



IGNORANTIA NOCET

Preparat PKU Sphere® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) w fenylketonurii

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Nestle Polska S.A.

Warszawa, 31.10.2018 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 31 października 2018 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.17.2018.KMu.JM.KP.ALW.2. Pierwotnie analiza została zakończona 25 czerwca 2018 roku.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Nestle Polska S.A., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
5.1. Skuteczność kliniczna	15
5.2. Profil bezpieczeństwa	19
6. Technika analityczna.....	20
7. Modelowanie.....	21
7.1. Struktura modelu.....	22
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	23
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	25
7.4. Horyzont czasowy w modelu	31
7.5. Dyskontowanie.....	32
8. Analiza kosztów.....	32
8.1. Koszt diet	34
8.1.1. Dawkowanie.....	34
8.1.2. Ceny diet.....	47

8.2. Całkowity koszt różniący	53
9. Założenia i dane wejściowe	56
10. Wyniki analizy	58
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	58
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	59
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	62
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	74
13. Walidacja modelu	74
13.1. Walidacja wewnętrzna	74
13.2. Walidacja konwergencji	78
13.3. Walidacja zewnętrzna	78
14. Ograniczenia i założenia	79
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	82
16. Dyskusja	83
17. Załączniki	84
17.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	84
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	84
17.1.2. Strategia wyszukiwania	85
17.1.3. Selekcja badań	86
17.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	88

17.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	88
17.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	88
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	89
17.2.2. Strategia wyszukiwania	89
17.2.3. Selekcja badań.....	90
17.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	92
17.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	92
17.3. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej.....	98
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	100
17.5. Dopasowanie linii trendu oraz parametrów funkcji parametrycznych	102
17.6. Średnie udziały poszczególnych diet syntetycznych w terapii chorego w analizowanych przedziałach wiekowych.....	104
18. Spis tabel	109
19. Spis rysunków	112
20. Bibliografia.....	113

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AA	ang. <i>amino acids</i> - aminokwasy
AA-MF	ang. <i>amino acid medical foods</i> - środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające aminokwasy
alter	wariant alternatywny
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b/d	brak danych
BRIEF	ang. <i>Behavior Rating Inventory of Executive Function</i> – kwestionariusz przeznaczony do oceny funkcji wykonawczych
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> - analiza kosztów i konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
cGMP	ang. <i>caseine glycomacropeptide</i> - glikomakropeptyd kazeinowy
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> , analiza kosztów użyteczności
CZN	cena zbytu netto
d.	dość
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
ESPKU	ang. <i>European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria</i> – Europejskie Stowarzyszenie na rzecz Fenylketonurii i Chorób Pokrewnych
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GMP	ang. <i>glycomacropeptide</i> - glikomakropeptyd
GMP-MF	ang. <i>glycomacropeptide medical foods</i> - środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające glikomakropeptyd
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
max	wariant maksymalny
MF	ang. <i>medical food</i> - środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
min	wariant minimalny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality-of-Life Inventory</i> – skala oceny jakości życia wśród dzieci

Skrót	Rozwinięcie
PGWBI	ang. <i>Psychological General Well-Being Index</i> – skala oceny jakości życia w wymiarach: lęk, nastrój przygnębienia, ogólny pozytywny dobrobyt psychiczny, samokontrola (kontrola emocji), ogólny stan zdrowia, witalność
Phe	ang. <i>phenylalanine</i> – fenyloalanina
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKU	ang. <i>phenylketonuria</i> – fenylketonuria
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Medical Outcome Survey 36 item Short Form</i> – kwestionariusz oceny jakości życia składający się z 36 pytań podzielonych na 8 kategorii
ŚSSPZ	ang. środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
TAAQOL	ang. <i>TNO-AZL Adult Quality of Life Questionnaire</i> – skala oceny jakości życia osób w wieku co najmniej 16 lat w 12 wymiarach

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne jest ocena opłacalności stosowania w Polsce środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) PKU Sphere® stosowanego u osób od 4. roku życia, chorujących na fenylketonurię (PKU, ang. *phenylketonuria*). Analiza dotyczy 2 dostępnych wersji smakowych diety eliminacyjnej PKU Sphere 20®: o smaku waniliowym i o smaku czerwonych owoców, w opakowaniach zawierających 30 saszetek po 35 g produktu (w tym 20 g białka w każdej saszetce) oraz 2 dostępnych wersji smakowych diety eliminacyjnej PKU Sphere 15®: o smaku waniliowym i o smaku czerwonych owoców, w opakowaniach zawierających 30 saszetek po 27 g produktu (w tym 15 g białka w każdej saszetce).

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że ŚSSPŻ PKU Sphere®, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w aptece na receptę w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie dokonano porównania ŚSSPŻ PKU Sphere® z komparatorem – dietami eliminacyjnymi, których podstawą są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenyloalaninowe, stanowiące klasę diet syntetycznych (zwane dalej dietami syntetycznymi), dla którego w *Analizie klinicznej* odnaleziono badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo z wnioskowaną technologią.

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

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań: *Daly 2017*, *Ney 2016* oraz *Pinto 2017*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (koszty ŚSSPŻ). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 roku* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego.

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

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

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie ŚSSPŻ PKU Sphere® w fenyloketonurii generuje korzystne efekty zdrowotne dla chorych. Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca PKU Sphere® sprawi, iż chorzy zyskają środek spożywczy dostępny w różnych smakach, w wygodnym opakowaniu, który będą mogli spożywać od 4. roku życia.

[REDAKCYJNE CZARNOKĄTY] Biorąc jednak pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania ŚSSPŻ PKU Sphere® (wg EMA¹, w Unii Europejskiej choroba uznawana jest za rzadką w przypadku, gdy zapadalność wynosi do 5:10 000 osób), wagę problemu zdrowotnego i udowodnioną skuteczność, finansowanie PKU Sphere® z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Podkreślić należy również fakt, że do terapii potencjalnie kwalifikowałyby się niewielka liczba chorych, przez co wydatek płatnika jest ograniczony.

Ponadto zgodnie z wnioskami przedstawionymi w *Analizie klinicznej* PKU Sphere® jest interwencją skuteczną, pozwalającą na kontrolę stężenia Phe, która nie odbiega skutecznością od syntetycznych diet opartych na białkozastępczych preparatach nisko- lub bezfenyloalaninowych. Wyniki analizy wskazują jednoznacznie na wyższą akceptowalność diety zawierającej cGMP (ang. *caseine glycomacropeptide* - glikomakropeptyd kazeinowy zawarty w PKU Sphere®) w porównaniu z dietami syntetycznymi. Istotna jest również wykazywana przez chorych poprawa funkcjonowania układu pokarmowego, co wynika z faktu, że PKU Sphere® jest produktem naturalnym, charakteryzującym się wysoką biodostępnością, cGMP jest bowiem całkowicie naturalnym białkiem, izolowanym z serwatki mleka krowiego. Wykazano ponadto, że profil bezpieczeństwa analizowanego produktu jest korzystny.

Finansowanie PKU Sphere® u chorych z PKU przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w terapii wnioskowanej populacji docelowej. Włączenie produktu PKU Sphere® do polskiej praktyki klinicznej może w sposób znaczący zwiększyć różnorodność możliwych do zastosowania preparatów żywieniowych i zapewnić dostęp do produktu o wysokich parametrach świadczących o jego akceptowalności. Ponadto, finansowanie PKU Sphere® z budżetu płatnika publicznego przyczyni się do poprawy zależnej

¹ EMA, ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

od zdrowia jakości życia chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere[®] stosowanego u osób od 4. roku życia, chorujących na fenylketonurię, finansowanego w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A2 – Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)* w odrębnej nowej grupie limitowej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ chorzy na fenylketonurię od 4. roku życia

Interwencja:

- ⊕ środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere[®]

Komparatory:

- ⊕ syntetyczna dieta oparta na białkozastępczych preparatach nisko- lub bezfenyloalaninowych (diety syntetyczne)

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊕ lata życia skorygowane o jakość (QALY²).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji stosowanych w fenylketonurii w populacji docelowej [12].

² ang. *Quality-adjusted life years*

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [12, 13].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na adaptacji modelu zwalidowanego przez AOTMiT w ramach wniosku związanego z objęciem refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel® o smaku neutralnym, malinowym oraz pomarańczowym we wskazaniu: dieta eliminacyjna w Fenyloketonurii [2, 5] (w dalszej części pracy: model PKU Gel®) do porównania wyników zdrowotnych i kosztów stosowania ŚSSPŻ PKU Sphere® względem diet syntetycznych w populacji docelowej w analizowanym horyzoncie czasowym. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [12].

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

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [54], jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [61])
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [54].

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

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [3] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [54], horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego [3, 54].

W fenyloketonurii czas stosowania diety nie jest sprecyzowany, jednak coraz więcej ekspertów zaleca, aby stosowana była przez całe życie. Przerwanie diety przez osobę dorosłą może spowodować zaburzenia neurologiczne [18].

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

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność eksperymentalna

Populacja dzieci

Na podstawie badania *Daly 2017* [9] dokonano oceny skuteczności diety zawierającej cGMP (produkt PKU Sphere®) względem syntetycznych diet białkozastępczych (białkozastępcze diety bezfenyloalaninowe L-AA, ang. *Phe-free L-amino acid*), w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. W badaniu uczestniczyły dzieci w wieku od 6. do 16. roku życia.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊕ parametry świadczące o akceptowalności przepisanej diety;
- ⊕ kontrola stężenia Phe we krwi;
- ⊕ ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr;
- ⊕ parametry dotyczące spożycia składników odżywczych;
- ⊕ parametry antropometryczne.

Na podstawie badania *Daly 2017* [9] wykazano, iż w porównaniu z dietą syntetyczną PKU Sphere® jest dietą bardziej akceptowaną przez chorych.

Wprowadzenie diety zawierającej cGMP było związane z istotnym statystycznie wzrostem stężenia Phe we krwi, jednak podkreślono, iż możliwe jest utrzymanie tego stężenia w zakresie docelowym poprzez dostosowanie dawki Phe. Stężenie Phe we krwi w grupie przyjmującej L-AA uległo redukcji, jednak nie była to zmiana znamienna statystycznie.

W grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP odnotowano również znamienne statystycznie redukcję stężenia tyrozyny oraz wzrost stosunku Phe:Tyr, podczas gdy w grupie chorych przyjmujących diety syntetyczne nie zaobserwowano takich zmian.

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami, jak również względem wartości początkowych w stosunku do wartości energetycznej oraz dobowego spożycia naturalnego białka, tłuszczu i węglowodanów. W obydwu grupach chorych nie zaobserwowano również znamiennych statystycznie różnic względem wartości początkowych w odniesieniu do parametrów antropometrycznych.

Populacja dorosłych³

Na podstawie badania *Ney 2016* [24] dokonano oceny skuteczności diety zawierającej cGMP (u większości chorych produkty Glytactin®) względem syntetycznych diet białkozastępczych w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie. W badaniu uczestniczyli chorzy w wieku od 15. do 49. roku życia.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊕ parametry świadczące o akceptowalności przepisanej diety;
- ⊕ kontrola stężenia Phe (we krwi oraz w surowicy);
- ⊕ ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr;
- ⊕ ocena neuropsychologiczna na podstawie kwestionariusza BRIEF oraz skali oceny lęku Becka (BAI);
- ⊕ parametry dotyczące spożycia składników odżywczych;
- ⊕ parametry biochemiczne;
- ⊕ kontrola stężenia aminokwasów w surowicy.

