynie przekroczenie zalecanego dziennego spożycia wszystkich składników odżywczych w trakcie trwania badania (8 tygodni). Według autorów badania u wszystkich pacjentów zaobserwowano przekroczenie zalecanego dziennego spożycia wszystkich składników odżywczych, jednakże nie podano wartości liczbowych, nie jest więc możliwe określenie istotności klinicznej wyników uzyskanych dla tego punktu końcowego.

Parametry dotyczące wzrostu i masy ciała

Wpływ przyjmowanych preparatów białkozastępczych na parametry antropometryczne był analizowany w obu badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy: *Gokmen-Ozel 2011* – wpływ na masę ciała, *MacDonald 2001* – wpływ na wzrost.

W badaniu *Gokmen-Ozel 2011* w trakcie całego okresu obserwacji (2 tygodnie) zaobserwowano spadek masy ciała u identycznego odsetka pacjentów w obu ramionach badania (PKU Gel i PKU Cooler) – nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi grupami. Mediana zmiany masy ciała względem masy ciała przed badaniem wyniosła 0,05 kg dla grupy przyjmującej PKU Gel oraz 0,0 kg dla grupy otrzymującej PKU Cooler (nie podano istotności statystycznej dla różnicy otrzymanych wyników).

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności odnoszące się do spadku masy ciała w 2. tygodniowym okresie obserwacji; PKU Gel vs PKU Cooler (*Gokmen-Ozel 2011*)

Punkt końcowy	Badanie	n/N [%]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		PKU Gel*	PKU Cooler			
Spadek masy ciała względem masy ciała przed badaniem	<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	3/14 (21,4%)	3/14 (21,4%)	1,00 (0,16; 6,08)	0,00 (-0,30; 0,30)	NIE

*W tej grupie 71,4% pacjentów przyjmowało PKU Gel, a pozostali inne preparaty.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności odnoszące się do zmiany masy ciała w 2. tygodniowym okresie obserwacji; PKU Gel vs PKU Cooler (*Gokmen-Ozel 2011*)

Punkt końcowy	Badanie	Mediana (zakres) [kg]		Różnica median	IS
		PKU Gel* N = 14	PKU Cooler N = 14		
Zmiana masy ciała względem masy ciała przed badaniem	<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	0,05 (-0,6; 0,9)	0,0 (-1,0; 0,7)	0,05	b/d

*W tej grupie 71,4% pacjentów przyjmowało PKU Gel, a pozostali inne preparaty.

W badaniu *MacDonald 2001* wzrost pacjentów podczas 8. tygodniowego okresu obserwacji oceniono jako zadowalający (ang. *satisfactory growth*), nie podano jednak żadnych wartości liczbowych.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

We włączonych do przeglądu systematycznego badaniach nie odnaleziono żadnych doniesień dotyczących zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu produktu PKU Gel.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę na stronach URPL, EMA, FDA i ADRReports informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, nie odnaleziono żadnych doniesień na temat zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu preparatu białkozastępczego PKU Gel. Jako datę wyszukiwania wskazano 27 kwietnia 2016 roku.

Dnia 29 lipca 2016 roku analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne na stronach URPL, EMA, FDA oraz ADRReports. Nie odnaleziono żadnych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań dowodzących wyższości bądź równoważności ocenianego produktu względem innych preparatów białkozastępczych.

We włączonych do analizy badaniach nie oceniano wpływu ocenianej technologii na istotne klinicznie punkty końcowe takie jak umieralność oraz jakość życia związana ze zdrowiem.

Nie odnaleziono badań dotyczących oceny bezpieczeństwa.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie randomizowane typu *cross-over*, *Gokmen-Ozel 2011*, porównujące śsspż PKU Cooler z innymi preparatami białkozastępczymi, wśród których znajdował się oceniany preparat PKU Gel. W badaniu tym produkt PKU Gel stosowało 10 z 14 (71,4%) pacjentów, pozostali pacjenci z tego ramienia (28,6%) stosowali inne preparaty białkozastępcze. Fakt ten stanowi ograniczenie analizy klinicznej. Ponadto badanie *Gokmen-Ozel 2011* zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości PKU Cooler nad innymi produktami białkozastępczymi, w tym PKU Gel. Natomiast produkt PKU Gel został wprowadzony w celu sprostania innym problemom – zbyt dużej objętości innych preparatów białkozastępczych i związanym z tym nieprzyjmowaniem całości zalecanej dawki preparatu. Ponadto włączono jednoramienne badanie *MacDonald 2001*, opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.

Jakość badań wg skali GRADE oceniono na niską (badanie *Gokmen-Ozel 2011*) i bardzo niską (badanie *MacDonald 2001*).

Nie odnaleziono badań klinicznych dla populacji zgodnej z wnioskowaną (dzieci chore na fenyloketonurię, w wieku od 6 miesięcy do 10 r.ż.). Do badania porównawczego *Gokmen-Ozel 2011* włączono pacjentów w wieku 3-10 lat, natomiast do badania jednoramiennego *MacDonald 2001* pacjentów w wieku 1-10 lat, więc można wnioskować, że nie ma dowodów naukowych dotyczących stosowania produktu PKU Gel u najmłodszych dzieci w wieku od 6 do 12. miesiąca życia.

Oba włączone do przeglądu badania przeprowadzone były na małej próbie (badanie *Gokmen-Ozel 2011* obejmowało 14 pacjentów, natomiast badanie *MacDonald 2001* 9 pacjentów), a ponadto przeprowadzono je w krótkim okresie obserwacji (odpowiednio: 5 tygodni i 8 tygodni). Istnieje więc niepewność dotycząca odniesienia ich wyników do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Dla większości ocenianych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic lub z powodu niedostatecznej ilości danych nie było możliwości określenia istotności statystycznej wyniku, należy jednocześnie zwrócić uwagę na fakt, iż dla małych pod względem liczebności prób (badanie *Gokmen-Ozel 2011*: N = 14, badanie *MacDonald 2001*: N = 9) moc testu może być zbyt niska ażeby wykazać statystyczną istotność różnic.

Na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przewagę w ramieniu PKU Gel względem produktu PKU Cooler stwierdzono w odniesieniu do wartości energetycznej preparatu (wynik istotny statystycznie na korzyść PKU Gel). Jednak należy zauważyć, że jest to parametr świadczący bardziej o samych właściwościach produktu PKU Gel niż skuteczności jego działania.


Produkty w ramieniu PKU Gel okazały się gorsze niż PKU Cooler w odniesieniu do:

- samodzielnego przyjmowania produktu w postaci napoju (wynik istotny statystycznie na korzyść PKU Cooler). W przypadku samodzielnego przyjmowania produktu w postaci napoju różnica była istotna statystycznie na korzyść komparatora, jednakże populacja docelowa środka spożywczego PKU Gel obejmuje dzieci od 6 miesiąca życia, w związku z czym nie przewiduje się samodzielnego spożywania preparatu białkozastępczego, ponadto PKU Gel zgodnie z etykietą produktu może być stosowany zarówno w postaci napoju, jak i żelu, natomiast komparator (PKU Cooler) spożywany jest wyłącznie w postaci napoju;
- stresu odczuwanego przez opiekuna (wynik nieistotny statystycznie bądź brak danych na temat istotności statystycznej różnicy);
- stężenia fenyloalaniny (Phe) we krwi - mediana stężenia Phe we krwi była wyższa w ramieniu PKU Gel niż w ramieniu PKU Cooler, przy czym w obu przypadkach wynik mieścił się w rekomendowanych zakresach, należy także zaznaczyć, że nie podano istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Dla punktów końcowych takich jak spadek masy ciała względem masy ciała przed badaniem, a także czas potrzebny do spożycia produktu wynoszącego poniżej 5 minut oraz od 21 do 30 minut uzyskano takie same wyniki dla obu badanych ramion.

Autorzy jednoramiennego badania *MacDonald 2001* stwierdzili, iż żadne z dzieci (N=9) nie wyraziło chęci powrotu do stosowania wcześniej spożywanych preparatów białkozastępczych, a większość pacjentów oceniło teksturę, smak i konsystencję produktu PKU Gel jako dobre.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło także badanie ankietowe przeprowadzone przez wnioskodawcę wśród rodziców dzieci chorych na fenyloketonurię oraz ankiety przeprowadzone wśród lekarzy i dietetyków zajmujących się leczeniem dzieci chorych na fenyloketonurię (szczegółowe dane zawarte są w rozdz. 3.10.3 oraz 12.1. i 12.2. AKL wnioskodawcy).



