

## Rekomendacja nr 58/2016

z dnia 16 września 2016

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego  
przeznaczenia żywieniowego: PKU Gel o smaku neutralnym, dieta  
eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10g białka/24g, 30  
saszetek po 24 g; PKU Gel o smaku malinowym, dieta eliminacyjna  
w fenyloketonurii, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g;  
PKU Gel o smaku pomarańczowym, dieta eliminacyjna w  
fenyloketonurii, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel o smaku neutralnym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g; PKU Gel o smaku malinowym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g; PKU Gel o smaku pomarańczowym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g we wskazaniu: fenyloketonuria pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu ceny najtańszego dostępnego komparatora.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel stosowanego jako dieta eliminacyjna w fenyloketonurii.

Analiza skuteczności wskazuje na porównywalną skuteczność wnioskowanego preparatu w porównaniu do diet alternatywnych. Należy podkreślić przy tym, że analiza kliniczna charakteryzowała się licznymi ograniczeniami (m.in. brak badań dla populacji najmłodszych pacjentów, brak badań na dużych grupach pacjentów oraz w długim okresie obserwacji), co wynika w dużej mierze z charakterystyki choroby (choroba rzadka) oraz rozpatrywanej technologii (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego; śsspz).

Jednocześnie należy zaznaczyć, że światowe wytyczne wskazują na potrzebę monitorowania stężenia Phe oraz przebiegu choroby pod kątem wystąpienia uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego w trakcie stosowania diety eliminacyjnej, co znajduje potwierdzenie w wynikach badania, w którym nie wszyscy pacjenci stosujący dietę eliminacyjną uzyskali kontrole stężenia Phe we krwi.

Należy mieć na uwadze, że objęcie refundacją preparatu PKU Gel może stanowić dodatkową opcję żywieniową dla pacjentów, m.in. ze względu na dostępność 3 wariantów smakowych oraz sposób przyrządzania.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o technikę kosztów-użyteczności, przy założeniu wyższej użyteczności dla wnioskowanej technologii co jest postępowaniem nieuzasadnionym, biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej. Zastosowanie takiego założenia wpływa, na wyniki analizy, które wskazują na efektywność kosztową w wariantcie z zaimplementowaniem instrumentu podziału ryzyka. Obliczenia własne Agencji uwzględniające porównanie kosztów diet eliminacyjnych wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa od aktualnie dostępnych na rynku.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na zwiększenie wydatków płatnika publicznego o ok. 0,20 mln w wariantcie bez RSS po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Należy jednak mieć przy tym na uwadze, że oszacowania populacji mogą nie odpowiadać w pełni rzeczywistej liczbie pacjentów, która zdecyduje się na stosowanie preparatu PKU Gel. Istotne jest zatem zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego poprzez wyrównanie ceny preparatu najtańszym komparatorem.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- PKU Gel o smaku neutralnym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g; kod EAN: 5060014051448, [REDACTED]
- PKU Gel o smaku malinowym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g; kod EAN: 5060014051455, [REDACTED]
- PKU Gel o smaku pomarańczowym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g; ; kod EAN: 5060014051462, [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: środek dostępny na receptę w aptece, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, dostępny w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Fenyloketonuria (PKU, ang. phenylketonuria) jest wrodzoną chorobą metaboliczną (ICD-10: E70.0 – Klasyczna fenyloketonuria, wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych). Jest dziedziczona 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.

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.

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, podstawą postępowania w fenyloketonurii (PKU) jest dieta ubogofenyloalaninowa, wprowadzana tak szybko, jak jest to możliwe.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 48) 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. środki 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.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

PKU Gel jest środkiem spożywczym (podawanym doustnie) specjalnego przeznaczenia żywieniowego, zawierającym: zbilansowaną mieszaninę egzogennych i endogennych aminokwasów bez fenyloalaniny, węglowodany, cukry, witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe niezbędne w diecie chorych na fenyloketonurię.

Zarejestrowane wskazanie obejmuje:

- Dietę eliminacyjną w fenyloketonurii dla dzieci od 6 miesiąca życia do 10 roku życia (PKU Gel o smaku neutralnym);
- Dietę eliminacyjną w fenyloketonurii dla dzieci od 1 roku życia do 10 roku życia (PKU Gel o smaku malinowym i pomarańczowym).

Wnioskowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),*

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności PKU Gel przeprowadzono w porównaniu z innymi preparatami białkozastępczymi. Do analizy włączono:

- 1 badanie typu cross-over z randomizacją dla porównania PKU Gel (71,4% pacjentów) vs. PKU Cooler (Gokmen-Ozel 2011). Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 14 osób, zaś okres obserwacji 5 tygodni. Badanie zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad.
- 1 abstrakt konferencyjny do badania jednoramiennego oceniającego skuteczność zastosowania PKU Gel w populacji docelowej (MacDonald 2001). Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 9 osób, zaś okres obserwacji 8 tygodni. Badanie zostało ocenione na 4/8 punktów w skali NICE.

### Skuteczność

#### Badanie Gokmen-Ozel 2011

W badaniu Gokmen-Ozel 2011 porównującym PKU Gel z PKU Cooler raportowano istotnie statystycznie wyższą wartość energetyczną spożytego preparatu białkozastępczego na korzyść PKU Gel w porównaniu z PKU Cooler (Mediana= 479 (60,50) vs. 372 (46,50) [kcal/dobę] ,  $p < 0,001$ ):

W badaniu raportowano 86% większe prawdopodobieństwo samodzielnego przyjmowania produktu w postaci napoju (RD różnica ryzyka (ang. risk difference) (95% CI) = -0,86 (-1,07; -0,65)) na korzyść komparatora.

Dla punktu końcowego stężenie Phe we krwi nie wskazano istotności statystycznej wyników pomiędzy grupami. Wyniki wskazują jednak, że 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 zaznaczyć, że uzyskane wyniki w przypadku niektórych pacjentów przekraczały zakres normy (PKU Gel: Mediana (zakres) = 275 (150; 590); PKU Cooler: Mediana (zakres)= 230 (41; 710)).

W przypadku punktu końcowego dotyczącego skumulowanego wskaźnika stresu opiekuna związanego z podawaniem produktu uzyskano gorsze wyniki dla PKU Gel (Mediana = 7,5 (3; 15) vs. 3 (3; 9), nie wskazano danych na temat istotności statystycznej).

Nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych m.in. czasu potrzebnego do spożycia produktu, podawania produktu ocenianego przez opiekuna jako łatwe, części spożytych wieczornych posiłków, stresu opiekuna związanego z podawaniem wieczornego posiłku, parametrów dotyczących spożycia składników odżywczych, zmiany/spadku masy ciała przed badaniem.

#### Badanie MacDonald 2001

W badaniu większość dzieci (nie podano wyników w formie liczbowej) oceniło teksturę, smak i objętość PKU Gel jako dobre. Rodzice pacjentów podali następujące zalety PKU Gel:

- nie wymaga odmierzania 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.

Podane w badaniu 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 (SD= 318 vs. 311 [ $\mu\text{mol/l}$ ]).

W badaniu wzrost pacjentów oceniono jako zadowalający oraz u wszystkich pacjentów zaobserwowano przekroczenie zalecanego dziennego spożycia wszystkich składników odżywczych (nie podano żadnych wartości liczbowych).

#### *Bezpieczeństwo*

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

Nie odnaleziono dodatkowych badań na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej. Nie odnaleziono także doniesień na temat zdarzeń niepożądanych na stronach URPL, EMA, FDA i ADRReports.