Na podstawie badania *Ney 2016* [24] oraz danych z rejestru clinicaltrials.gov wykazano, iż u chorych stosujących dietę zawierającą cGMP uzyskano istotnie statystycznie wyższe wyniki niż w grupie kontrolnej w badaniu kwestionariuszowym dotyczącym oceny akceptowalności przyjmowanej diety. Uczestnicy badania, u których zastosowano dietę zawierającą cGMP

³ większość uczestników badania stanowili chorzy dorośli

wskazywali ponadto na wygodę jej stosowania, dostępność zróżnicowanych produktów, możliwość uzyskania uczucia sytości i ograniczenie podjadania, walory smakowe, poprawę funkcjonowania w czasie ćwiczeń oraz w pracy i szkole, poprawę w zakresie funkcjonowania układu pokarmowego (zmniejszenie częstości występowania nudności, zgagi, bólu w obrębie jamy brzusznej oraz poprawa regularności wypróżnień). Z kolei chorzy stosujący dietę syntetyczną najczęściej zgłaszali występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, ale również wskazywali na wyższą świadomość uczucia głodu oraz na występowanie uczucia głodu, bólów głowy, zmęczenia oraz redukcję spożycia jedzenia spowodowanego zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi.

Wyniki analizy wskazują na porównywalną kontrolę stężenia Phe we krwi pomiędzy chorymi stosującymi dietę zawierającą cGMP a chorymi przyjmującymi dietę syntetyczną. Wykazano natomiast znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami w stosunku do zmiany stężenia Phe w surowicy (w grupie cGMP-MF (MF, ang. *medical food* - środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stężenie wzrosło a w grupie AA-MF uległo redukcji). Należy jednak podkreślić, iż wzrost stężenia Phe w grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP nie był znamiennej statystycznie względem wartości początkowych, pomimo tego, iż podaż Phe była w tej grupie istotnie statystycznie wyższa. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetków chorych, u których odnotowano wzrost bądź redukcję stężenia Phe w czasie 3 tygodni.

Analiza kontroli stężeń aminokwasów w surowicy wykazała, że istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wystąpiły w stosunku do stężeń lizyny (Lys) i waliny (Val) (niższe stężenia u chorych z grupy badanej) oraz w odniesieniu do stężeń treoniny (Thr) i fenyloalaniny (Phe), dla których w grupie badanej odnotowano wyższe stężenie. Istotnym jest, iż średnie stężenia wszystkich aminokwasów (z wyjątkiem Phe) w obydwu analizowanych grupach chorych zawierały się w granicach normy. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w stosunku do wartości początkowych w odniesieniu do stężeń aminokwasów suplementowanych wraz z glikomakropeptydem, tj. Arg, His, Leu, Trp i Tyr. Względne stężenia aminokwasów rozgałęzionych z diety zawierającej cGMP dla Val:Leu:Ile wynoszą około 3:2:1, co jest zgodne z referencyjnym zakresem normy oraz wskazuje na brak dowodów na występowanie zaburzeń stężeń tych aminokwasów na skutek suplementacji Leu wraz z dietą zawierającą cGMP.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy dietami w stosunku do kontroli stężenia tyrozyny we krwi. Stwierdzono natomiast znamiennej statystycznie wzrost stosunku

Phe:Tyr w grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP, podczas gdy w grupie kontrolnej uległ on istotnej statystycznie redukcji.

Analiza dotycząca oceny neuropsychologicznej chorych, przeprowadzona na podstawie kwestionariusza BRIEF oraz na podstawie skali BAI nie wykazały różnic pomiędzy ocenianymi dietami.

Przeprowadzono także ocenę parametrów dotyczących spożycia składników odżywczych. Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi dietami na korzyść diety zawierającej cGMP pod względem wartości energetycznej pochodzącej z żywności medycznej oraz pod względem liczby porcji przyjętych przez chorego na dobę. W odniesieniu do pozostałych parametrów nie wykazano różnic pomiędzy ocenianymi dietami.

Analiza podaży Phe i Tyr w ocenianych dietach wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami w stosunku do podaży tych aminokwasów ogółem. Phe w większej ilości była dostarczana wraz z dietą zawierającą cGMP, a tyrozyna w większym stopniu pochodziła z syntetycznej diety białkozastępczej.

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi dietami pod względem zawartości CO₂ we krwi w czasie wizyty 4., która była wyższa u chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP. Ponadto analiza stanu odżywienia wykazała istotnie statystycznie wyższe stężenie albumin u chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP.

Skuteczność praktyczna

Ocena skuteczności praktycznej diety zawierającej cGMP (wszyscy chorzy przyjmowali produkty z serii Glytactin®) względem syntetycznych diet białkozastępczych została przeprowadzona na podstawie badania *Pinto 2017* [51], w którym okres obserwacji wynosił średnio 13 miesięcy. Uczestnikami badania było 11 chorych w wieku średnio 27 lat (SD: 10 lat). U chorych przyjmujących dotychczas preparaty niskofenyloalaninowe wprowadzono dietę zawierającą cGMP. W badaniu przedstawiono wyniki, na podstawie których możliwe jest wnioskowanie o wpływie wprowadzenia diety zawierającej cGMP na efekty zdrowotne uzyskiwane przez chorych na PKU.

Ocena skuteczności praktycznej została przeprowadzona na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊕ kontrola stężenia Phe we krwi;

- ⊕ ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr;
- ⊕ parametry dotyczące spożycia składników odżywczych;
- ⊕ ocena parametrów antropometrycznych;
- ⊕ parametry biochemiczne i ciśnienie krwi.

Zestawienie uzyskanych w badaniu danych wykazało brak istotnego statystycznie wzrostu stężenia Phe we krwi po wprowadzeniu diety zawierającej cGMP. Stwierdzono natomiast znamienne statystycznie wzrost stężenia Tyr we krwi oraz redukcję stosunku Phe:Tyr.

Wprowadzenie diety zawierającej cGMP nie wpłynęło na spożycie poszczególnych składników odżywczych. Zaobserwowano wyłącznie jedną zmianę co do profilu odżywczego przyjmowanej diety, która dotyczyła wprowadzenia fenyloalaniny, która nie jest obecna w syntetycznych dietach białkozastępczych, natomiast występuje w produktach zawierających cGMP.

Zmiana diety na zawierającą cGMP nie wpłynęła również na wystąpienie istotnych statystycznie zmian w zakresie oceny parametrów antropometrycznych oraz ciśnienia krwi i tętna a w odniesieniu do oceny parametrów biochemicznych znamienne statystycznie różnicę stwierdzono tylko w stosunku do stężenia hemoglobiny glikowanej.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa diety zawierającej cGMP (u większości chorych produkty z serii Glytactin®) względem syntetycznych diet białkozastępczych została przeprowadzona na podstawie badania Ney 2016 [24] w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie. W ramach tej części opracowania przeanalizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ciężkich oraz innych niż ciężkie) oraz wskazano dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania analizowanych diet.

W okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie w żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia żadnego zdarzenia niepożądanego związanego z protokołem dietetycznym, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych. Autorzy badania wskazali ponadto na brak przypadków wystąpienia problemów ze zdrowiem zidentyfikowanych w trakcie badań fizykalnych przeprowadzanych w ramach wizyt kontrolnych, które mogłyby świadczyć o negatywnym wpływie zastosowanych produktów na stan zdrowia chorych.

Autorzy badania wskazali ponadto na brak przypadków wystąpienia problemów ze zdrowiem zidentyfikowanych w trakcie badań fizykalnych przeprowadzanych w ramach wizyt kontrolnych, które mogłyby świadczyć o negatywnym wpływie zastosowanych produktów na stan zdrowia chorych.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorem. Na tej podstawie założono, że wnioskowana technologia i komparator mają w analizowanym wskazaniu **porównywalny i korzystny profil bezpieczeństwa**.

6. Technika analityczna

W omawianym problemie zdrowotnym zależna od zdrowia jakość życia jest jednym z istotnych wyników analizowanych technologii medycznych. W ramach *Analizy klinicznej* [12] wykazano skuteczność produktu PKU Sphere®, który umożliwia właściwą kontrolę stężenia fenylalaniny we krwi. Rezultaty analizy wskazują jednoznacznie na wyższą akceptowalność diety zawierającej cGMP w porównaniu z dietami syntetycznymi. Należy również podkreślić wskazywaną przez chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP poprawę codziennego funkcjonowania oraz poprawę funkcjonowania układu pokarmowego, co wynika z tego, iż PKU Sphere® jest produktem naturalnym, charakteryzującym się wysoką biodostępnością oraz wysoce akceptowalnym smakiem, zapachem i teksturą.

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*⁴ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [59, 54].

⁴ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów i konsekwencji (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

W ramach analizy nie opracowano analizy efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia (LY). W związku z tym, że w analizie założono takie samo prawdopodobieństwo zgonu oraz krzywą dożycia dla obu porównywanych technologii, inkrementalny wynik efektu zdrowotnego w postaci lat życia wynosi 0, co uniemożliwia oszacowanie wartości współczynnika ICER.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [59]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [60]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015* [27] PKB per capita wyniosło w Polsce 44 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **134 514 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania produktu PKU Sphere® względem diet syntetycznych w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano niejednorodny model Markowa z projektu PKU Gel® [5] i zaadaptowano go do niniejszej analizy. Ze względu na fakt, że prawdopodobieństwo śmierci chorego nie jest stałe w czasie, uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu, jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT [3] wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

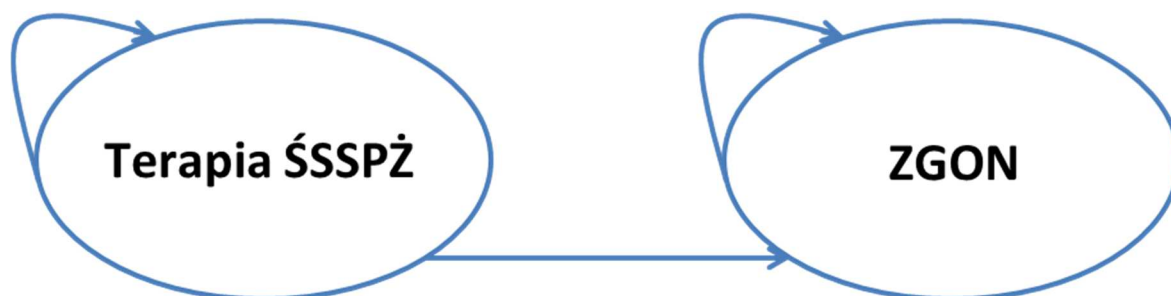
W modelu uwzględniono 2 stany:

1. Terapia z wykorzystaniem środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (Terapia ŚSSPŻ),
2. Zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach rocznych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania ŚSSPŻ w analizowanych schematach terapeutycznych), w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem roku. Aby to uwzględnić, w modelu, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w których chory pojawia się w modelu jest stan Terapia ŚSSPŻ. Stan ten nie jest stanem powracającym. Oznacza to, że chory, po opuszczeniu tego stanu, nie może do niego powrócić. W stanie Terapia ŚSSPŻ chory pozostaje do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze stanu Terapia ŚSSPŻ.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

ZGON

W związku z tym, że „niemowlęta, u których chorobę rozpoznano we wczesnym okresie życia i natychmiast rozpoczynano leczenie, uzyskując dobrą metaboliczną kontrolę choroby, pozostawały zdrowe i prawidłowo się rozwijały, a ich oczekiwana długość życia prawdopodobnie będzie taka sama, jak w populacji ogólnej” [14], założono, że prawdopodobieństwo śmierci w kolejnych latach horyzontu czasowego w populacji docelowej będzie takie samo jak w populacji generalnej (w przypadku każdej z porównywanych technologii leczenia).