5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce diety eliminacyjnej PKU Gel w Fenylketonurii (...)”.

Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności (CUA);
- kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

- PKU Gel vs PKU Cooler (PKU Cooler możliwy do stosowania od 3 r.ż., w związku z tym do 3 r.ż. dzieci w ramieniu komparatora mogły przyjmować śspsz wymienione w AE wnioskodawcy na str. 45-46);

Perspektywa

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

- dożywotni horyzont czasowy (od 6 miesiąca życia).

Dyskontowanie

W analizie podstawowej CUA przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych;
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Model

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono wykorzystując model stworzony *de novo* w programie MS Excel.

Analiza zakłada, że pacjenci przyjmują dożywotnio środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w fenylketonurii.

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie kosztów-użyteczności, dane na temat skuteczności klinicznej preparatu PKU Gel zaczerpnięto jedynie z badania *MacDonald 2001* (abstrakt), przy czym zostały one wykorzystane do oszacowania jakości życia osób leczących się zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono koszt stosowania diet eliminacyjnych. Uznano, że jest to jedyny koszt różniący pomiędzy interwencją, a komparatorem. Koszt diet oszacowany został na podstawie średniego zapotrzebowania na białko z produktów białkozastępczych dla dzieci chorych na fenylketonurię w rozpatrywanych przedziałach wiekowych oraz danych z Obwieszczenia MZ. Wybrany przez wnioskodawcę komparator jakim jest PKU Cooler, może być podawany od 3 r.ż. Horyzont czasowy analizy zaczyna się w 6 miesiącu życia dziecka ze zdiagnozowaną fenylketonurią (od 6 miesiąca życia można włączać dietę PKU Gel). W związku z tym w ramieniu komparatora, w okresie 6 miesiąc życia – 3 r.ż. przyjmowane będą inne refundowane śsspż, które mogą być stosowane u dzieci w tym wieku (dokładny wykaz tych śsspż znajduje się w AE wnioskodawcy na str. 45-46).

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań dotyczących jakości życia chorych z fenylketonurią i odnalazł dwa badania: *Bosch 2015* oraz *Demirdas 2013*. Dane z tych badań dotyczyły populacji węższej niż określona w ocenianym wskazaniu, dlatego wykorzystano je w analizie wrażliwości. Natomiast dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia podczas przyjmowania śsspż PKU Gel oraz innych śsspż stosowanych w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii, m.in. PKU Cooler, potrzebnych do przeprowadzenia analizy podstawowej, zaczerpnięto z oszacowań własnych opartych na: badaniach *MacDonald 2001*, *Bik-Multanowski 2008* i *Matza 2007* oraz badaniu ankietowym wśród rodziców dzieci chorych na fenylketonurię i opiniach ekspertów klinicznych wnioskodawcy.

Tabela 21. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Cena zbytu netto PKU Gel		Dane wnioskodawcy
		Dane wnioskodawcy
Wiek chorego włączający do terapii PKU Gel o smaku neutralnym	0,5 r.ż.	Etykieta produktu PKU Gel
Wiek chorego włączający do terapii PKU Gel o smaku malinowym lub pomarańczowym	1 r.ż.	Etykieta produktu PKU Gel
Wiek chorego wyłączający z terapii wnioskowaną dietą	10 r.ż.	Etykieta produktu PKU Gel
Zapotrzebowanie na białko z preparatów białkozastępczych	85%	Cabalska 2000
Średnie dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU	AE wnioskodawcy, tabela nr 2, str. 26-27	WHO i Senddecka 2001
Jakość życia osób leczących się PKU Gel		Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie: <i>MacDonald 2001</i> , <i>Bik-Multanowski 2008</i> oraz <i>Matza 2007</i>
Jakość życia osób leczących się komparatorami		Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie: <i>MacDonald 2001</i> , <i>Bik-Multanowski 2008</i> , <i>Matza 2007</i> , opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy, oraz badania ankietowego rodziców dzieci chorych na PKU
Średni poziom Phe osoby spożywającej inną dietę niż PKU Gel (w przypadku spożywania całej zalecanej dawki)	311 µmol/L	<i>MacDonald 2001</i>
Średni poziom Phe osoby spożywającej dietę PKU Gel	318 µmol/L	<i>MacDonald 2001</i>
Odsetek chorych niespożywających całej zalecanej dziennej dawki białka w przypadku PKU Gel		Założenie wnioskodawcy
Średni przyrost poziomu Phe w wyn ku spożycia diety mniejszego niż zalecane		Opinia ekspertów klinicznych wnioskodawcy
Odsetek chorych niespożywających całej zalecanej dziennej dawki białka w przypadku komparatorów		Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród rodziców dzieci chorych na PKU
Średni poziom Phe osoby spożywającej inną dietę niż PKU Gel (w przypadku niespożywania całej zalecanej dawki)		Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie: <i>MacDonald 2001</i> , opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy i ankiet od rodziców dzieci chorych na PKU
Produkt stosowany po 10 r.ż. w ramieniu PKU Cooler i PKU Gel	PKU Cooler	Założenie wnioskodawcy

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania PKU Gel vs PKU Cooler, dożywni horyzont czasowy

Parametr	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS)		Perspektywa wspólna bez RSS (z RSS)	
	PKU Gel	PKU Cooler	PKU Gel	PKU Cooler
Koszt leczenia [PLN]	561 307,06	541 508,92	563 461,71	543 609,76
Koszt inkrementalny [PLN]	19 798,14		19 851,96	
Efekt [QALY]	23,82	23,68	23,82	23,68
Efekt inkrementalny [QALY]	0,14		0,14	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	138 708,57		139 085,60	
Progowa cena zbytu netto produktu PKU Gel* [PLN]	568,69		568,50	

* Cena zbytu netto produktu PKU Gel, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia technologii opcjonalnej, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu wynoszącego 125 955 PLN.

Według modelu wnioskodawcy, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu PKU Cooler przez PKU Gel wynosi:

- z perspektywy NFZ: 138 708,57 PLN/QALY w wariacie bez RSS oraz [redacted] w wariacie z RSS, oraz
- z perspektywy wspólnej: 139 085,60 PLN/QALY w wariacie bez RSS oraz [redacted] w wariacie z RSS.

W wariacie bez RSS, w obu perspektywach, wyniki przekraczają ustawową wysokość progu opłacalności (125 955 PLN), więc w tym przypadku stosowanie PKU Gel w porównaniu do PKU Cooler jest kosztowo nieefektywne.

W wariacie z RSS, w obu perspektywach, wyniki nie przekraczają wysokości progu opłacalności (125 955 PLN), więc w tym przypadku stosowanie PKU Gel w porównaniu do PKU Cooler jest kosztowo efektywne.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 125 955 PLN, oszacowana przez wnioskodawcę cena progowa zbytu netto śsspż PKU Gel z perspektywy płatnika publicznego wynosi 568,69 PLN w wariacie bez RSS oraz [redacted] w wariacie z RSS, natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) cena ta wynosi 568,50 PLN w wariacie z bez RSS oraz [redacted] w wariacie z RSS.

Zapisy, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, nie dotyczą środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, do których należy oceniania technologia PKU Gel.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej zestawiono parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości:

- stopy dyskontowe - w ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie: 1) 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych; 2) 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych; oraz 3) 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych (w a. podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych);
- dopasowanie dla krzywej opisującej relację średni poziom EQ-5D, a średni poziom PGWBI: liniowe oraz wykładnicze (w a. podstawowej zastosowano dopasowanie potęgowe);

- dopasowanie dla krzywej opisującej relację średni poziom PGWBI, a średni poziom Phe: logarytmiczne, potęgowa oraz wykładnicze (w a. podstawowej zastosowano dopasowanie liniowe);
- średni przyrost poziomu Phe (%) w wyniku spożycia diet mniejszego niż zalecane, dane na podstawie opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy – [REDACTED]
- jakość życia osób leczących się PKU Gel: [REDACTED].