#### *Skuteczność praktyczna*

W analizie klinicznej nie przedstawiono badań opisujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Nie odnaleziono badań klinicznych dla populacji zgodnej z wnioskowaną populacją docelową (brak badań dla niemowląt chorych na PKU w wieku od 6-12 miesięcy), co uniemożliwia wnioskowanie na temat skuteczności preparatu w tej grupie chorych.
- 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 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. Ponadto w badaniu Gokmen-Ozel 2011 wskazano, że tylko 10 pacjentów przyjmowało PKU Gel, zaś pozostałe osoby przyjmowały inne preparaty białkozastępcze. W badaniu Gokmen-Ozel 2011 nie wskazano wyników dla populacji przyjmującej tylko PKU Gel, co stanowi ograniczenie wiarygodności wyników.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Nie odnaleziono badań umożliwiających dokonanie oceny skuteczności praktycznej PKU Gel w populacji docelowej. Nie odnaleziono także badań i komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa PKU Gel, jak również nie odnaleziono badań klinicznych dla PKU Gel dających możliwość porównania ocenianej technologii z innymi komparatorami niż PKU Cooler.
- W badaniu Gokmen-Ozel 2011 dla punktu końcowego związanego ze stężeniem Phe we krwi nie uzyskano kontroli stężenia Phe u wszystkich pacjentów (spektrum wyników wykraczało w przypadku części z nich poza rekomendowane normy), co jest istotne z uwagi na przebieg choroby (uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego), który jest ściśle związany z poziomem Phe i fenylketonów.
- Okres obserwacji poszczególnych ramion badania Gokmen-Ozel 2011 wynosił po 2 tygodnie, zaś pomiędzy nimi przeprowadzono okresu washout, więc nie można wykluczyć efektu przeniesienia efektu działania.

- 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.
- 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. Ponadto nie podano kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do badania.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę efektywności kosztowej PKU Gel przeprowadzono względem preparatu PKU Cooler. Porównanie przeprowadzono przy użyciu analizy kosztu-użyteczności (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjent).

Według modelu wnioskodawcy, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu preparatu PKU Cooler przez PKU Gel wynosi [redacted] w wariancie z RSS oraz 138 708,57 PLN/QALY w wariancie bez RSS z perspektywy NFZ. Z perspektywy wspólnej ICUR wynosi 139 085,60 PLN/QALY bez RSS i [redacted]. Uzyskane wyniki bez RSS przekraczają ustawową wysokość progu opłacalności. W przypadku zastosowania RSS wnioskowana technologia medyczna staje się kosztowo efektywna.

Wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi z perspektywy płatnika publicznego 568,69 PLN w wariantcie bez RSS oraz [REDAKTOWANO] w wariantcie z RSS, natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) cena ta wynosi 568,50 PLN w wariantcie z bez RSS oraz [REDAKTOWANO] w wariantcie z RSS. Oszacowana wartość progowa w wariantcie bez RSS jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy ma zmiana parametru jakim jest jakość życia osób leczących się PKU Gel (testowane wartości: [REDAKTOWANO]). Zmiana pozostałych rozpatrywanych parametrów nie wpływa na zmianę oszacowanego ICUR o więcej niż 20% wartości z analizy podstawowej.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Analiza ekonomiczna została oparta o technikę kosztów-użyteczności, zakładając jednocześnie uzyskanie lepszych efektów zdrowotnych w ramieniu PKU Gel. W odniesieniu do analizy klinicznej założenie takie jest nieuzasadnione. Należy podkreślić, że włączone do przeglądu badania wskazały na gorszy profil wnioskowanej technologii medycznej w zakresie samodzielnego przyjmowania leku, stężenia Phe we krwi oraz odczuwanego stresu opiekuna. Jedynie w zakresie wartości energetycznej preparat PKU Gel charakteryzował się korzystniejszymi wynikami względem komparatora. Istotny jest także fakt, że jakość życia u osób leczonych dietą PKU Gel ma największy wpływ na oszacowania wartości ICUR, natomiast aspekt ten nie był oceniany w badaniach włączonych do analizy klinicznej. Przyjęte założenia powodują, że w wariantcie z RSS wnioskowana technologia medyczna jest efektywna kosztowo.
- Jako komparator dla wnioskowanego preparatu, 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 refundowane preparaty ze środków publicznych. Zasadne jest przedstawienie oszacowań dla wariantu, uwzględniającego w ramieniu komparatora wszystkie diety eliminacyjne, które są aktualnie refundowane w populacji dzieci powyżej 3 r.ż.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono oszacowania z uwzględnieniem jedynie kosztów diet eliminacyjnych.

#### Oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym

Według obliczeń własnych Agencji 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 ([REDAKTOWANO] w wariantcie z RSS), natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta) wyniósł 19,9 tys. PLN ([REDAKTOWANO] w wariantcie 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 ([REDAKTOWANO] w wariantcie z RSS), z kolei z perspektywy wspólnej wyniosła 506,15 PLN ([REDAKTOWANO] w wariantcie z RSS).