Krzywa dożycia w kolejnych cyklach terapii została oszacowana za pomocą dopasowania rozkładu parametrycznego do tablic trwania życia *Głównego Urzędu Statystycznego* [16]. Użycie funkcji parametrycznej wymaga oszacowania nieznanymi parametrów tej funkcji. Parametry te zostały wyznaczone w oparciu o dokładność dopasowania wartości funkcji do danych GUS [16] za pomocą minimalizacji pierwiastka błędu średniokwadratowego (RMSE). Do rozważanych funkcji parametrycznych zaliczono: Weibulla, Logarytmiczno-logistyczną, Logarytmiczno-normalną, Gompertza oraz Wykładniczą. Parametry funkcji wraz z minimalizowanymi wartościami pierwiastka błędu średniokwadratowego dla poszczególnych rozkładów oszacowano przy pomocy pakietu *Solver* programu MS Excel 2016. Najlepsze dopasowanie do danych empirycznych uzyskano dla rozkładu Gompertza – wartości błędów RMSE dla poszczególnych funkcji parametrycznych wskazano w rozdziale 17.5. w załączniku. Dopasowany dla prawdopodobieństwa śmierci rozkład Gompertza jest scharakteryzowany w następujący sposób (Tabela 1.).

Tabela 1.
Charakterystyka rozkładu Gompertza wykorzystana w analizie podstawowej

Parametry dopasowania	μ =intercept; σ =scale
Parametry rozkładu Gompertza	λ = $\exp(-\mu)$; γ = σ
Funkcja przeżycia (od t - czas)	$S(t)=\exp((- \lambda / \gamma) * (\exp(\gamma t) - 1))$

W modelu obliczenia zostały wykonane dla kolejnych lat terapii od początku uwzględnionego horyzontu czasowego, a więc od wieku 4 lat. Na podstawie uzyskanej krzywej dożycia oszacowano prawdopodobieństwa śmierci dla kolejnych cykli w modelu wg formuły:

$$q_t = 1 - \frac{s_t}{s_{t-1}},$$

gdzie: q_t to prawdopodobieństwo śmierci w wieku t lat, s_t to wartość krzywej dożycia dla wieku t lat (przy czym w wieku 4 lat krzywa dożycia przyjmuje wartość 1), a s_{t-1} to wartość krzywej dożycia dla wieku $t-1$ lat, a zatem $t = 5, 6, 7, \dots$

Terapia ŚSSPŻ

W każdym kolejnym cyklu modelu szacowano skumulowany odsetek chorych poddanych terapii ŚSSPŻ (odsetek chorych dożywających danego cyklu) wg formuły:

$$p_t = p_{t-1} * (1 - q_t),$$

gdzie: p_t to skumulowany odsetek chorych dożywających wieku t lat, przy czym $p_4=1$.

Dokładne obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

7.3. Jakość życia w modelu Markowa

W ramach przeglądu systematycznego (rozdział 17.2.) odnaleziono publikacje, w których oszacowania jakości życia chorych na PKU zostały przedstawione w grupach wiekowych, które nie pokrywają się z przedziałami wiekowymi badań eksperymentalnych włączonych do *Analizy klinicznej* [12]: *Daly 2017* [9], *Ney 2016* [24], na podstawie których dokonano oszacowania efektów zdrowotnych badanych interwencji w niniejszej analizie ekonomicznej. W związku z tym jakość życia chorych na PKU w ramieniu PKU Sphere® oraz ramieniu diet syntetycznych włączona do analizy podstawowej została oszacowana w inny sposób. Warto zauważyć, że przeciętna jakość życia dzieci chorych na PKU zmienia się w kolejnych latach życia (w publikacji *Thimm 2013* [57] wykazano, że średnia jakość życia chorych na PKU różni się w poszczególnych przedziałach wiekowych), wobec czego przyjęcie oszacowań jakości życia dla przedziałów wiekowych np. z badania *Bosch 2015* [6] nie byłoby do końca uprawnione dla populacji docelowej wnioskowanej technologii medycznej. Te oszacowania zostały włączone do analizy wrażliwości. Ponadto w ramach niniejszej analizy ekonomicznej założono zróżnicowanie jakości życia pomiędzy porównywanymi interwencjami. Na podstawie danych z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (rozdział 17.2.) nie jest możliwe oszacowanie użyteczności uzależnionych od typu interwencji.

Szacowanie jakości życia w populacji docelowej w przypadku wykorzystania produktu PKU Sphere® oraz diet syntetycznych oparto na odnalezionej zależności pomiędzy poziomem fenyloalaniny (Phe – ang. *Phenylalanine*) w osoczu osoby chorej przyjmującej jedną z porównywanych interwencji (fenylketonuria to choroba wrodzona polegająca na gromadzeniu się w osoczu aminokwasu – fenyloalaniny) a jakością życia mierzoną w skali EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach).

W badaniu *Daly 2017* [9] oszacowano średni poziom stężenia Phe (*baseline*) na początku okresu obserwacji, tj. po okresie kontynuowania diety niskofenyloalaninowej z zachowaną podażą naturalnych białek, w momencie podziału na chorych poddanych terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji oraz komparatora (poziom *baseline*) w grupie 21 chorych na PKU w wieku 6 – 15 lat. Oszacowana przeciętna wartość na poziomie 304 $\mu\text{mol/L}$ została przyjęta za średnie stężenie Phe ($\mu\text{mol/L}$) chorego w wieku 4 – 15 lat w przypadku

spożywania całej zalecanej dawki białka (z powodu braku odpowiednich danych założono taką samą przeciętną wartość stężenia Phe dla chorych w wieku 4 – 5 lat, jaka była raportowana w badaniu w grupie chorych w wieku 6 – 15 lat).

W badaniu Ney 2016 [24] oszacowano średni poziom stężenia Phe (*baseline*) na początku okresu obserwacji, tj. po okresie kontynuowania diety niskofenylalaninowej w grupie 20 chorych z klasyczną PKU w wieku 15 – 49 lat. Oszacowana przeciętna wartość na poziomie 867 $\mu\text{mol/L}$ została przyjęta za średnie stężenie Phe ($\mu\text{mol/L}$) chorego w wieku powyżej 15 lat w przypadku spożywania całej zalecanej dawki białka.

[REDACTED]

W ramach analizy założono, że w grupie stosującej diety syntetyczne 100% chorych wykazuje problemy związane z przyjmowaniem zalecanej dobowej dawki preparatu PKU (problemy z *compliance*). Zgodnie z opisem przedstawionym w badaniu Ney 2016 [24] utrzymanie długotrwałego *compliance* w przypadku przyjmowania diet syntetycznych jest trudne do osiągnięcia, w związku z czym dla tych chorych potrzebne są nowe opcje terapeutyczne, takie jak cGMP, do których należy m.in. produkt PKU Sphere[®]. Problemy z utrzymaniem *compliance* powodują trudności w osiągnięciu zalecanego poziomu Phe. W związku z tym przyjęto, że chorzy z niestabilnym poziomem Phe i problemami z *compliance* będą kandydatami do stosowania PKU Sphere[®] w praktyce klinicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie informacji pochodzących z dokumentacji dotyczącej analizowanego produktu [64], wprowadzanie PKU Sphere® do terapii chorych na PKU powinno odbywać się etapami. W przypadku przyjmowania dziennie np. 60 g białka rozłożonego na 3 dawki po 20 g, w I etapie tylko 1 dawka syntetycznych diet niskofenylalaninowych powinna być zastąpiona 20 g produktu PKU Sphere 20® (2 pozostałe dawki z diet syntetycznych). Na tym etapie powinno kontrolować się wpływ wprowadzonej zmiany na poziom stężenia Phe we krwi. W przypadku utrzymania poziomu Phe w zalecanych normach w 3 kolejnych testach monitorujących, można przejść do etapu II, w którym kolejna dawka syntetycznych diet niskofenylalaninowych powinna być zastąpiona 20g produktu PKU Sphere 20® (2 dawki dziennie z PKU Sphere 20®, 1 dawka z diet syntetycznych). Na tym etapie także powinno kontrolować się wpływ wprowadzonej zmiany na poziom stężenia Phe we krwi. W przypadku utrzymania poziomu Phe w zalecanych normach w 3 kolejnych testach monitorujących, można przejść do etapu III, w którym białko pochodzi już tylko z produktu PKU Sphere 20® (całkowite wycofanie diet

syntetycznych). W przypadku utrzymania poziomu Phe w zalecanych normach w 3 kolejnych testach monitorujących, należy kontynuować terapię z wykorzystaniem wyłącznie produktu PKU Sphere® (analogicznie należy rozpatrywać zastępowanie przez PKU Sphere 15® 3 dziennych dawek diet syntetycznych po 15 g). Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w *Analizie klinicznej* [12] PKU Sphere® jest interwencją skuteczną, pozwalającą na kontrolę stężenia Phe, umożliwiającą utrzymanie tego stężenia w zakresie docelowym. Celem stosowania diety naturalnej jest osiągnięcie poziomu Phe takiego jak u chorych z wysokim *compliance* stosujących diety syntetyczne w krótkim okresie i utrzymanie go w dłuższym horyzoncie czasowym. W związku z tym założono, w okresie przyjmowania produktu PKU Sphere® średni poziom fenyloalaniny w osoczu chorych jest zgodny ze średnim poziomem *baseline* z badań *Daly 2017* [9] oraz *Ney 2016* [24], a zatem wynosi ok. 304 µmol/L dla przedziału wiekowego 4 – 15 lat oraz 867 µmol/L dla chorych powyżej 15. roku życia.

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

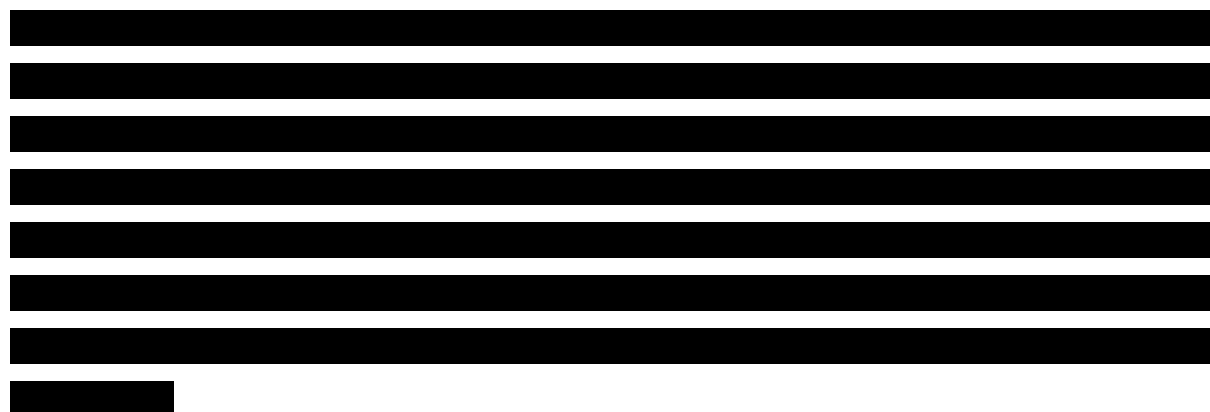


Tabela 2.
Użyteczności przyjęte w analizie

Parametr	w skali EQ-5D
Użyteczność chorego między 4 a 15 r.ż. spożywającego PKU Sphere®	■
Użyteczność chorego powyżej 15 r.ż. spożywającego PKU Sphere®	■
Użyteczność chorego między 4 a 15 r.ż. spożywającego diety syntetyczne	■
Użyteczność chorego powyżej 15 r.ż. spożywającego diety syntetyczne	■

7.4. Horyzont czasowy w modelu

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

W fenyloketonurii czas trwania terapii pozwalającej utrzymać prawidłowe stężenie Phe w osoczu krwi nie jest ściśle sprecyzowany, jednak coraz więcej ekspertów zaleca, aby stosowana była przez całe życie. Przerwanie terapii przez osobę dorosłą może spowodować zaburzenia neurologiczne [18].