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy powodują zmiany wnioskowania odnośnie opłacalności ocenianej technologii medycznej w porównaniu do komparatora:

- w wariancie bez RSS oceniana technologia PKU Gel jest efektywna kosztowo w porównaniu do PKU Cooler dla parametrów tj.:
 - ✓ dyskontowanie 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
 - ✓ dopasowanie dla krzywej opisującej relację średni poziom PGWBI, a średni poziom Phe: wykładnicze; oraz
 - ✓ jakość życia osób leczących się PKU Gel: [REDACTED];
- w wariancie z RSS oceniana technologia PKU Gel jest nieefektywna kosztowo w porównaniu do PKU Cooler dla parametrów tj.:
 - ✓ dyskontowanie 5% dla wyników zdrowotnych i kosztów;
 - ✓ dopasowanie dla krzywej opisującej relację średni poziom PGWBI, a średni poziom Phe: logarytmiczne oraz potęgowe;
 - ✓ średni przyrost poziomu Phe (%) w wyniku spożycia diet mniejszego niż zalecane na poziomie [REDACTED]; oraz
 - ✓ jakość życia osób leczących się PKU Gel [REDACTED]

Na podstawie analizy wrażliwości można wnioskować, że największy wpływ na wyniki analizy kosztów-użyteczności ma wartość parametru jakim jest jakość życia osób leczących się PKU Gel (testowane wartości: [REDACTED]). Zmiana pozostałych rozpatrywanych parametrów nie wpływa na zmianę oszacowanego ICUR o więcej niż 20% wartości z analizy podstawowej.

Największy wpływ na wzrost współczynnika ICUR ma jakość życia osób leczących się PKU Gel [REDACTED] – w perspektywie NFZ parametr ICUR wyniósł 286 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS, natomiast w perspektywie wspólnej parametr ICUR wyniósł 287 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS.

Największy wpływ na obniżenie współczynnika ICUR ma jakość życia osób leczących się PKU Gel [REDACTED] – w perspektywie NFZ parametr ICUR wyniósł 78 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS, natomiast w perspektywie wspólnej parametr ICUR wyniósł 79 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS.

Cena progowa

Najwyższą cenę progową uzyskano dla parametru jakość życia osób leczących się PKU Gel [REDACTED] – w perspektywie NFZ wyniosła ona 616,68 PLN w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS, natomiast w perspektywie wspólnej wyniosła ona 616,5 PLN w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS.

Najniższą cenę progową uzyskano dla parametru jakość życia osób leczących się PKU Gel [REDACTED] – w perspektywie NFZ wyniosła ona 536,55 PLN w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS, natomiast w perspektywie wspólnej wyniosła ona 536,36 PLN w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Populacja docelowa określona wskazaniem do stosowania śsspż PKU Gel nie jest zgodna z populacją włączaną do badania <i>MacDonald 2001</i> , którego wyniki wykorzystano do oszacowań w ramach analizy ekonomicznej (wiek dzieci z populacji docelowej to 6 miesi życia – 10 rok życia, natomiast do wspomnianego badania włączano dzieci w wieku 1-10 lat). Należy podkreślić, że ograniczenie to zostało zidentyfikowane także przez wnioskodawcę.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Na podstawie zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego dowodów naukowych, jako komparator dla wnioskowanego śsspż PKU Gel, w analizie ekonomicznej wskazano PKU Cooler. W ramach analizy ekonomicznej założono, że PKU Cooler mogą stosować dzieci od 3 r.ż., co jest zgodne z jego aktualnie refundowanym wskazaniem, natomiast do 3 r.ż. dzieci w ramieniu komparatora mogą przyjmować inne śsspż refundowane ze środków publicznych. W opinii analityków Agencji, zasadne byłoby przedstawienie dodatkowo oszacowań dla wariantu, uwzględniającego w ramieniu komparatora wszystkie diety eliminacyjne, które są aktualnie refundowane w populacji dzieci powyżej 3 r.ż.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań dowodzących wyższości bądź równoważności ocenianego produktu względem innych preparatów białkozastępczych. W jedynym włączonym do przeglądu badaniu porównawczym, PKU Gel był oceniany w ramieniu komparatora, wraz z innymi dietami eliminacyjnymi (PKU Gel stosowało 10 pacjentów, natomiast pozostali 4 pacjenci przyjmowali inne produkty), z kolei w ramieniu interwencji wszyscy pacjenci otrzymywali PKU Cooler (14 osób).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	–
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	–
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/NIE	Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie kosztów-użyteczności zostały oszacowane na podstawie obliczeń własnych wnioskodawcy. Należy zwrócić uwagę na niską wiarygodność tych oszacowań (patrz komentarz w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA).
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Testowane w ramach analizy wrażliwości parametry zostały przedstawione w rozdziale 5.2.3. niniejszej AWA.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, rekomendacji refundacyjnych zagranicznych instytucji HTA czy zagranicznych raportów HTA odpowiadających rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu, mogących służyć do oceny założeń i struktury modelu wnioskodawcy.

Technika analityczna

Wnioskodawca dla porównania PKU Gel z PKU Cooler wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności, przy czym w opinii analityków Agencji właściwszą techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów.

Powyższe wynika z faktu, iż w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności konieczne było przyjęcie szeregu założeń do oszacowania jakości życia (kalkulacji dokonano m.in. w oparciu o niskiej jakości badanie jednoramienne dotyczące preparatu PKU Gel odnalezione w ramach analizy klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych wnioskodawcy, a także inne badania niezgodne z populacją docelową), co wpływa na wiarygodność otrzymanych oszacowań dotyczących uzyskiwanego efektu zdrowotnego zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora. Według modelu wnioskodawcy, zastosowanie ocenianego PKU Gel wiąże się z uzyskaniem lepszych efektów zdrowotnych niż zastosowanie produktów z ramienia PKU Cooler, co jest mało wiarygodnym wynikiem, z uwagi na brak badań porównawczych dowodzących przewagi ocenianego preparatu PKU Gel nad wybranym komparatorem. W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań dowodzących wyższości bądź równoważności ocenianego produktu względem innych preparatów białkozastępczych - w jedynym włączonym do przeglądu badaniu porównawczym, PKU Gel był oceniany w ramieniu komparatora, wraz z innymi dietami eliminacyjnymi (PKU Gel stosowało 10 pacjentów, natomiast pozostali 4 pacjenci przyjmowali inne produkty), z kolei w ramieniu interwencji wszyscy pacjenci otrzymywali PKU Cooler (14 osób).

Także analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy kosztów-użyteczności ma wartość parametru jakim jest jakość życia.

Mając na uwadze powyższe, w ramach obliczeń własnych przeprowadzono oszacowania uwzględniające jedynie koszty poszczególnych diet eliminacyjnych.

Komparator

Na podstawie zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego dowodów naukowych, jako komparator dla wnioskowanego śsspż PKU Gel, w analizie ekonomicznej wskazano PKU Cooler. W ramach analizy ekonomicznej założono, że PKU Cooler mogą stosować dzieci od 3 r.ż., co jest zgodne z jego aktualnie refundowanym wskazaniem, natomiast do 3 r.ż. dzieci w ramieniu komparatora mogą przyjmować inne śsspż refundowane ze środków publicznych. W opinii analityków Agencji, zasadne byłoby przedstawienie dodatkowo oszacowań dla wariantu, uwzględniającego w ramieniu komparatora wszystkie diety eliminacyjne, które są aktualnie refundowane w populacji dzieci powyżej 3 r.ż. Oszacowania z uwzględnieniem wszystkich refundowanych w grupie docelowej śsspż w ramieniu komparatora przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji (patrz rozdz. 5.3.4. niniejszego dokumentu).