#### Oszacowania w miesięcznym horyzoncie czasowym

Przeprowadzono także oszacowania dla miesięcznego horyzontu czasowego, w zależności od przedziału wiekowego, przy następujących założeniach:

- koszty w ramieniu 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 miesiąca 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.

Według oszacowań PKU Gel jest droższy (różnica kosztów od 129,66 PLN do 425,45 PLN w wariancie bez RSS) względem komparatora dla większości przedziałów wiekowych (tańszy o 41,33 PLN jest dla dzieci w przedziale wiekowym 6-12 miesięcy).

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

PKU Gel jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego a nie lekiem, w związku z czym zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345) nie dotyczą tego preparatu.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 2 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent+NFZ). Oszacowana liczebność, populacji, która stosować będzie PKU Gel po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [ ] osób w kolejnych latach finansowania (analiza podstawowa).



Według oszacowań wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu 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 [REDAKTOWANE], zarówno w pierwszym jak i w drugim roku analizy.

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

- w scenariuszu minimalnym w wariancie bez RSS: 0,19 mln PLN rocznie (z RSS: [REDAKTOWANE] rocznie),
- w scenariuszu maksymalnym bez RSS: od 0,22 do 0,21 mln PLN rocznie (z RSS: [REDAKTOWANE] rocznie).

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Oszacowania dotyczące populacji docelowej, która będzie stosować preparat mogą nie odpowiadać rzeczywistej liczbie pacjentów, która stosować będzie preparat PKU Gel. Ponadto w analizie podstawowej założono, zmniejszenie liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w drugim roku finansowania, co jest założeniem nieuzasadnionym, biorąc pod uwagę fakt, że w analizie ekonomicznej wskazano na uzyskanie korzystniejszych efektów przy stosowaniu wnioskowanego preparatu.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Obliczenia własne Agencji przeprowadzono z uwzględnieniem danych NFZ dotyczących łącznej liczby pacjentów w wieku do 10 r.ż, którym zrefundowano środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii. Zgodnie z przekazanymi danymi liczba pacjentów wynosiła 771 osób w 2014 r. oraz 681 osób w 2015 roku. W obliczeniach własnych uwzględniono oszacowania liczby osób, które stosować będą wnioskowaną technologię medyczną wynikającą z założeń w modelu wnioskodawcy ([REDAKTOWANE]).

Według obliczeń własnych Agencji, dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego są wyższe od oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez analityków Agencji wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego o 0,25 mln PLN w wariancie bez RSS, oraz [REDAKTOWANE], zarówno w pierwszym jak i w drugim roku analizy.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[REDAKTOWANE]

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W analizie racjonalizacyjnej 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.

Wprowadzenie rozwiązania, które proponuje wnioskodawca, uwolniłoby środki w wysokości około 5,94 mln PLN.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

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 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 µmol/l.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono:

- informację ze spotkania Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) w 2008 roku, w czasie którego oceniano m.in. produkty stosowane w fenyloketonurii, 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 fenyloketonurię powyżej 6 miesiąca 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę PKU Gel jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 2 o PKB zbliżonym do Polski (Węgry, Portugalia). W krajach tych poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.07.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma:Ik 643384), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: PKU Gel o smaku neutralnym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g, EAN:506001405144; PKU Gel o smaku malinowym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g, EAN: 5060014051455; PKU Gel o smaku pomarańczowym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g, EAN:5060014051462, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 99/2016 z dnia 13 września 2016 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel kod EAN: 5060014051462, we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 1 roku życia do 10 roku życia; 98/2016 z dnia 13 września 2016 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel kod EAN: 5060014051455, we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 1 roku życia do 10 roku życia; 97/2016 z dnia 13 września 2016 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel kod EAN: 5060014051448, we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 6 miesiąca życia do 10 roku życia

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2016 z dnia 13 września 2016 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel kod EAN: 5060014051462, we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 1 roku życia do 10 roku życia
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2016 z dnia 13 września 2016 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel kod EAN: 5060014051455, we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 1 roku życia do 10 roku życia
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2016 z dnia 13 września 2016 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel kod EAN: 5060014051448, we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 6 miesiąca życia do 10 roku życia
4. Raport OT.4350.14.2016 „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel o smaku neutralnym, malinowym oraz pomarańczowym we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii”. Data ukończenia: 02.09.2016 r.