Zgodnie z danymi GUS [16] oszacowano oczekiwaną pozostałą długość życia dziecka w wieku 4 lat na poziomie ok. 74,29 lat (zaokrąglono do 74 lat). W związku z tym, że „niemowlęta, u których chorobę rozpoznano we wczesnym okresie życia i natychmiast rozpoczynano leczenie, uzyskując dobrą metaboliczną kontrolę choroby, pozostawały zdrowe i prawidłowo się rozwijały, a ich oczekiwana długość życia prawdopodobnie będzie taka sama, jak w

populacji ogólnej” [14], uznano, że okres 74 lat będzie stanowić horyzont czasowy niniejszej analizy przy wieku rozpoczynania terapii na poziomie 4 lat (minimalny wiek, w którym dopuszczone jest przyjmowanie wnioskowanej technologii medycznej).

Analiza nie obejmuje wariantu dla horyzontu krótszego niż dożywotni. Wnioskodawca nie odnalazł żadnych znaczących wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych technologii w trakcie całej terapii, która w przypadku fenylketonurii powinna trwać do końca życia.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej, w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (koszty ŚSSPŻ)

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty podania diety, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty hospitalizacji uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. Uznano również, że wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym związane są wyłącznie z charakterystyką choroby i należą do kategorii konsekwencji wspólnych dla ramienia PKU Sphere® oraz diet syntetycznych, dlatego nie uwzględniono ich w analizie. W poniższej tabeli (Tabela 3.) wyszczególniono koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 3.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii, w <i>Analizie klinicznej</i> nie odnotowano zgonów oraz żadnego zdarzenia niepożądanego związanego z protokołem dietetycznym, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych zarówno w przypadku technologii ocenianej jak i komparatora [12].
Koszt podania diety	Droga podania wnioskowanej terapii oraz komparatora jest taka sama (doustnie) – założono, że chory przyjmuje każdą z terapii samodzielnie, ich podanie nie generuje zatem dodatkowych kosztów w perspektywie płatnika oraz w perspektywie wspólnej.

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	Z uwagi na fakt, że w ramach analizy założono, iż wnioskowana technologia i komparator mają w analizowanym wskazaniu porównywalny profil bezpieczeństwa, a także brak istnienia programu lekowego określającego ściśle badania wchodzące w skład diagnostyki i monitorowania, przyjęto, że w przypadku obu porównywanych technologii będą wykonywane te same badania diagnostyczne i monitorujące z tą samą częstotliwością.
Koszty hospitalizacji	Z uwagi na fakt, że w ramach analizy założono, iż wnioskowana technologia i komparator mają w analizowanym wskazaniu porównywalny profil bezpieczeństwa, przyjęto, że częstotliwość hospitalizacji w przypadku obu porównywanych technologii będzie taka sama.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Cabalska 2000* [7], *Sendecka 2001* [56], danych refundacyjnych NFZ [25], danych GUS o liczbie ludności w Polsce w 2017 roku [15], danych Instytutu Matki i Dziecka o zachorowalności na PKU w Polsce [18].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie: *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [26]. Cenę jednostkową PKU Sphere® uzyskano od Zamawiającego [10].

8.1. Koszt diet

8.1.1. Dawkowanie

Do obliczenia kosztu stosowania diet syntetycznych konieczne było oszacowanie średnich udziałów poszczególnych diet w terapii chorego w analizowanych przedziałach wiekowych (\bar{SUD}_{ij} – średni udział diety i w przedziale wiekowym j). Wyniki zostały oszacowane w rozbiu na dorosłych oraz dzieci, przy czym w przypadku osób niepełnoletnich (poniżej 18. roku życia) na jeszcze mniejsze przedziały wiekowe (o długości 1 roku) ze względu na silne zróżnicowanie przedziałów wiekowych, w których możliwe jest stosowanie poszczególnych diet u dzieci oraz znaczne zróżnicowanie dziennego zapotrzebowania na białko z produktów białkozastępczych w poszczególnych przedziałach wiekowych ($j=0,1,2,\dots,17$, dorośli).

W oszacowaniach kosztu stosowania preparatów PKU wykorzystano następujące dane:

- ⊕ średnie dobowe zapotrzebowanie na białko z preparatów białkozastępczych chorego na PKU w poszczególnych przedziałach wiekowych;
- ⊕ przedziały wiekowe kwalifikujące do terapii poszczególnymi preparatami PKU;
- ⊕ zawartość białka w opakowaniach diet stosowanych w PKU;
- ⊕ liczbę zrefundowanych gramów białka poszczególnych diet w okresie styczeń 2018 – luty 2018;
- ⊕ liczbę chorych na PKU w poszczególnych przedziałach wiekowych;
- ⊕ łączne dzienne zapotrzebowanie na białko w przedziałach wiekowych chorych na PKU w Polsce.

Średnie dobowe zapotrzebowanie na białko z preparatów białkozastępczych chorego na PKU w przedziale wiekowym j ($\acute{S}DZBch_j$) wyznaczono na podstawie dwóch publikacji: *Cabalska 2000* [7] i *Sendecka 2001* [56]. Zgodnie z publikacją *Cabalska 2000* [7] ok. 85% zapotrzebowania na białko pochodzi z preparatów białkozastępczych. Zgodnie z publikacją *Sendecka 2001* [56] średnie dzienne zapotrzebowanie na białko chorego na PKU różni się w poszczególnych przedziałach wiekowych, a wartości te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Średnie dzienne zapotrzebowanie na białko dla osoby chorej na PKU

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

Zawartość białka w opakowaniu poszczególnych diet oraz przedziały wiekowe, w których mogą być one przyjmowane, oszacowano na podstawie opisów tychże środków spożywczych [28, 29, 31, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 49, 50] oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [26], a uzyskane wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 5.
Przedziały wiekowe kwalifikujące do terapii oraz zawartość białka w opakowaniach preparatów stosowanych w PKU

Dieta eliminacyjna	Pojemność opakowania (g/ml)	Zawartość białka w 100 g/ml preparatu (g)	Zawartość białka w opakowaniu (g)	Minimalny zalecany wiek kwalifikujący do spożycia diety	Maksymalny zalecany wiek kwalifikujący do spożycia diety
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny,	4500	6,72	302,40	8	dożywotnio
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	834	71,94	600,00	8	dożywotnio
Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	834	71,94	600,00	8	dożywotnio
Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	834	71,94	600,00	8	dożywotnio
Milupa PKU 3 tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	450	31,11	140,00	18	dożywotnio
PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym), proszek,	1080	28,00	302,40	1	10
PKU Anamix junior (o smaku neutralnym), proszek,	1080	28,00	302,40	1	10
PKU Anamix junior (o smaku owoców leśnych), proszek,	1080	28,00	302,40	1	10
PKU Anamix junior (o smaku pomarańczowym), proszek,	1080	28,00	302,40	1	10
PKU Anamix junior (o smaku waniliowym), proszek,	1080	28,00	302,40	1	10
PKU Cooler 10 Orange, płyn, 10/87 g białka/ml	2610	11,49	300,00	3	dożywotnio
PKU Cooler 10 Purple, płyn, 10/87 g białka/ml	2610	11,49	300,00	3	dożywotnio

Dieta eliminacyjna	Pojemność opakowania (g/ml)	Zawartość białka w 100 g/ml preparatu (g)	Zawartość białka w opakowaniu (g)	Minimalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety	Maksymalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety
PKU Cooler 10 Red, płyn, 10/87 g białka/ml	2610	11,49	300,00	3	dożywotnio
PKU Cooler 10 White, płyn, 10/87 g białka/ml	2610	11,49	300,00	3	dożywotnio
PKU Cooler 15 Orange, płyn, 15/130 g białka/ml	3900	11,54	450,00	3	dożywotnio
PKU Cooler 15 Purple, płyn, 15/130 g białka/ml	3900	11,54	450,00	3	dożywotnio
PKU Cooler 15 Red, płyn, 15/130 g białka/ml	3900	11,54	450,00	3	dożywotnio
PKU Cooler 15 White, płyn, 15/130 g białka/ml	3900	11,54	450,00	3	dożywotnio
PKU Cooler 20 Orange, płyn, 20/174 g białka/ml	5220	11,49	600,00	3	dożywotnio
PKU Cooler 20 Purple, płyn, 20/174 g białka/ml	5220	11,49	600,00	3	dożywotnio
PKU Cooler 20 Red, płyn, 20/174 g białka/ml	5220	11,49	600,00	3	dożywotnio
PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml	5220	11,49	600,00	3	dożywotnio
PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g	750	60,00	450,00	3	dożywotnio
PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15/25 g białka/g	750	60,00	450,00	3	dożywotnio
PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g	750	60,00	450,00	3	dożywotnio

Dieta eliminacyjna	Pojemność opakowania (g/ml)	Zawartość białka w 100 g/ml preparatu (g)	Zawartość białka w opakowaniu (g)	Minimalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety	Maksymalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety
PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g	750	60,00	450,00	3	dożywotnio
PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g	1020	58,82	600,00	3	dożywotnio
PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g	1020	58,82	600,00	3	dożywotnio
PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g	1020	58,82	600,00	3	dożywotnio
PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g	1020	58,82	600,00	3	dożywotnio
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml	3750	16,00	600,00	4	dożywotnio
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62,5 ml	3750	16,00	600,00	4	dożywotnio
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml	3750	16,00	600,00	4	dożywotnio
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 62,5 ml	3750	16,00	600,00	4	dożywotnio
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 125 ml	3750	16,00	600,00	4	dożywotnio
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 62,5 ml	3750	16,00	600,00	4	dożywotnio
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml	3750	16,00	600,00	4	dożywotnio
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 62,5 ml	3750	16,00	600,00	4	dożywotnio

Dieta eliminacyjna	Pojemność opakowania (g/ml)	Zawartość białka w 100 g/ml preparatu (g)	Zawartość białka w opakowaniu (g)	Minimalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety	Maksymalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety
Phenyl-Free 1, proszek do sporządzania roztworu,	454	16,20	73,55	0	2
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu,	454	22,00	99,88	1	dożywotnio
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu,	454	40,00	181,60	1	dożywotnio
XP Analog LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	400	13,00	52,00	0	3
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	1500	39,00	585,00	8	dożywotnio
Milupa PKU 1, proszek,	500	50,00	250,00	0	0
Milupa PKU 1 mix, proszek,	450	9,80	44,10	0	0
Milupa PKU 2 mix, proszek,	400	27,00	108,00	1	17
Milupa PKU 2 prima, proszek,	500	60,00	300,00	1	17
Milupa PKU 2 secunda, proszek,	500	70,00	350,00	8	dożywotnio
Milupa PKU 2 shake choco, proszek,	500	28,00	140,00	8	dożywotnio
Milupa PKU 2 shake truskawkowy, proszek,	500	28,00	140,00	8	dożywotnio
Milupa PKU 3, tabl. powl.,	600	n/d	210,00	15	dożywotnio

Dieta eliminacyjna	Pojemność opakowania (g/ml)	Zawartość białka w 100 g/ml preparatu (g)	Zawartość białka w opakowaniu (g)	Minimalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety	Maksymalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania diety
Milupa PKU 3 advanta, proszek,	500	70,00	350,00	15	dożywotnio
PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10/24 g białka/g	720	41,67	300,00	0,5	10
PKU Gel o smaku neutralnym, proszek, 10/24 g białka/g	720	41,67	300,00	0,5	10
PKU Gel o smaku pomarańczowym, proszek, 10/24 g białka/g	720	41,67	300,00	0,5	10
PKU Sphere 20 o smaku waniliowym	1050	57,14	600,00	4	dożywotnio
PKU Sphere 20 o smaku czerwonych owoców	1050	57,14	600,00	4	dożywotnio
PKU Sphere 15 o smaku waniliowym	810	55,56	450,00	4	dożywotnio
PKU Sphere 15 o smaku czerwonych owoców	810	55,56	450,00	4	dożywotnio

W celu oszacowania udziałów poszczególnych diet eliminacyjnych w wyznaczonych przedziałach wiekowych wykorzystano także dane NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań poszczególnych diet w okresie styczeń 2018 – luty 2018 [25]. Wielkości te przeliczono na liczbę zrefundowanych gramów białka dla diety i (ZGB_i) zgodnie z zawartościami białka wskazanymi w tabeli (Tabela 5.) i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6.).