Horyzont czasowy

Wnioskodawca przeprowadził analizę w horyzoncie dożywotnim. W opinii analityków Agencji podejście w analizach wnioskodawcy odnośnie wyboru horyzontu analizy jest uzasadnione.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane do przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności zostały oszacowane przez wnioskodawcę m.in. w oparciu o abstrakt konferencyjny *MacDonald 2001* (badanie jednoramienne dotyczące PKU Gel), przy przyjęciu licznych założeń oraz przybliżeń (opisane w podpunkcie „Ograniczenia według wnioskodawcy” niniejszego podrozdziału AWA), niektórych opartych na opiniach ekspertów klinicznych wnioskodawcy czy też na ankiecie przeprowadzonej wśród rodziców dzieci z fenyloketonurią. Wykorzystane do tych oszacowań źródła danych mają znaczący wpływ na wiarygodność otrzymanych wyników dotyczących uzyskiwanego efektu zdrowotnego zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora. Według oszacowań wnioskodawcy, zastosowanie ocenianego PKU Gel wiąże się z uzyskaniem lepszych efektów zdrowotnych niż zastosowanie produktów z ramienia PKU Cooler, co jest mało wiarygodnym wynikiem, z uwagi na brak potwierdzenia w odnalezionych badaniach klinicznych (w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównawczych dowodzących przewagi ocenianego preparatu PKU Gel nad wybranym komparatorem).

Należy przy tym podkreślić, że jakość życia u osób leczonych dietą PKU Gel jest najbardziej niepewnym parametrem testowanym w ramach analizy wrażliwości – ma największy wpływ na oszacowania wartości ICUR.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2016 r. na wykazie A 2. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii stosowane są te same śsspż co na wykazie przedstawionym na Obwieszczeniu MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r. (obwieszczenie aktualne na dzień złożenia wniosku). Wspomniane śsspż finansowane są na tym samym poziomie i wg tych samych zasad na obu Obwieszczeniach. W związku z tym, wykonanie obliczeń własnych w tym zakresie nie było konieczne.

Wybrane ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 13 AE)

- „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 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 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. (...)”;
- „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 (...). Na podstawie wyników ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych zajmujących się chorymi na PKU (...) oraz wyników ankiet przeprowadzonych wśród rodziców dzieci chorych na PKU (...) 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, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką kosztów-użyteczności”;
- „Jakość życia w niniejszym modelu była szacowana przy założeniu, że w przypadku spożywania PKU Gel jakość życia jest wyższa niż w momencie przyjmowania innych diet eliminacyjnych. Podstawą do takiego wniosku był fakt, że PKU Gel jest dietą niskooobjętościową, w związku z czym założono, że w przypadku przyjmowania PKU Gel wszyscy chorzy będą spożywać całą zalecaną dawkę produktu (...)”;
- „Kolejnym ograniczeniem (...) analizy jest sposób szacowania jakości życia chorych na PKU w przypadku przyjmowania diety PKU Gel oraz innych diet eliminacyjnych. W ramach przeglądu systematycznego do jakości życia nie odnaleziono badań określających jakość życia chorych na PKU w populacji docelowej (...). Oszacowania wykonane na podstawie tych badań zostały włączone do analizy wrażliwości, natomiast jakość życia do analizy podstawowej została wyznaczona w inny sposób. Na podstawie badań: *MacDonald 2001* (badanie włączone do Analizy klinicznej), *Bik-Multanowski 2008*, *Matza 2007* oraz ankiet od ekspertów klinicznych i rodziców dzieci chorych na PKU (...), dokonano oszacowań jakości życia wg następującej kolejności i przy przyjęciu szeregu założeń oraz przybliżeń, które stanowią ograniczenia niniejszej analizy (...)”.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono:

- walidację wewnętrzną, która polegała na tym, że każdą zmienną wprowadzoną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnionych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono także analizę wrażliwości;
- próbę walidacji zewnętrznej, która polegała na przeprowadzeniu przeglądu analiz ekonomicznych w ocenianej populacji, w celu możliwości porównania z modelem skonstruowanym przez wnioskodawcę. Ostatecznie nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej.

W opinii analityków Agencji zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z uwagami przedstawionymi w rozdziale 5.3. niniejszego opracowania, w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono oszacowania z uwzględnieniem jedynie kosztów diet eliminacyjnych.

Oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Tabela 24. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania PKU Gel vs PKU Cooler, dożywotni horyzont czasowy (oszacowania własne Agencji przy użyciu modelu wnioskodawcy)

Parametr	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS)		Perspektywa wspólna bez RSS (z RSS)	
	PKU Gel	PKU Cooler	PKU Gel	PKU Cooler
Koszt leczenia [PLN]	561 307,06	541 508,92	563 461,71	543 609,76
Koszt inkrementalny [PLN]	19 798,14		19 851,96	
Progowa cena zbytu netto produktu PKU Gel* [PLN]	506,35		506,15	

* Cena zbytu netto produktu PKU Gel, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, jest równa zero.

Według obliczeń własnych Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy, w horyzoncie dożywotnim, stosowanie preparatu PKU Gel jest droższe niż zastosowanie innych diet eliminacyjnych z ramienia PKU Cooler. Oszacowany koszt inkrementalny z perspektywy NFZ wyniósł 19,8 tys. PLN (w wariancie z RSS), natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta) wyniósł 19,9 tys. PLN (w wariancie z RSS). Cena zbytu netto produktu PKU Gel, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, jest równa zero, z perspektywy NFZ wyniosła 506,35 PLN (w wariancie z RSS), z kolei z perspektywy wspólnej wyniosła 506,15 PLN (w wariancie z RSS).

Oszacowania w miesięcznym horyzoncie czasowym

Dodatkowo w ramach obliczeń własnych Agencji, przy użyciu kalkulatora stworzonego w programie MS Excel, przeprowadzono oszacowania dla miesięcznego horyzontu czasowego, w zależności od przedziału wiekowego, przy następujących założeniach:

- koszty w ramieniu wnioskowanego preparatu PKU Gel oszacowano z uwzględnieniem średniego kosztu za 1 g białka dla preparatu PKU Gel;
- koszty w ramieniu komparatora oszacowano z uwzględnieniem średniego ważonego kosztu za 1 g białka finansowanych ze środków publicznych diet eliminacyjnych dla dzieci w wieku od 6 miesięcy życia do 10 lat (na podstawie danych przekazanych przez NFZ za 2015 rok oszacowano populacyjny udział w rynku dla każdego śsspż w zależności od wieku dziecka; następnie przeprowadzono korektę, tak aby udziały w rynku dla preparatów z Obwieszczenia MZ sumowały się do 100%);

- średnie dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU oraz zapotrzebowanie na białko z preparatów białkozastępczych, w zależności od przedziału wiekowego, przyjęto zgodnie z założeniami wnioskodawcy opisanymi w AE na str. 26-27;
- założono, że liczba dni w miesiącu wynosi 30,44.

Oszacowania przedstawione w poniższej tabeli należy traktować jako oszacowania pomocnicze.

Tabela 25. Zestawienie kosztów dla porównania PKU Gel vs refundowane śsspż – miesięczny horyzont czasowy

Wiek (ukończone lata)	Perspektywa wspólna bez RSS (z RSS)		Różnica kosztów bez RSS (z RSS) [PLN]	Cena progowa* bez RSS (z RSS) [PLN]
	Koszt leczenia PKU Gel [PLN]	Koszt leczenia refundowanymi śsspż [PLN]		
6-12 miesięcy		1 639,64		
1-3 lata		1 338,37		
4-6 lat		1 709,61		
7-9 lat		1 918,34		
10-12 lat		2 363,81		

* Cena zbytu netto produktu PKU Gel, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, jest równa zero.

Według oszacowań przedstawionych w powyższej tabeli wynika, że PKU Gel jest droższy względem komparatora dla większości przedziałów wiekowych (tańszy jest jedynie dla dzieci w przedziale wiekowym 6-12 miesięcy).

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej, dla porównania PKU Gel z PKU Cooler przeprowadził analizę kosztów-użyteczności, przy czym w opinii analityków Agencji cechuje się ona małą wiarygodnością.

Powyższa ocena wynika z faktu, iż w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności konieczne było przyjęcie przez wnioskodawcę szeregu założeń, które wpływają na wiarygodność otrzymanych oszacowań dotyczących uzyskiwanego efektu zdrowotnego zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora. Według modelu wnioskodawcy, zastosowanie ocenianego PKU Gel wiąże się z uzyskaniem lepszych efektów zdrowotnych niż zastosowanie produktów z ramienia PKU Cooler, co jest mało wiarygodnym wynikiem, z uwagi na brak badań porównawczych dowodzących przewagi ocenianego preparatu PKU Gel nad wybranym komparatorem.

Mając na uwadze powyższe, w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania z uwzględnieniem jedynie kosztów porównywanych interwencji.