Tabela 6.
Dane NFZ o wielkości refundacji preparatów PKU w okresie styczeń 2018 – luty 2018

Nazwa diety eliminacyjnej	kod EAN	opakowania	gramy białka
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny,	5016533625929	53	16 027
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630992	131	78 600
Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630978	161	96 600
Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630985	339	203 400
Milupa PKU 3 tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	4008976340294	159	22 260
PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym), proszek,	5016533648225	64	19 354
PKU Anamix junior (o smaku neutralnym), proszek,	5016533648263	130	39 312
PKU Anamix junior (o smaku owoców leśnych), proszek,	5016533648201	105	31 752
PKU Anamix junior (o smaku pomarańczowym), proszek,	5016533648249	44	13 306
PKU Anamix junior (o smaku waniliowym), proszek,	5016533648287	95	28 728
PKU Cooler 10 Orange, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051370	47	14 100
PKU Cooler 10 Purple, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051387	56	16 800
PKU Cooler 10 Red, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051363	195	58 500
PKU Cooler 10 White, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051394	25	7 500
PKU Cooler 15 Orange, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051424	60	27 000
PKU Cooler 15 Purple, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051431	50	22 500
PKU Cooler 15 Red, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051417	121	54 450
PKU Cooler 15 White, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051479	9	4 050
PKU Cooler 20 Orange, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051547	152	91 200
PKU Cooler 20 Purple, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051554	134	80 400
PKU Cooler 20 Red, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051530	250	150 000
PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051684	70	42 000
PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051745	10	4 500
PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051585	1	450

Nazwa diety eliminacyjnej	kod EAN	opakowania	gramy białka
PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051752	18	8 100
PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051738	25	11 250
PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051776	59	35 400
PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051639	42	25 200
PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051783	74	44 400
PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051769	59	35 400
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml	5016533647686	512	307 200
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647693	257	154 200
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml	5016533647747	130	78 000
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647754	78	46 800
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 125 ml	5016533647716	506	303 600
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647723	173	103 800
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml	5016533647778	161	96 600
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647785	111	66 600
Phenyl-Free 1, proszek do sporządzania roztworu,	0300875102138	320	23 535
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu,	0300875100066	2 695	269 177
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu,	0300875100127	2 915	529 364
XP Analog LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	5016533644456	542	28 184
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533620368	197	115 245
Milupa PKU 1, proszek,	5016533644418	53	13 250
Milupa PKU 1 mix, proszek,	4008976340270	234	10 319
Milupa PKU 2 mix, proszek,	4008976340287	1 463	158 004
Milupa PKU 2 prima, proszek,	5016533644425	628	188 400
Milupa PKU 2 secunda, proszek,	5016533644432	386	135 100
Milupa PKU 2 shake choco, proszek,	4008976599234	185	25 900
Milupa PKU 2 shake truskawkowy, proszek,	4008976599227	98	13 720
Milupa PKU 3, tabl. powl.,	4008976340331	5	1 050
Milupa PKU 3 advanta, proszek,	5016533644449	791	276 850
PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10/24 g białka/g	5060014051455	18	5 400
PKU Gel o smaku neutralnym, proszek, 10/24 g białka/g	5060014051448	24	7 200
PKU Gel o smaku pomarańczowym, proszek, 10/24 g białka/g	5060014051462	16	4 800

Zgodnie z danymi Instytut Matki i Dziecka każdego roku rodzi się w Polsce 1 chory na PKU na 7500 żywych urodzeń (średnia z przedziału wskazanego przez Instytut Matki i Dziecka [18]). Na podstawie tych danych oraz danych GUS o liczbie ludności w Polsce w 2017 roku w rocznych przedziałach wiekowych [15] oszacowano liczbę chorych wśród dzieci w rozbiciu na przedziały wiekowe o długości 1 roku oraz wśród dorosłych. Uwzględniając dane o liczbie chorych w 2017 roku oraz dane o $\acute{S}DZBch_j$ (Tabela 4.), oszacowano łączne dzienne zapotrzebowanie na białko w przedziale wiekowym j dla chorych na PKU w Polsce ($\acute{L}DZBp_j$). Wyniki te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Szacowana liczba chorych na PKU oraz zapotrzebowanie na białko w grupach wiekowych w Polsce w 2017 roku

Wiek (ukończone lata)	Liczba ludności	Liczba chorych (szacowana)	Łączne dzienne zapotrzebowanie na białko w grupie wiekowej chorych na PKU (g)	Udział zapotrzebowania na białko grupy wiekowej chorych na PKU w zapotrzebowaniu na białko wszystkich chorych
0	385 469	52	1 097	0,52%
1	377 353	51	1 074	0,51%
2	373 372	50	1 063	0,51%
3	372 837	50	1 061	0,51%
4	379 748	51	1 405	0,67%
5	393 056	53	1 454	0,69%
6	405 637	54	1 501	0,71%
7	423 902	57	1 810	0,86%
8	432 321	58	1 846	0,88%
9	417 340	56	1 782	0,85%
10	393 181	53	2 126	1,01%
11	375 865	50	2 032	0,97%
12	362 774	49	1 962	0,93%
13	353 744	47	2 013	0,96%
14	352 334	47	2 005	0,96%
15	360 165	48	2 050	0,98%
16	371 338	50	2 114	1,01%
17	377 916	51	2 151	1,02%
18+	31 513 994	4221	179 377	85,45%

Na podstawie danych o $\acute{L}DZBp_j$ obliczono także udziały zapotrzebowania na białko chorych na PKU w przedziale wiekowym j w zapotrzebowaniu wszystkich chorych ($UZBp_j$) (Tabela 7.). Wartości tych udziałów oraz dane o przedziałach wiekowych kwalifikujących do terapii

poszczególnymi dietami eliminacyjnymi (z Tabela 5.) posłużyły do oszacowania udziałów zapotrzebowania na białko chorych kwalifikujących się do terapii dietą *i* w zapotrzebowaniu wszystkich chorych w Polsce ($UZBp_i$). Wartości te przedstawiono poniżej.

Tabela 8.
Udział zapotrzebowania na białko chorych kwalifikujących się do terapii daną dietą w zapotrzebowaniu wszystkich chorych w Polsce

Dieta	Kod EAN	Udział
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny,	5016533625929	95,02%
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630992	95,02%
Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630978	95,02%
Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630985	95,02%
Milupa PKU 3 tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	4008976340294	85,45%
PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym), proszek,	5016533648225	7,20%
PKU Anamix junior (o smaku neutralnym), proszek,	5016533648263	7,20%
PKU Anamix junior (o smaku owoców leśnych), proszek,	5016533648201	7,20%
PKU Anamix junior (o smaku pomarańczowym), proszek,	5016533648249	7,20%
PKU Anamix junior (o smaku waniliowym), proszek,	5016533648287	7,20%
PKU Cooler 10 Orange, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051370	98,46%
PKU Cooler 10 Purple, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051387	98,46%
PKU Cooler 10 Red, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051363	98,46%
PKU Cooler 10 White, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051394	98,46%
PKU Cooler 15 Orange, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051424	98,46%
PKU Cooler 15 Purple, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051431	98,46%
PKU Cooler 15 Red, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051417	98,46%
PKU Cooler 15 White, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051479	98,46%
PKU Cooler 20 Orange, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051547	98,46%
PKU Cooler 20 Purple, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051554	98,46%
PKU Cooler 20 Red, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051530	98,46%
PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051684	98,46%
PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051745	98,46%
PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051585	98,46%
PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051752	98,46%
PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051738	98,46%
PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051776	98,46%
PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051639	98,46%
PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051783	98,46%

Dieta	Kod EAN	Udział
PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051769	98,46%
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml	5016533647686	97,95%
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647693	97,95%
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml	5016533647747	97,95%
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647754	97,95%
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 125 ml	5016533647716	97,95%
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647723	97,95%
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml	5016533647778	97,95%
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647785	97,95%
Phenyl-Free 1, proszek do sporządzania roztworu,	0300875102138	1,54%
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu,	0300875100066	99,48%
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu,	0300875100127	99,48%
XP Analog LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	5016533644456	2,05%
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533620368	95,02%
Milupa PKU 1, proszek,	5016533644418	0,52%
Milupa PKU 1 mix, proszek,	4008976340270	0,52%
Milupa PKU 2 mix, proszek,	4008976340287	14,03%
Milupa PKU 2 prima, proszek,	5016533644425	14,03%
Milupa PKU 2 secunda, proszek,	5016533644432	95,02%
Milupa PKU 2 shake choco, proszek,	4008976599234	95,02%
Milupa PKU 2 shake truskawkowy, proszek,	4008976599227	95,02%
Milupa PKU 3, tabl. powl.,	4008976340331	88,46%
Milupa PKU 3 advanta, proszek,	5016533644449	88,46%
PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10/24 g białka/g	5060014051455	7,46%
PKU Gel o smaku neutralnym, proszek, 10/24 g białka/g	5060014051448	7,46%
PKU Gel o smaku pomarańczowym, proszek, 10/24 g białka/g	5060014051462	7,46%

W kolejnym kroku obliczono szacunkową liczbę gramów białka z diety i wykorzystaną w okresie danych refundacyjnych [25] w terapii wszystkich chorych z przedziału wiekowego j (LGD_{ij}) wg formuły:

$$LGD_{ij} = \frac{UZB_{pj}}{UZB_{pi}} * ZGB_i,$$

pod warunkiem, że dieta i mogła być stosowana w przedziale wiekowym j , zgodnie z wartościami wskazanymi w tabeli (Tabela 5.) (w pozostałych przypadkach LGD_{ij} przyjmowało wartość 0). Obliczenia te wykonano wyłącznie dla diet o zawartości 600 g oraz 450 g białka w opakowaniu, ponieważ w ramach analizy założono, że PKU Sphere® będzie zastępować w

praktyce klinicznej wyłącznie diety syntetyczne o takiej samej zawartości białka w opakowaniu, tj.:

- ⊗ Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej;
- ⊗ Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,
- ⊗ Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,
- ⊗ PKU Cooler 15 Orange, płyn, 15/130 g białka/ml,
- ⊗ PKU Cooler 15 Purple, płyn, 15/130 g białka/ml,
- ⊗ PKU Cooler 15 Red, płyn, 15/130 g białka/ml,
- ⊗ PKU Cooler 15 White, płyn, 15/130 g białka/ml,
- ⊗ PKU Cooler 20 Orange, płyn, 20/174 g białka/ml,
- ⊗ PKU Cooler 20 Purple, płyn, 20/174 g białka/ml,
- ⊗ PKU Cooler 20 Red, płyn, 20/174 g białka/ml,
- ⊗ PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml,
- ⊗ PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g,
- ⊗ PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15/25 g białka/g,
- ⊗ PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g,
- ⊗ PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g,
- ⊗ PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g,
- ⊗ PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g,
- ⊗ PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g,
- ⊗ PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g,
- ⊗ PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml,
- ⊗ PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62,5 ml,
- ⊗ PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml,
- ⊗ PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 62,5 ml,
- ⊗ PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 125 ml,
- ⊗ PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 62,5 ml,
- ⊗ PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml,
- ⊗ PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 62,5 ml

W kolejnym kroku obliczono szacunkową liczbę gramów białka wykorzystaną w okresie danych refundacyjnych [25] w terapii wszystkich chorych z przedziału wiekowego j (LGD_j), będącą sumą wartości LGD_{ij} dla wszystkich diet stosowanych w przedziale wiekowym j oraz o zawartości 600 g i 450 g białka w opakowaniu. Średni udział diety i w terapii chorego z przedziału wiekowego j obliczono jako iloraz:

$$\acute{S}UD_{ij} = \frac{LGD_{ij}}{LGD_j}$$

Dokładne dane o udziałach przedstawiono w załączniku w rozdziale 17.6.

Na podstawie danych o $\acute{S}DZBch_j$ (Tabela 4.) obliczono ponadto roczne zapotrzebowanie na białko z preparatów białkozastępczych w poszczególnych przedziałach wiekowych populacji docelowej. Założono przy tym, że rok ma 365,25 dni. Wyniki te uwzględniono w analizie ekonomicznej do oszacowania rocznego kosztu stosowania $\acute{S}SSP\acute{Z}$ (równoznacznego z kosztem $\acute{S}SSP\acute{Z}$ w cyklu) zarówno w ramieniu PKU Sphere®, jak i ramieniu diet syntetycznych, i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Zapotrzebowanie na białko w przeliczeniu na cykl modelu w przedziałach wiekowych populacji docelowej

Wiek (lata)	4-6	7-9	10-12	powyżej 12
Zapotrzebowanie na białko (g)	10 090	11 642	14 747	15 523

8.1.2. Ceny diet

Ceny poszczególnych opakowań $\acute{S}SSP\acute{Z}$ stosowanych w PKU zostały zaczerpnięte z *Wykazu refundowanych leków regulowanego Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [26]. W oparciu o dane otrzymane od Zamawiającego [10] określono ceny opakowań PKU Sphere®. Przyjęto, że poziom odpłatności w przypadku wszystkich finansowanych diet eliminacyjnych to ryczałt. Ponadto, każdy ze środków spożywczych stosowanych w fenylketonurii jest finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada Konsultacyjna AOTMiT w dniu 30 stycznia 2012 r. przyjęła bowiem uchwałę o zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenylketonurii [1].

Ceny produktów uwzględnianych w analizie prezentują poniższe tabele (Tabela 10. i Tabela 11.).

Tabela 10.
Charakterystyka kosztowa refundowanych ŚSSPŻ stosowanych w PKU (PLN)

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

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

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit	Cena detaliczna brutto	Opłata NFZ	Opłata pacjenta
PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051738	874,80	918,54	950,59	954,00	947,39	6,61
PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051776	1166,40	1224,72	1267,84	1267,84	1264,64	3,20
PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051639	1166,40	1224,72	1267,84	1267,84	1264,64	3,20
PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051783	1166,40	1224,72	1267,84	1267,84	1264,64	3,20
PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051769	1166,40	1224,72	1267,84	1267,84	1264,64	3,20
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml	5016533647686	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647693	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml	5016533647747	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647754	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 125 ml	5016533647716	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647723	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml	5016533647778	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1158,57	3,20
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647785	1067,85	1121,24	1161,77	1161,77	1158,57	3,20

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit	Cena detaliczna brutto	Opłata NFZ	Opłata pacjenta
Phenyl-Free 1, proszek do sporządzania roztworu,	0300875102138	134,15	140,86	156,40	156,40	153,20	3,20
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu,	0300875100066	126,98	133,33	148,50	148,50	145,30	3,20
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu,	0300875100127	186,96	196,31	213,72	213,72	210,52	3,20
XP Analog LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	5016533644456	146,52	153,85	170,04	170,04	166,84	3,20
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533620368	922,52	968,65	1005,37	1005,37	1002,17	3,20
Milupa PKU 1, proszek,	5016533644418	252,93	265,58	284,72	284,72	281,52	3,20
Milupa PKU 1 mix, proszek,	4008976340270	117,60	123,48	138,15	138,15	134,95	3,20
Milupa PKU 2 mix, proszek,	4008976340287	359,96	377,96	399,91	399,91	396,71	3,20
Milupa PKU 2 prima, proszek,	5016533644425	376,37	395,19	417,57	417,57	414,37	3,20
Milupa PKU 2 secunda, proszek,	5016533644432	393,86	413,55	436,39	436,39	433,19	3,20
Milupa PKU 2 shake choco, proszek,	4008976599234	262,34	275,46	294,85	294,85	291,65	3,20
Milupa PKU 2 shake truskawkowy, proszek,	4008976599227	262,34	275,46	294,85	294,85	291,65	3,20
Milupa PKU 3, tabl. powl.,	4008976340331	501,72	526,81	552,48	552,48	549,28	3,20

8.2. Całkowity koszt różniący

W celu oszacowania całkowitego kosztu różniącego w obrębie rozpatrywanych technologii medycznych (ramię PKU Sphere® oraz ramię komparatora) należy zdecydować, w jakim okresie przyjmowane są poszczególne diety w obu rozpatrywanych ramionach. Za początek okresu analizy należy uznać 4. rok życia, w związku z tym, że jest to minimalny zalecany wiek spożywania diety w postaci PKU Sphere® [47, 48].

W związku z wyjaśnieniem przeprowadzonym w rozdziale 7.4. w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Zgodnie z danymi GUS [16] oszacowano oczekiwaną pozostałą długość życia dziecka w wieku 4 lat na poziomie ok. 74,29 lat (zaokrąglono do 74 lat). W związku z tym, że „niemowlęta, u których chorobę rozpoznano we wczesnym okresie życia i natychmiast rozpoczynano leczenie, uzyskując dobrą metaboliczną kontrolę choroby, pozostawały zdrowe i prawidłowo się rozwijały, a ich oczekiwana długość życia prawdopodobnie będzie taka sama, jak w populacji ogólnej” [14], uznano, że okres 74 lat będzie stanowić horyzont czasowy niniejszej analizy przy wieku rozpoczęcia terapii na poziomie 4 lat (minimalny wiek, w którym dopuszczone jest przyjmowanie wnioskowanej technologii medycznej).

W ramieniu PKU Sphere® chory będzie przyjmować PKU Sphere® od ukończenia 4. roku życia dożywotnio przy uwzględnieniu zapotrzebowania na białko w przeliczeniu na cykl modelu (Tabela 9.). Założono przy tym, że udziały produktów PKU Sphere 20® (600 g białka) oraz PKU Sphere 15® (450 g białka) w zaspokajaniu zapotrzebowania na białko będą proporcjonalne do udziałów refundacyjnych diet syntetycznych zawierających 600 g oraz 450 g białka w opakowaniu (obliczenia wykonano na podstawie danych refundacyjnych z okresu styczeń-luty 2018 r. [25]). W związku z tym, że stosunek liczby zrefundowanych gramów białka DIET 600 do liczby zrefundowanych gramów białka DIET 450 wynosił w okresie danych refundacyjnych ok. 94:6, w oszacowaniu średniego kosztu PKU Sphere® wagę produktów PKU Sphere 20® przyjęto na poziomie ok. 94% (równo po ok. 47% PKU Sphere 20® o smaku waniliowym oraz PKU Sphere 20® o smaku czerwonych owoców), zaś produktów PKU Sphere 15® na poziomie ok. 6% (równo po ok. 3% PKU Sphere 15® o smaku waniliowym oraz PKU Sphere 15® o smaku czerwonych owoców).

W ramieniu diet syntetycznych chory będzie spożywać od ukończenia 4. roku życia dożywotnio preparaty o objętości 600 g bądź 450 g białka w opakowaniu, zgodnie z ograniczeniami wiekowymi do ich stosowania (Tabela 5.), przy uwzględnieniu zapotrzebowania na białko w

przeliczeniu na cykl modelu (Tabela 9.) oraz udziałów przedstawionych w załączniku w rozdziale 17.6.

Podsumowanie kosztów w przeliczeniu na cykl modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Roczny koszt różniący w modelu (PLN)

Wiek (lata)	Ramię PKU Sphere®								Ramię diet syntetycznych			
	Perspektywa płatnika publicznego bez RSS		Perspektywa wspólna bez RSS		Perspektywa płatnika publicznego z RSS		Perspektywa wspólna z RSS		Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Całkowity koszt różniący / Koszt ŚSSPŻ	w tym koszt PKU Sphere®	Całkowity koszt różniący / Koszt ŚSSPŻ	w tym koszt PKU Sphere®	Całkowity koszt różniący / Koszt ŚSSPŻ	w tym koszt PKU Sphere®	Całkowity koszt różniący / Koszt ŚSSPŻ	w tym koszt PKU Sphere®	Całkowity koszt różniący / Koszt ŚSSPŻ	w tym koszt PKU Sphere®	Całkowity koszt różniący / Koszt ŚSSPŻ	w tym koszt PKU Sphere®
4	████	████	████	████	████	████	████	████	19 963	0	20 019	0
5	████	████	████	████	████	████	████	████	19 963	0	20 019	0
6	████	████	████	████	████	████	████	████	19 963	0	20 019	0
7	████	████	████	████	████	████	████	████	23 034	0	23 099	0
8	████	████	████	████	████	████	████	████	22 652	0	22 716	0
9	████	████	████	████	████	████	████	████	22 652	0	22 716	0
10	████	████	████	████	████	████	████	████	28 693	0	28 774	0
11	████	████	████	████	████	████	████	████	28 693	0	28 774	0
12	████	████	████	████	████	████	████	████	28 693	0	28 774	0
13	████	████	████	████	████	████	████	████	30 203	0	30 289	0
14	████	████	████	████	████	████	████	████	30 203	0	30 289	0
15	████	████	████	████	████	████	████	████	30 203	0	30 289	0
16	████	████	████	████	████	████	████	████	30 203	0	30 289	0
17	████	████	████	████	████	████	████	████	30 203	0	30 289	0
dorośli	████	████	████	████	████	████	████	████	30 203	0	30 289	0

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	74 lata (dożywni)	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	1 rok	
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT [3]
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	0,035	
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	
VAT	0,08	Ustawa refundacyjna [59]
Marża hurtowa	0,05	
Próg opłacalności (PLN/QALY)	134 514	Obwieszczenie Prezesa GUS [27]
Wiek chorego włączający do terapii	4	Opis środka spożywczego PKU Sphere® [47, 48]
Cena zbytu netto PKU Sphere 15® (PLN)	██████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [10]
Cena zbytu netto PKU Sphere 20® (PLN)	██████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [10]
██	██████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [10]
██	██████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [10]
Prawdopodobieństwo urodzenia chorego na PKU w Polsce	0,0134%	Instytut Matki i Dziecka [18]
Zapotrzebowanie na białko z preparatów białkozastępczych	85%	Cabalska 2000 [7]
Dopasowanie dla krzywej przeżycia w populacji generalnej	██████	Obliczenia własne na podstawie: tablic trwania życia GUS [16]
██	██████	Obliczenia własne na podstawie: Matza 2007 [22]
██	██████	Obliczenia własne na podstawie: Bik-Multanowski 2008 [4]
██	██████	Model PKU GeP® [5]
Odsetek chorych z brakiem compliance wśród stosujących diety syntetyczne	100,00%	Założenie