Według obliczeń własnych Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy, w horyzoncie dożywotnym, stosowanie preparatu PKU Gel jest droższe niż zastosowanie innych diet eliminacyjnych z ramienia PKU Cooler finansowanych ze środków publicznych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla diety eliminacyjnej PKU Gel stosowanej w fenylketonurii”.

Populacja

Populację docelową dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śssp) PKU Gel stanowią dzieci chore na fenylketonurię w wieku od 6 miesięcy do 10 lat.

Perspektywa

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy (lata 2017-2018).

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszt stosowania diet eliminacyjnych w fenylketonurii.

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet porównano:

- „scenariusz istniejący” zakładający brak refundacji śssp PKU Gel w ocenianym wskazaniu. Według założeń, we wskazaniu tym mogą być refundowane wszystkie dostępne na wykazie śssp zarejestrowane w docelowej grupie wiekowej, stosowane w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii (wg *Obwieszczenia MZ* z dnia 25 kwietnia 2016 r., aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego);
- „scenariusz nowy” zakładający, że śssp PKU Gel będzie refundowany w ocenianym wskazaniu razem ze wszystkimi śssp refundowanymi w scenariuszu istniejącym.

Poziom odpłatności świadczeniobiorcy w przypadku wszystkich finansowanych diet eliminacyjnych zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym to ryczałt.

Wnioskowany śssp PKU Gel ma być refundowany w ramach odrębnej grupy limitowej. Aktualnie, każdy ze śssp refundowany w diecie eliminacyjnej w przebiegu fenylketonurii należy do odrębnej grupy limitowej. Jest to zgodne z opinią Rady Konsultacyjnej z dnia 30 stycznia 2012 roku.

Wnioskodawca założył, że w scenariuszu istniejącym udziały w rynku poszczególnych śssp refundowanych w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii są zgodne z tabelą nr 9 na str. 49-51 oraz z tabelą nr 10 na str. 54-88 w AWB wnioskodawcy. W scenariuszu nowym założono przejęcie udziałów w rynku przez śssp PKU Gel na poziomie ██████ (w grupie wiekowej 6 m.ż.-1 r.ż.: smak neutralny ██████, smak pomarańczowy i malinowy: ██████ natomiast w grupie wiekowej 1 r.ż.-10 r.ż.: smak neutralny ██████, smak pomarańczowy i malinowy: każdy po ██████). Udziały pozostałych refundowanych w ramach scenariusza nowego śssp przedstawiono w tabeli nr 12, na str. 91-107 w AWB wnioskodawcy.

Wiek chorego rozpoczynającego terapię PKU Gel o smaku neutralnym to 6 miesięcy życia, natomiast dla PKU Gel smakowych, jest to 1 rok życia.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, analiza podstawowa [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ – bez RSS (z RSS)	
	I rok refundacji	II rok refundacji
Scenariusz istniejący		
Koszty całkowite:	■	■
w tym koszt: PKU Gel: smak neutralny	■	■
w tym koszt: PKU Gel: smak pomarańczowy	■	■
w tym koszt: PKU Gel: smak malinowy	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty całkowite:	■	■
w tym koszt: PKU Gel: smak neutralny	■	■
w tym koszt: PKU Gel: smak pomarańczowy	■	■
w tym koszt: PKU Gel: smak malinowy	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty całkowite	0,20 ■	0,20 ■

Według oszacowań wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu śsspz PKU Gel w ocenianym wskazaniu w obu latach, bez względu na uwzględnienie bądź nie instrumentu podziału ryzyka (RSS), odnotowane zostaną dodatkowe wydatki płatnika publicznego w stosunku do scenariusza istniejącego. Zgodnie z modelem wnioskodawcy, dodatkowe koszty wniosą: **0,20 mln PLN** w wariancie bez RSS, oraz ■, zarówno w pierwszym jak i w drugim roku analizy.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono również z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wyniki inkrementalne są podobne do tych oszacowanych w analizie podstawowej przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybór dwuletniego horyzontu czasowego jest zgodny z §3 pkt. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że PKU Gel zdobędzie ok. ■ udziałów w rynku diet eliminacyjnych dla chorych na fenylketonurię. Założenie to zostało oparte o wyniki przeprowadzonego wśród rodziców dzieci chorych na PKU badania ankietowego, stąd cechuje się ono niepewnością.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel nie jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	W scenariuszu nowym AWB oszacowano sprzedaż produktu PKU Gel na poziomie wyższym niż wynika to z zadeklarowanej wielkości dostaw, w przypadku jego objęcia refundacją.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt PKU Gel ma być dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności ryczałt.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Aktualnie, każdy ze śsspz refundowany w diecie eliminacyjnej w przebiegu fenyloketonurii należy do odrębnej grupy limitowej (jest to zgodne z opinią Rady Konsultacyjnej z dnia 30 stycznia 2012 roku).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości w wariantach minimalnym i maksymalnym oraz analizę w wariantach alternatywnych. Szczegóły zostały przedstawione w Rozdziale 6.1.2. niniejszej AWA.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano żadnych błędów wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet.

W analizie wnioskodawcy w celu oszacowania populacji docelowej, w której dieta eliminacyjna PKU Gel będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji, wykorzystano odpowiedzi udzielone przez rodziców dzieci chorych na PKU w badaniu ankietowym, stąd oszacowania te cechują się niepewnością.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, łączna liczba pacjentów w wieku do 10 r.ż., którym zrefundowano środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w diecie eliminacyjnej w fenyloketonurii wyniosła 771 osób w 2014 r. oraz 681 osób w 2015 roku. Z uwagi na fakt, że w analizie wnioskodawcy maksymalna liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku została oszacowana na nieco niższym poziomie (), w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania, mające charakter analizy wrażliwości, z uwzględnieniem maksymalnej populacji pacjentów wynikającej z danych NFZ tj. 771 osób rocznie.

W opinii analityków Agencji wnioskodawca zasadnie założył finansowanie ocenianego śsspz PKU Gel w ramach odrębnej grupy limitowej. Aktualnie każdy ze śsspz refundowany jest w ramach odrębnej grupy limitowej (zgodnie z opinią wydaną przez Radę Konsultacyjną dnia 30 stycznia 2012 roku).

Wnioskodawca zakłada ryczałtowy poziom odpłatności, co jest zgodne z art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej, w którym wskazano, że do odpłatności ryczałtowej kwalifikuje się śsspz wymagający stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałaby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę.

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ* z dnia 29 czerwca 2016 r. na wykazie A 2. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w diecie eliminacyjnej w fenyloketonurii stosowane są te same śsspz co na wykazie przedstawionym na *Obwieszczeniu MZ* z dnia 25 kwietnia 2016 r. (obwieszczenie aktualne na dzień złożenia wniosku). Wspomniane śsspz finansowane są na tym samym poziomie i wg tych samych zasad na obu obwieszczeniach. W związku z tym, wykonanie obliczeń własnych w tym zakresie nie było konieczne.

Wybrane ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 7 AWB)

- „W związku z tym, że brakuje opracowań pozwalających dokładnie określić populację spełniającą kryteria kwalifikacji do terapii z wykorzystaniem wnioskowanej technologii, oszacowanie rocznej liczebności wskazanej populacji chorych wykonano w oparciu o przybliżone dane uwzględniające skalę chorobowości PKU w Polsce, tablice trwania życia publikowane przez Główny Urząd Statystyczny oraz dane o populacji

i liczbie urodzeń w Polsce w latach 1997 – 2014”. W oszacowaniu populacji docelowej wnioskodawcy przyjęto szereg założeń oraz przybliżeń (...).”