Parametr	Wartość	Źródło
Stężenie Phe ($\mu\text{mol/L}$) chorego od 4 do 15 r.ż. w przypadku spożywania całej zalecanej dawki białka	304	Obliczenia na podstawie <i>Daly 2017</i> [9]
Stężenie Phe ($\mu\text{mol/L}$) chorego powyżej 15 r.ż. w przypadku spożywania całej zalecanej dawki białka	867	Obliczenia na podstawie <i>Ney 2016</i> [24]
	■	Obliczenia na podstawie <i>Daly 2017</i> [9] i <i>modelu PKU Gel</i> ® [5]
	■	Obliczenia na podstawie <i>Ney 2016</i> [24] i <i>modelu PKU Gel</i> ® [5]
Średni poziom Phe ($\mu\text{mol/L}$) chorego od 4 do 15 r.ż. spożywającego dietę PKU Sphere®	304	Założenie oparte na wynikach obliczeń wykonanych na podstawie <i>Daly 2017</i> [9], <i>Ney 2016</i> [24] i <i>model PKU Gel</i> [5]
Średni poziom Phe ($\mu\text{mol/L}$) chorego powyżej 15 r.ż. spożywającego dietę PKU Sphere®	867	
	■	
	■	
	■	
Użyteczność chorego od 4 do 15 r.ż. spożywającego dietę PKU Sphere®	■	Obliczenia własne na podstawie: <i>Daly 2017</i> [9], <i>Ney 2016</i> [24], <i>model PKU Gel</i> [5], <i>Bik-Multanowski 2008</i> [4], <i>Matza 2007</i> [22]
Użyteczność chorego powyżej 15 r.ż. spożywającego dietę PKU Sphere®	■	
Użyteczność chorego od 4 do 15 r.ż. spożywającego diety syntetyczne	■	
Użyteczność chorego powyżej 15 r.ż. spożywającego diety syntetyczne	■	
Dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU (g) z preparatów białkozastępczych w wieku 1-3 lata	21,25	Obliczenia własne na podstawie: <i>Cabalska 2000</i> [7] i <i>Sendecka 2001</i> [56]
Dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU (g) z preparatów białkozastępczych w wieku 4-6 lat	27,63	
Dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU (g) z preparatów białkozastępczych w wieku 7-9 lat	31,88	
Dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU (g) z preparatów białkozastępczych w wieku 10-12 lat	40,38	
Dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU (g) z preparatów białkozastępczych w wieku powyżej 12 lat	42,50	
Roczna dawka białka z ŚSSPŻ w cyklu modelu	Tabela 9.	Obliczenia własne na podstawie: <i>Cabalska 2000</i> [7], <i>Sendecka 2001</i> [56]

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt ŚSSPŻ w cyklu modelu	Tabela 12.	Obliczenia własne na podstawie: <i>Cabalska 2000</i> [7], <i>Senddecka 2001</i> [56], danych refundacyjnych NFZ [25], danych GUS [15], danych Instytutu Matki i Dziecka [18], cen diet syntetycznych z <i>Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych</i> [26], cen PKU Sphere® otrzymanych od Zamawiającego [10]

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższych tabelach. W tabelach przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu oraz wynik analizy CUR, a więc inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariantach bez RSS i z RSS.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [54] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [59]. Wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **134 514 PLN**. Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej również przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 14.
Wyniki analizy ekonomicznej z RSS

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

Tabela 15.
Wyniki analizy ekonomicznej bez RSS

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności wyniku zdrowotnego QALY oraz kosztów całkowitych został określony poprzez wykorzystanie wyników generowanych przez model w sytuacji doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Wartości tych parametrów oraz odpowiadające im wartości QALY oraz oszacowania kosztów przedstawiono w analizie wrażliwości (rozdział 11.).

W poniższej tabeli (Tabela 16.) przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.

Tabela 16.
Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania technologii opcjonalnej z technologią wnioskowaną⁵

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

⁵ Pominięto wyniki generowane przez model w sytuacji doboru alternatywnych wartości stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze. Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz opisem zakresów zmienności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alter)		Źródło wartości
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		Wytyczne AOTMIT [3]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Do analizy wrażliwości włączono alternatywne rozkłady, których błąd dopasowania do danych empirycznych wykonywanych poprzez minimalizację pierwiastka średniokwadratowego (RMSE) różnił się od RMSE rozkładu z analizy podstawowej o nie więcej niż 10%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Model PKU Gel® [5]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Odsetek chorych z brakiem compliance wśród stosujących diety syntetyczne	100%	Alter	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt diet syntetycznych - wariant	prawdopodobny	Min	minimalny	Zaproponowano alternatywny sposób szacowania rocznego kosztu diet syntetycznych względem kosztu z analizy podstawowej (z Tabela 12.). Dla poszczególnych przedziałów wiekowych populacji docelowej oszacowano koszt minimalny oraz maksymalny za gram białka spośród opakowań diet syntetycznych o pojemności 600 g oraz 450 g białka, pod warunkiem że w danym przedziale wiekowym dana dieta może być stosowana (zgodnie z Tabela 5.). Uwzględniając w ten sposób oszacowane koszty minimalny i maksymalny za gram białka (przedstawiono w Tabela 19.) oraz roczne zapotrzebowanie na białko w przedziałach wiekowych populacji docelowej (Tabela 9.), obliczono warianty minimalny i maksymalny dla rocznego kosztu diet syntetycznych.
		Max	maksymalny	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alter)		Źródło wartości
Stężenie Phe ($\mu\text{mol/L}$) chorych w przypadku spożywania całej zalecanej dawki białka	średnia	Min	minimalny	<p>W ramach analizy podstawowej analizowano wpływ przyjęcia dla tego parametru danych z publikacji <i>Daly 2017</i> [9], <i>Ney 2016</i> [24] o średnim poziomie stężenia Phe dla poszczególnych przedziałów wiekowych populacji docelowej. W ramach analizy wrażliwości badano 3 scenariusze:</p> <p>1. Minimalny – wpływ przyjęcia dla tego parametru wartości minimalnych z <i>Daly 2017</i> [9] (minimalne stężenie <i>baseline</i> spośród grup: poddanych terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji oraz poddanych terapii z wykorzystaniem komparatora w grupie wiekowej 6 – 15 lat), <i>Ney 2016</i> [24] (wartość średnia poziomu Phe w <i>baseline</i> pomniejszona o wartość błędu standardowego)</p> <p>2. Maksymalny – wpływ przyjęcia dla tego parametru wartości maksymalnych z <i>Daly 2017</i> [9] (maksymalne stężenie <i>baseline</i> spośród grup: poddanych terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji oraz poddanych terapii z wykorzystaniem komparatora w grupie wiekowej 6 – 15 lat), <i>Ney 2016</i> [24] (wartość średnia poziomu Phe w <i>baseline</i> powiększona o wartość błędu standardowego)</p> <p>3. Alternatywny – wpływ przyjęcia dla tego parametru danych z <i>ESPKU 2017</i> [62] o maksymalnym dopuszczalnym stężeniu Phe.</p> <p>Wartości min, max i alter zostały oszacowane dla poszczególnych przedziałów wiekowych populacji docelowej, ale w AW rozpatrywane były łącznie dla całej populacji. Dokładne dane przedstawiono w tabeli (Tabela 18.).</p>
		Max	maksymalny	
		Alter	alternatywny	
Użyteczność chorego spożywającego dietę PKU Sphere®	podstawowa	Alter	alternatywna 1	<p>Badano wpływ przyjęcia wartości średniej, minimalnej (dolna granica 95% przedziału ufności dla średniej), maksymalnej (górną granicę 95% przedziału ufności dla średniej) oszacowań wykonanych na poszczególnych przedziałach wiekowych populacji docelowej wykonanych na podstawie <i>Bosch 2015</i> [6] (opis szacowania użyteczności w rozdziale 17.2.5.). Przyjęto przy tym, że oszacowane użyteczności wykonane na podstawie wyników dla subpopulacji chorych w wieku 9-11 lat, 12-17 lat oraz dorosłych z <i>Bosch 2015</i> [6] zostaną w AW przypisane kolejno chorym w wieku do 12 r.ż., 13-15 lat, powyżej 15 r.ż.</p> <p>Wartości alternatywne zostały oszacowane dla poszczególnych przedziałów wiekowych populacji docelowej, ale w AW rozpatrywane były łącznie dla całej populacji. Dokładne dane przedstawiono w tabeli (Tabela 20).</p>
		Alter	alternatywna 2	
		Alter	alternatywna 3	

Tabela 18.
Stężenie Phe (μmol/L) chorych w przypadku spożywania całej zalecanej dawki białka – warianty analizowane w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Wiek chorego	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości - wariant		
		minimalny	maksymalny	alternatywny
do 12. r.ż.	304	289	324	360
od 13. do 15. r.ż.	304	289	324	600
powyżej 15. r.ż.	867	794	940	600

Tabela 19.
Minimalny i maksymalny koszt za gram białka w przedziałach wiekowych populacji docelowej (PLN)

	Wiek (lata)															
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18+	
minimalny koszt wspólny	1,94	1,94	1,94	1,94	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	
maksymalny koszt wspólny	2,12	2,12	2,12	2,12	2,12	2,12	2,12	2,12	2,12	2,12	2,12	2,12	2,12	2,12	2,12	
minimalny koszt NFZ	1,93	1,93	1,93	1,93	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	
maksymalny koszt NFZ	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	

Tabela 20.
Użyteczność chorego spożywającego dietę PKU Sphere® – warianty analizowane w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Wiek chorego	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości - wariant		
		alternatywny 1	alternatywny 2	alternatywny 3
do 12. r.ż.	■	0,914	0,901	0,926
od 13. do 15. r.ż.	■	0,920	0,909	0,931
powyżej 15. r.ż.	■	0,941	0,923	0,956

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie wspólnej i płatnika publicznego, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 22.

Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania terapii PKU Sphere® i diet syntetycznych w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych w perspektywie wspólnej z RSS

Wzrost	Ciężar ciała	PKU Sphere®		Dieta syntetyczna		PKU Sphere®	Dieta syntetyczna	PKU Sphere®	Dieta syntetyczna
		Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała				
1,50	15,0	1,50	15,0	1,50	15,0	1,50	15,0	1,50	15,0
1,55	15,5	1,55	15,5	1,55	15,5	1,55	15,5	1,55	15,5
1,60	16,0	1,60	16,0	1,60	16,0	1,60	16,0	1,60	16,0
1,65	16,5	1,65	16,5	1,65	16,5	1,65	16,5	1,65	16,5
1,70	17,0	1,70	17,0	1,70	17,0	1,70	17,0	1,70	17,0
1,75	17,5	1,75	17,5	1,75	17,5	1,75	17,5	1,75	17,5

Tabela 24.

Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania terapii PKU Sphere® i diet syntetycznych w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych w perspektywie wspólnej bez RSS

Wzrost	Ciężar ciała	PKU Sphere®		Dieta syntetyczna		PKU Sphere®	Dieta syntetyczna	PKU Sphere®	Dieta syntetyczna
		Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała				
1,50	15,0	1,50	15,0	1,50	15,0	1,50	15,0	1,50	15,0
1,55	15,5	1,55	15,5	1,55	15,5	1,55	15,5	1,55	15,5
1,60	16,0	1,60	16,0	1,60	16,0	1,60	16,0	1,60	16,0
1,65	16,5	1,65	16,5	1,65	16,5	1,65	16,5	1,65	16,5
1,70	17,0	1,70	17,0	1,70	17,0	1,70	17,0	1,70	17,0
1,75	17,5	1,75	17,5	1,75	17,5	1,75	17,5	1,75	17,5
1,80	18,0	1,80	18,0	1,80	18,0	1,80	18,0	1,80	18,0

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [3] w celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową analizę wrażliwości (probabilistyczną), w której uwzględnia się parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. W analizie wrażliwości będącej częścią niniejszego raportu w większości przypadków bada się łączny wpływ przyjęcia alternatywnych wartości przez kilka parametrów jednocześnie (Tabela 17.). W związku z tym, że analiza wrażliwości jest w tym przypadku zbliżona do analizy scenariuszy, modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów z wykorzystaniem funkcji parametrycznych nie jest możliwe, dlatego też nie wykonano analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu.