- „(...) w oszacowaniu populacji, w której dieta eliminacyjna PKU Gel będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji, wykorzystano odpowiedzi udzielone przez rodziców dzieci chorych na PKU w badaniu ankietowym (...). W ramach obliczeń wykonanych na odpowiedziach z 44 ankiet uzyskano oszacowanie wskazujące, że przeciętnie ok. [] zalecanej przez lekarzy ilości białka nie jest spożywane przez dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat, przez zbyt dużą objętość preparatów białkozastępczych. W związku z tym, że dieta eliminacyjna PKU Gel jest dietą niskoobjętościową, przyjęto upraszczające założenie, że PKU Gel zdobędzie ok. [] udziałów w terapii chorych na fenylketonurię w wieku od 6 miesięcy do 10 lat w I i II roku analizy”;
- „W związku z tym, że brakuje danych pozwalających dokładnie określić udziały poszczególnych diet eliminacyjnych stosowanych w PKU w scenariuszu istniejącym i nowym, dokonano oszacowań tychże udziałów i prognozowanej wielkości refundacji poszczególnych diet, przyjmując szereg założeń oraz przybliżeń, które stanowią ograniczenia (...) analizy”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach minimalnym i maksymalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne, perspektywa płatnika publicznego (wariant minimalny – maksymalny) [mln PLN]

Scenariusz	bez RSS		z RSS	
	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2017	Rok 2018
Scenariusz minimalny	0,19	0,19	[]	[]
Scenariusz maksymalny	0,22	0,21	[]	[]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że dodatkowe koszty płatnika publicznego wynoszą:

- w scenariuszu minimalnym w wariantcie bez RSS: 0,19 mln PLN rocznie,
- w scenariuszu minimalnym w wariantcie z RSS: []
- w scenariuszu maksymalnym bez RSS: 0,22 mln PLN w roku 2017 oraz 0,21 mln PLN w roku 2018,
- w scenariuszu maksymalnym z RSS: []

Przy przyjętych założeniach, w żadnym z wariantów analizy wrażliwości wnioskowanie z analizy wpływu na budżet nie ulega zmianie.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, łączna liczba pacjentów w wieku do 10 r.ż., którym zrefundowano środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii wyniosła 771 osób w 2014 r. oraz 681 osób w 2015 roku. Z uwagi na fakt, że w analizie wnioskodawcy maksymalna liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku została oszacowana na nieco niższym poziomie ([]), w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania, mające charakter analizy wrażliwości, z uwzględnieniem maksymalnej populacji pacjentów wynikającej z danych NFZ tj. 771 osób rocznie.

Tabela 30. Liczebność populacji – obliczenia własne Agencji (analiza wrażliwości)

Populacja	I rok	II rok	Komentarz
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	771 os.	771 os.	Na podstawie danych przekazanych do AOTMiT przez NFZ
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[]	[]	Oszacowania wynikające z założeń przyjętych w modelu wnioskodawcy

Poniżej przedstawione oszacowania przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne Agencji (analiza wrażliwości) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ – bez RSS (z RSS)	
	Rok 2017	Rok 2018
Scenariusz istniejący		
Koszty całkowite:	■	■
w tym koszt: PKU Gel: smak neutralny	■	■
w tym koszt: PKU Gel: smak pomarańczowy	■	■
w tym koszt: PKU Gel: smak malinowy	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty całkowite:	■	■
w tym koszt: PKU Gel: smak neutralny	■	■
w tym koszt: PKU Gel: smak pomarańczowy	■	■
w tym koszt: PKU Gel: smak malinowy	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty całkowite	0,25 ■	0,25 ■

Według oszacowań własnych Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu śsspż PKU Gel w ocenianym wskazaniu w obu latach, bez względu na uwzględnienie bądź nie instrumentu podziału ryzyka (RSS), odnotowane zostaną dodatkowe wydatki płatnika publicznego w stosunku do scenariusza istniejącego. Dodatkowe koszty wniosą: **0,25 mln PLN** w wariantcie bez RSS, oraz ■, zarówno w pierwszym jak i w drugim roku analizy.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet zostały przedstawione zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego oraz pacjenta). Ze względu na sposób finansowania ocenianego śsspż PKU Gel uwzględnienie takich perspektyw jest zasadne.

W analizie wnioskodawcy w celu oszacowania populacji docelowej, w której dieta eliminacyjna PKU Gel będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji, wykorzystano odpowiedzi udzielone przez rodziców dzieci chorych na PKU w badaniu ankietowym, stąd oszacowania te, a co za tym idzie także oszacowania kosztów inkrementalnych cechują się niepewnością.

Oszacowania analizy wpływu na budżet, sugerują że wydanie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano rozwiązania, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz) PKU Gel. Rozważono horyzont czasowy pokrywający się z horyzontem Analizy wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy, tj. obejmujący okres od stycznia 2017 do końca grudnia 2018 roku.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano obniżenie „ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w *Obwieszczeniu MZ* w sprawie wykazu leków refundowanych) przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji administracyjnej dotyczącej analizowanych grup leków”. Wnioskodawca proponuje obniżenie ceny urzędowej o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej.

Dokonania oszczędności, które proponuje wnioskodawca uwolniłoby około 5,94 mln PLN. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy

Katalog	Oszczędności [mln PLN]
Oszczędności w ramach programu lekowego	4,98
Oszczędności w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii	0,96
Suma oszczędności	5,94

Łączna suma szacowanych przez wnioskodawcę środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań jest wyższa od oszacowanego przez wnioskodawcę wzrostu kosztów refundacji z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel stosowanego w ramach diety eliminacyjnej w fenylketonurii przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/> oraz <http://www.lancsmmg.nhs.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.health.gov.on.ca/en/> oraz <http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.msac.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>, <https://www.tga.gov.au/browse-auspars-active-ingredient>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>,
- Belgia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.08.2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „PKU Gel”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- informację ze spotkania *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) w 2008 roku, w czasie którego oceniano m.in. produkty stosowane w fenylketonurii, m.in. PKU Gel. Zarekomendowano, aby PKU Gel znalazł się na liście produktów refundowanych. Podkreślono jego zalety, tj. niska objętość, smak, a także to, że jest alternatywą dla dzieci chorych na fenylketonurię powyżej 6 miesięcy życia;
- informację *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) z 2001 roku dotyczącą wydania pozytywnej rekomendacji dla finansowania PKU Gel (w dokumencie nie podano uzasadnienia decyzji) oraz informację z 2010 roku, w której zarekomendowano zmianę zawartości saszetki PKU Gel z 20 na 24 gramy produktu.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	pacjenci PKU	brak
Belgia	100%	pacjenci PKU	brak
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	100%	pacjenci PKU	brak
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	100%	pacjenci PKU	brak
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	100%	pacjenci PKU	brak
Holandia	100%	pacjenci PKU	brak
Irlandia	100%	pacjenci PKU	brak
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	pacjenci PKU	brak
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	100%	pacjenci PKU	brak
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	100%	pacjenci PKU	brak
Wielka Brytania	100%	pacjenci PKU	brak
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę śsspż PKU Gel jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W krajach tych poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W każdym z tych krajów finansowanie śsspż PKU Gel jest ograniczone do pacjentów PKU. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych, otrzymano 1 odpowiedź.

Niżej przedstawiona opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 34. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej</p>	<p>„PKU Gel jest bardzo przydatnym preparatem pozwalającym na rozwój prawidłowych nawyków żywieniowych u niemowląt i małych dzieci z fenyloketonurią. Wykazują one zróżnicowaną, indywidualną tolerancję preparatów bez fenyloalaniny. Potrzebny jest więc szeroki wachlarz dostępnych preparatów, aby osiągnąć optymalną kontrolę wyrównania metabolicznego u pacjentów.”</p>	<p>bd</p>	<p>„PKU Gel jako skoncentrowany preparat w postaci żelu (tzw. <i>secondn-stage protein substitute</i>) bardzo ułatwia rozszerzanie diety u niemowląt i małych dzieci z fenyloketonurią. PKU Gel o smaku neutralnym stosowany jest od 6. m.ż. do 10 r.ż., a PKU Gel o smaku malinowym i pomarańczowym – od 1 r.ż. do 10 r.ż. Uwzględnienie w diecie pacjentów udziału preparatu PKU Gel w niewielkiej objętości pozwala na spożycie większej ilości innych produktów.”</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie występowało o opinie organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.07.2016 roku, znak IK 643384 (data wpływu do AOTMiT 19.07.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż):

- PKU Gel o smaku neutralnym, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g każda, kod EAN: 5060014051448;
- PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g każda, kod EAN: 5060014051455;
- PKU Gel o smaku pomarańczowym, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g każda, kod EAN: 5060014051462.

Problem zdrowotny

Fenyloketonuria (PKU, ang. *phenylketonuria*) jest wrodzoną chorobą metaboliczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Spowodowana jest brakiem lub znacznym obniżeniem aktywności hydroksylazy fenyloalaninowej, enzymu warunkującego przemianę aminokwasu egzogenego fenyloalaniny (Phe, ang. *phenylalanine*) w tyrozynę. Konsekwencją tego zaburzenia jest nadmierne gromadzenie się Phe i fenyloketonów (hiperfenyloalaninemia, HPA) we krwi, płynach ustrojowych i innych tkankach prowadzące do nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, manifestującego się upośledzeniem umysłowym i różnorodnymi zaburzeniami neurologicznymi.

Prawidłowe stężenie fenyloalaniny w osoczu wynosi 0,6-1,2 mg/dl, natomiast w klasycznej postaci fenyloketonurii przekracza 20 mg/dl.

Fenyloketonuria należy do chorób rzadkich. W Polsce PKU występuje ze średnią częstością ok. 1:7500 żywych urodzeń, co oznacza, że rocznie rodzi się około 60 dzieci chorych na PKU, a co 46 osoba dorosła jest nosicielem zmutowanego genu.

Podstawą leczenia chorych na fenyloketonurię klasyczną jest dieta niskofenyloalaninowa, wprowadzona najwcześniej, jak to możliwe, optymalnie w 7-10 dobie życia. Dieta eliminacyjna powinna być stosowana przez okres całego życia, a przynajmniej u niemowląt, dzieci i u kobiet w okresie rozrodczym.

Rokowanie w fenyloketonurii uzależnione jest od jak najszybszego rozpoznania choroby i wprowadzenia od pierwszych dni życia diety eliminacyjnej – ubogofenyloalaninowej. Utrzymanie zalecanych wartości stężenia Phe we krwi umożliwia osiągnięcie oczekiwanej długości życia porównywalnej do osób zdrowych. Nieleczona PKU prowadzi do stałej niepełnosprawności intelektualnej, u osób nieleczonych iloraz inteligencji zwykle nie przekracza 20-40 IQ.

Alternatywne technologie medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy jako komparatory wskazano wszystkie preparaty białkozastępcze nisko- i bezfenyloalaninowe refundowane aktualnie (zgodnie z Obwieszczeniem MZ) w Polsce w ramach diety eliminacyjnej w PKU, mogące być stosowane w populacji docelowej: Easiphen, Lophlex, Milupa PKU 1, Milupa PKU 1 Mix, Milupa PKU 2 Mix, Milupa PKU 2 Prima, Milupa PKU 2 Secunda, Milupa PKU 2 Shake, Phenyl-Free 1, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2HP, PKU Anamix junior, PKU Cooler 10, PKU Cooler 15, PKU Cooler 20, PKU Express 15, PKU Express 20, PKU Lophlex LQ, XP Analog LCP oraz XP Maxamum.

Analiza skuteczności

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań dowodzących wyższości bądź równoważności ocenianego produktu względem innych preparatów białkozastępczych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie randomizowane typu *cross-over* porównujące skuteczność dotychczas przyjmowanych produktów białkozastępczych, w tym PKU Gel (71,4% pacjentów) z preparatem białkozastępczym PKU Cooler. Do przeglądu wnioskodawcy włączono również abstrakt konferencyjny do badania jednoramiennego oceniającego skuteczność zastosowania PKU Gel. Należy zauważyć, że populacja analizowana w badaniach nie obejmuje dzieci w wieku od 6 do 12 miesiąca życia, a więc nie obejmuje całej populacji docelowej. Oba badania przeprowadzone były na małych liczebnie próbach.

Dla większości punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic lub z powodu niedostatecznej ilości danych nie było możliwości określenia istotności statystycznej wyniku, należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż dla małych pod względem liczebności prób (badanie *Gokmen-Ozel 2011*: N = 14, badanie *MacDonald 2001*: N = 9) moc testu może być zbyt niska ażeby wykazać statystyczną istotność różnic.

Na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przewagę w ramieniu PKU Gel względem produktu PKU Cooler stwierdzono w odniesieniu do wartości energetycznej preparatu (wynik istotny statystycznie na korzyść PKU Gel). Jednak należy zauważyć, że jest to parametr świadczący bardziej o samych właściwościach produktu PKU Gel niż skuteczności jego działania.

Produkty w ramieniu PKU Gel okazały się gorsze niż PKU Cooler w odniesieniu do:

- samodzielnego przyjmowania produktu w postaci napoju (wynik istotny statystycznie na korzyść PKU Cooler). W przypadku samodzielnego przyjmowania produktu w postaci napoju różnica była istotna statystycznie na korzyść komparatora, jednakże populacja docelowa środka spożywczego PKU Gel obejmuje dzieci od 6 miesiąca życia, w związku z czym nie przewiduje się samodzielnego spożywania preparatu białkozastępczego, ponadto PKU Gel zgodnie z etykietą produktu może być stosowany zarówno w postaci napoju, jak i żelu, natomiast komparator (PKU Cooler) spożywany jest wyłącznie w postaci napoju;
- stresu odczuwanego przez opiekuna (wynik nieistotny statystycznie bądź brak danych na temat istotności statystycznej różnicy);
- stężenia fenyloalaniny (Phe) we krwi - mediana stężenia Phe we krwi była wyższa w ramieniu PKU Gel niż w ramieniu PKU Cooler przy czym w obu przypadkach wynik mieścił się w rekomendowanych zakresach, należy także zaznaczyć, że nie podano istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Dla punktów końcowych takich jak spadek masy ciała względem masy ciała przed badaniem, a także czas potrzebny do spożycia produktu wynoszący poniżej 5 minut oraz od 21 do 30 minut uzyskano takie same wyniki dla obu badanych ramion.;

Autorzy jednoramiennego badania *MacDonald 2001* stwierdzili, iż żadne z dzieci (N=9) nie wyraziło chęci powrotu do stosowania wcześniej spożywanych preparatów białkozastępczych, a większość pacjentów oceniło teksturę, smak i konsystencję produktu PKU Gel jako dobre.

We włączonych do analizy wnioskodawcy badaniach nie oceniano wpływu wnioskowanego śsspż PKU Gel na istotne klinicznie punkty końcowe takie, jak umieralność i jakość życia związana ze zdrowiem.

Analiza bezpieczeństwa

We włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badaniach nie odnaleziono żadnych doniesień dotyczących zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu produktu PKU Gel. Również w wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanego preparatu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zapisy, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, nie dotyczą** środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, do których należy oceniania technologia PKU Gel.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej, dla porównania PKU Gel z PKU Cooler (w ramieniu komparatora znajdowały się także inne refundowane śsspż) przeprowadził analizę kosztów-użyteczności, w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W opinii analityków Agencji, wyniki analizy wnioskodawcy cechują się małą wiarygodnością. Według modelu wnioskodawcy, zastosowanie ocenianego preparatu PKU Gel wiąże się z uzyskaniem lepszych efektów zdrowotnych niż zastosowanie produktów z ramienia PKU Cooler, co jest mało wiarygodnym wynikiem, z uwagi na brak badań porównawczych dowodzących przewagi ocenianego preparatu PKU Gel nad wybranym komparatorem. Ponadto należy zauważyć, iż w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności konieczne było przyjęcie przez wnioskodawcę szeregu założeń, które wpływają na wiarygodność otrzymanych oszacowań dotyczących uzyskiwanego efektu zdrowotnego zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora.

Mając na uwadze powyższe, w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania z uwzględnieniem jedynie kosztów porównywanych interwencji.

Według obliczeń własnych Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy, w horyzoncie dożywotnym, stosowanie preparatu PKU Gel jest droższe niż zastosowanie innych diet eliminacyjnych z ramienia PKU Cooler. Oszacowany koszt inkrementalny z perspektywy NFZ wyniósł 19,8 tys. PLN ([redacted] w wariancie z RSS), natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta) wyniósł 19,9 tys. PLN ([redacted] w wariancie z RSS). Cena zbytu netto produktu PKU Gel, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii

wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, jest równa zero, z perspektywy NFZ wyniosła 506,35 PLN ([redacted] w wariantcie z RSS), z kolei z perspektywy wspólnej wyniosła 506,15 PLN ([redacted] w wariantcie z RSS).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy porównano następujące scenariusze: „scenariusz istniejący” zakładający brak refundacji śsspż PKU Gel w ocenianym wskazaniu oraz refundację wszystkich dostępnych na wykazie śsspż zarejestrowanych w docelowej grupie wiekowej, stosowanych w diecie eliminacyjnej w fenyloketonurii oraz „scenariusz nowy” zakładający, że śsspż PKU Gel będzie refundowany w ocenianym wskazaniu razem ze wszystkimi śsspż refundowanymi w scenariuszu istniejącym. Analizę przeprowadzono w 2. letnim horyzoncie czasowym.

Poziom odpłatności świadczeniobiorcy w przypadku wszystkich finansowanych diet eliminacyjnych zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym to ryczałt.

Założono, że wnioskowany śsspż PKU Gel ma być refundowany w ramach odrębnej grupy limitowej. Aktualnie, każdy ze śsspż refundowany w diecie eliminacyjnej w przebiegu fenyloketonurii należy do odrębnej grupy limitowej. Jest to zgodne z opinią Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 30 stycznia 2012 roku.

Według oszacowań wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu śsspż PKU Gel w ocenianym wskazaniu, prognozowane są dodatkowe wydatki płatnika publicznego w stosunku do scenariusza istniejącego. Zgodnie z modelem wnioskodawcy, dodatkowe koszty z perspektywy NFZ wniosą 0,20 mln PLN w wariantcie bez RSS, oraz [redacted] w wariantcie z RSS, zarówno w pierwszym jak i w drugim roku analizy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono 3 publikacje: informację *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) z 2001 roku dotyczącą wydania pozytywnej rekomendacji dla finansowania PKU Gel (w dokumencie nie podano uzasadnienia decyzji); informację z 2010 roku, w której zarekomendowano zmianę zawartości saszetki PKU Gel z 20 na 24 gramy produktu oraz informację ze spotkania *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) w 2008 roku, podczas którego zarekomendowano, aby PKU Gel znalazł się na liście produktów refundowanych (podkreślono jego zalety: niską objętość, smak, a także to, że jest alternatywą dla dzieci chorych na fenyloketonurię powyżej 6 miesiąca życia).

13. Źródła

Problem decyzyjny	
<i>Szablewski 2007</i>	Szablewski L, Masewicz M, Grytner-Zięcina B: Zaburzenia Metabolizmu powodowane mutacjami I rola diety jak terapii. I. Fenyloketonuria. Nowa Pediatria 2007; 1: 11-17
<i>Bik-Multanowski 2009</i>	Bik-Multanowski M, Pietrzyk JJ: Genotypowanie a zmiana rodzaju leczenia u pacjentów z fenyloketonurią jako wstęp do farmakogenomiki. Przegl. Lek. 2009; 66:1-2
<i>Blau 2016</i>	Blau N: Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. Hum Mutat. 2016;37(6): 508-15
<i>Sendecka 2001</i>	Sendecka E, Cabalska B: Standardy rozpoznawania i leczenia fenyloketonurii. Med. Wieku Rozwoj 2001; V(1): 77-94
<i>Jarochowicz 2007</i>	Jarochowicz S, Mazur A: Fenyloketonuria – choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie. Przegl Med. Uniwersytetu Rzeszowskiego 2007; 1: 76-90
<i>Jarosz 2012</i>	Jarosz M: Zalecenia zdrowego żywienia w schorzeniach układu krążenia, układu oddechowego, narządu ruchu, psychosomatycznych i onkologicznych. Opracowanie przygotowane na zamówienie Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Instytut Żywności i Żywienia 2012
<i>Yi 2015</i>	Yi SHL, Singh RH: Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 2: CD004731
<i>AOTM-OT.4350.6/JM/2013</i>	Analiza weryfikacyjna Agencji dot. PKU Cooler we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3 r. ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży
Badania pierwotne	
<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	Gokmen-Ozel H, Ferguson C, Evans S, Daly A, MacDonald A: Does a lower carbohydrate protein substitute impact on blood phenylalanine control, growth and appetite in children with PKU?. Molecular Genetics and Metabolism; 2011; 104: 64-67
<i>MacDonald 2001</i>	MacDonald A, Rylance G, Asplin D, Hall SK: PKU Gel: a new protein substitute. NSPKU 2-4 march 2001, 28 th Annual Conference of NSPKU. Programme Information and Abstracts
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<i>ACMG 2014</i>	Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, et al.: Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Genet Med 2014; 16: 188-200
<i>AFDPHE 2005</i>	Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, et al.: Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the French guidelines. Archives de pediatrie 2005; 12: 594-601
<i>Sendecka 2001</i>	Sendecka E, Cabalska B: Standardy rozpoznawania i leczenia fenyloketonurii. Med. Wieku Rozwoj 2001; V(1): 77-94
<i>NIH 2000</i>	The National Institutes of Health: Consensus Development Conference on Phenylketonuria (PKU): Screening and Management. 2000
<i>NIH 2001</i>	Hellekson KL: NIH Consensus Statement on Phenylketonuria. American Family Physician 2001; 63(7): 1430-1432
<i>NSPKU 2014</i>	The National Society for Phenylketonuria (UK) Ltd: Management of Phenylketonuria. 2014
<i>PBAC 2001</i>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: Positive Recommendations made by the PBAC in September 2001 http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-sep-2001 (data dostępu 25.08.2016 r.)
<i>PBAC 2010</i>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: November 2010 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-11/positive-recommendations (data dostępu 25.08.2016 r.)
<i>PTAC 2008</i>	Pharmacology and Therapeutics Advisory: Special Foods Subcommittee of PTAC meeting held 21 November 2008 (minutes for web publishing) http://www.pharmac.govt.nz/2008/11/01/2008-11-21%20Web%20Minutes%20from%20the%20Special%20Foods%20Subcommittee%2021%20November%202008%20meeting.pdf (data dostępu 25.08.2016 r.)
Analiza ekonomiczna i Analiza wpływu na budżet	
<i>Bik-Multanowski 2008</i>	Bik-Multanowski M, Didycz B, Mozrzyk R, Nowacka M, Kałużny L, I in.: Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. J Inher Metab Dis 2008 31 (Suppl 2): 415-418

<i>Bosch 2015</i>	Bosch A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, et al.: Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2015 Jun 18; 10:80
<i>Cabalska 2000</i>	Cabalska B: Charakterystyka białek w diecie dzieci chorych na fenyloketonurię. <i>Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żywnie Dziecka</i> 2000; 2(2): 125-128
<i>Demirdas 2013</i>	Demirdas S, Maurice-Stam H, Boelen CC, Hofstede FC, Janssen MCH, et al.: Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH4); a prospective multi-center cohort study. <i>Mol Genet Metab.</i> 2013; 110:49-56
<i>MacDonald 2001</i>	MacDonald A, Rylance G, Asplin D, Hall SK: PKU Gel: a new protein substitute. NSPKU 2-4 march 2001, 28 th Annual Conference of NSPKU. Programme Information and Abstracts
<i>Matza 2007</i>	Matza LS, Boye KS, Yurgin N: Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2007; 5:47
<i>Sendecka 2001</i>	Sendecka E, Cabalska B: Standardy rozpoznawania i leczenia fenyloketonurii. <i>Med. Wieku Rozwoj</i> 2001; V(1): 77-94
<i>Trwanie życia w 2014 r.</i>	GUS: Trwanie życia w 2014 r. Warszawa 2015
Pozostałe	
<i>Obwieszczenie MZ</i>	Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 68)
<i>Etykieta produktu PKU Gel</i>	Opis środka spożywczego PKU Gel: https://www.nestlehealthscience.com/asset-library/Documents/Vitaflo/Metabolic/L0060_DC2_UK_0615%20PKU%20GEL%20WEB.pdf (data dostępu 25.08.2016 r.)

14. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED]: Analiza problemu decyzyjnego i analiza efektywności klinicznej dla preparatu PKU Gel (środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenilketonurii, Warszawa, maj 2016 r.
- Zał. 2. [REDACTED]: Analiza ekonomiczna dla preparatu PKU Gel (środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenilketonurii, Warszawa, maj 2016 r.
- Zał. 3. [REDACTED]: Analiza wpływu na system ochrony dla preparatu PKU Gel (środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenilketonurii, Warszawa, maj 2016 r.
- Zał. 4. [REDACTED]: Analiza racjonalizacyjna dla preparatu PKU Gel (środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenilketonurii, Warszawa, maj 2016 r.