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [3] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie hipotetycznych wartości np. zerowych lub skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano

parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁶

Nazwa produktu	Kod produktu	Kod producenta	Waga		Cena		Wartość		Wartość		Wartość
			Netto	Brauto	Netto	Brauto	Netto	Brauto	Netto	Brauto	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

⁶ Wyniki przedstawiono dla perspektywy płatnika publicznego bez RSS

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono równanie:

$$\oplus \text{ odsetek chorych w stanie Terapia ŚSSPŻ} + \text{ odsetek chorych w stanie ZGON} = 1.$$

W ramach walidacji stwierdzono, że powyższe równanie w przypadku obu porównywanych ramion zostało spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 17.1.) nie odnaleziono jednak żadnej analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – preparatu PKU Sphere[®].

Niniejsza analiza ekonomiczna opiera się na adaptacji modelu zwalidowanego przez AOTMiT (model PKU Gel[®]) [2, 5] do porównania wyników zdrowotnych i kosztów stosowania ŚSSPŻ PKU Sphere[®] względem diet syntetycznych w populacji docelowej w analizowanym horyzoncie czasowym. W celu dostosowania się do wnioskowanego wskazania zmieniono: przedział wiekowy, w którym analizowana technologia może być stosowana a także wyniki badań z *Analizy klinicznej*, na podstawie których oszacowano efekty zdrowotne. Ponadto zaktualizowano dane refundacyjne oraz demograficzne. [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym uznano sposób modelowania zastosowany w niniejszej analizie za właściwy.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi bądź wynikami badań.

[REDACTED]

Należy jednak zaznaczyć, że twórcy modelu zdawali sobie sprawę z tego, że przyjęcie wartości alternatywnych będzie skutkowało pogorszeniem wartości współczynnika kosztów-użyteczności. PKU Sphere[®] jest jednak skierowane do chorych, którzy mają długookresowy brak wysokiego *compliance* w związku z różnego rodzaju problemami z przyjmowaniem diet syntetycznych. Przyjęto, że tylko chorzy z niestabilnym poziomem Phe i problemami z *compliance* będą kandydatami do stosowania PKU Sphere[®] w praktyce klinicznej, dlatego też uznano za uzasadnione założenie, że w ramieniu komparatora chorzy mają wynik odpowiedni dla braku *compliance*.

14. Ograniczenia i założenia

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

W związku z tym, że „niemowlęta, u których chorobę rozpoznano we wczesnym okresie życia i natychmiast rozpoczynano leczenie, uzyskując dobrą metaboliczną kontrolę choroby, pozostawały zdrowe i prawidłowo się rozwijały, a ich oczekiwana długość życia prawdopodobnie będzie taka sama, jak w populacji ogólnej” [14], założono, że prawdopodobieństwo śmierci w kolejnych latach horyzontu czasowego w populacji docelowej będzie takie samo jak w populacji generalnej (w przypadku każdej z porównywanych technologii leczenia). W związku z tym przyjęto także, że oszacowana na podstawie danych GUS [16] oczekiwana w populacji generalnej pozostała długość życia dziecka w wieku 4 lat

(minimalny wiek, w którym dopuszczone jest przyjmowanie wnioskowanej technologii medycznej) na poziomie ok. 74 lat będzie stanowił horyzont czasowy niniejszej analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Podstawą do takiego wniosku było założenie, że w grupie poddanej terapii z wykorzystaniem diet syntetycznych 100% chorych wykazuje problemy związane z przyjmowaniem zalecanej dobowej dawki preparatu PKU (problemy z *compliance*). Przyjęto, że tylko chorzy z niestabilnym poziomem Phe i problemami z *compliance* będą kandydatami do stosowania PKU Sphere® w praktyce klinicznej. PKU Sphere® jest skierowane do chorych, którzy mają długookresowy brak wysokiego *compliance* w związku z różnego rodzaju problemami z przyjmowaniem diet syntetycznych, dlatego też w ramieniu komparatora chorzy mają wynik odpowiedni dla braku *compliance*. W przypadku gdy poziom Phe jest kontrolowany i nie ma problemów z przyjmowaniem całej zalecanej dawki białka z diet syntetycznych, nie ma potrzeby, by takiemu choremu zmieniać reżim dietetyczny, tym bardziej że chorzy przyzwyczajają się do dotychczasowej formy żywienia.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, że na podstawie danych z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (rozdział 17.2.) nie jest możliwe oszacowanie użyteczności uzależnionych od typu interwencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W publikacji *Gutiérrez-Ibarluzea 2015* [17] przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego raportów HTA wykonywanych dla różnego rodzaju diet czy interwencji żywieniowych, które zostały ocenione przez agencje oceny technologii medycznych w krajach wysoko rozwiniętych. W ramach wniosków z przeglądu wskazano m.in. na niewystarczającą liczbę istniejących metod

pomiaru jakości życia w ramach oceny wpływu poszczególnych interwencji żywieniowych na ogólny dobrostan chorych. W związku z tym należy podkreślić fakt, że pomimo wskazanych wyżej problemów z pomiarem jakości życia, w ramach niniejszej analizy podjęto próbę przypisania zróżnicowanej użyteczności chorym przyjmującym porównywane interwencje i wykorzystano najlepsze możliwe dane w celu zbliżenia się do najbardziej prawdopodobnego wyniku końcowego ICUR.

W niniejszej analizie oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (koszty ŚSSPŻ)

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich nie mają wpływu na wyniki analizy, nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. Uznano również, że wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym związane są wyłącznie z charakterystyką choroby i należą do kategorii konsekwencji wspólnych dla ramienia PKU Sphere® oraz diet syntetycznych, dlatego nie uwzględniono ich w analizie.

Do obliczenia kosztu stosowania diet syntetycznych konieczne było oszacowanie średnich udziałów poszczególnych diet w terapii chorego w analizowanych przedziałach wiekowych. Wyniki zostały oszacowane w rozbiciu na dorosłych oraz dzieci, przy czym w przypadku osób niepełnoletnich (poniżej 18. roku życia) na jeszcze mniejsze przedziały wiekowe (o długości 1 roku) ze względu na silne zróżnicowanie przedziałów wiekowych, w których możliwe jest stosowanie poszczególnych diet u dzieci oraz znaczne zróżnicowanie dziennego zapotrzebowania na białko z produktów białkozastępczych w poszczególnych przedziałach wiekowych. Dokładny opis szacowania udziałów przedstawiono w rozdziale 8.1. W związku z tym, że nie ma dostępu do danych, w których wymienione byłyby dokładne udziały poszczególnych diet w przedziałach wiekowych populacji docelowej, szacowanie tychże udziałów wiąże się z niepewnością. W związku z tym, w celu ograniczenia tejże niepewności, w oszacowaniach wykorzystano najlepsze możliwe dane – najbardziej aktualne dane NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań poszczególnych diet syntetycznych przy uwzględnieniu przedziałów wiekowych, w których poszczególne diety mogą być stosowane.

Wszelkie obliczenia zostały wykonane przy założeniu średniego dobowego zapotrzebowania na białko z preparatu w analizowanym przedziale wiekowym wyznaczonego na podstawie dwóch publikacji: *Cabalska 2000* [7] i *Sendecka 2001* [56].

W modelu opisującym koszty oraz wyniki zdrowotne w ramieniu PKU Sphere® oraz diet syntetycznych w przyjętym horyzoncie czasowym przyjęto, że chorzy kontynuują terapię z wykorzystaniem ŚSSPŻ do końca życia, a jedyną możliwością opuszczenia terapii jest śmierć chorego. Założono także, że w modelu rozpatrywany będzie roczny cykl terapii.

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

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

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie ŚSSPŻ PKU Sphere® w fenyloketonurii generuje korzystne efekty zdrowotne dla chorych. Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca PKU Sphere® sprawi, iż chorzy zyskają środek spożywczy dostępny w różnych smakach, w wygodnym opakowaniu, który będą mogli spożywać od 4. roku życia. [REDACTED]

[REDACTED] Biorąc jednak pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania ŚSSPŻ PKU Sphere®, wagę problemu zdrowotnego i udowodnioną skuteczność, finansowanie PKU Sphere® z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Podkreślić należy również fakt, że do terapii potencjalnie kwalifikowałyby się niewielka liczba chorych, przez co wydatek płatnika jest ograniczony.

Ponadto zgodnie z wnioskami przedstawionymi w *Analizie klinicznej* PKU Sphere® jest interwencją skuteczną, pozwalającą na kontrolę stężenia Phe, która nie odbiega skutecznością od syntetycznych diet opartych na białkozastępczych preparatach nisko- lub bezfenyloalaninowych. Wyniki analizy wskazują jednoznacznie na wyższą akceptowalność diety zawierającej cGMP w porównaniu z dietami syntetycznymi. Istotna jest również wykazywana przez chorych poprawa funkcjonowania układu pokarmowego, co wynika z faktu, że PKU Sphere® jest produktem naturalnym, charakteryzującym się wysoką biodostępnością, cGMP jest bowiem całkowicie naturalnym białkiem, izolowanym z serwatki mleka krowiego. Wykazano ponadto, że profil bezpieczeństwa analizowanego produktu jest korzystny.

Finansowanie PKU Sphere® u chorych z PKU przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w terapii wnioskowanej populacji docelowej. Włączenie produktu PKU Sphere® do polskiej praktyki klinicznej może w sposób znaczący zwiększyć różnorodność możliwych do zastosowania preparatów żywieniowych i zapewnić dostęp do produktu o wysokich parametrach świadczących o jego akceptowalności. Ponadto, finansowanie PKU Sphere® z budżetu płatnika publicznego przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale 17.1. W przeglądzie nie odnaleziono żadnych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym. Należy jednak podkreślić, że braki analiz HTA, w których oceniane byłyby ekonomiczne konsekwencje wprowadzenia poszczególnych technologii w ramach systemów opieki zdrowotnych, notowane są w całej grupie diet czy interwencji żywieniowych (nie tylko wśród preparatów stosowanych w PKU), na co zwrócono uwagę w publikacji *Gutiérrez-Ibarluzea 2015* [17]. W ramach przyczyn wskazano niewielką liczbę dostępnych badań i dowodów naukowych pozwalających na wykonanie odpowiednich analiz ekonomicznych.

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

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text line]
- ⊕ [Redacted text line]
- [Redacted text line]
- ⊕ [Redacted text line]

17. Załączniki

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

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [54], w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na fenylketonurię od 4. roku życia;
- ⊕ **interwencja:** środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere®
- ⊕ **komparatory:** syntetyczne dieta oparta na białkozastępczych preparatach nisko- lub bezfenyloalaninowych
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 26.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline i bazie Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w Medline	Liczba trafień w Cochrane
#1	phenylketonuria OR PKU OR Hyperphenylalaninaemia OR Hyperphenylalaninaemias OR "Oligophrenia Phenylpyruvica" OR "Phenylpyruvic Oligophrenia" OR "Phenylpyruvica Oligophrenia" OR "Folling Disease" OR "Folling's Disease" OR "Foelling Disease" OR "Foelling's Disease"	11 903	372
#2	"phenylalanine hydroxylase" OR "dihydropteridine reductase" OR "phenylalanine 4 monooxygenase"	2 758	33
#3	deficien*	570 129	21 403
#4	#2 AND #3	771	18
#5	#1 OR #4	12 031	377
#6	Glycomacropeptide OR glycoprotein OR glucoprotein OR "kappa-casein" OR whey OR "κ-CN" OR GMP OR "PKU Sphere"	872 994	5 264
#7	#5 AND #6	164	13
#8	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 045 149	97 525
#9	#7 AND #8	7	2

Data ostatniego wyszukiwania: 21.06.2018

Dodatkowo, na potrzeby analizy przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
1	PKU Sphere	0
2	Glycomacropeptide	0

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
3	glycoprotein	10
4	glucoprotein	0
5	phenylketonuria	6

Data ostatniego wyszukiwania: 21.06.2018

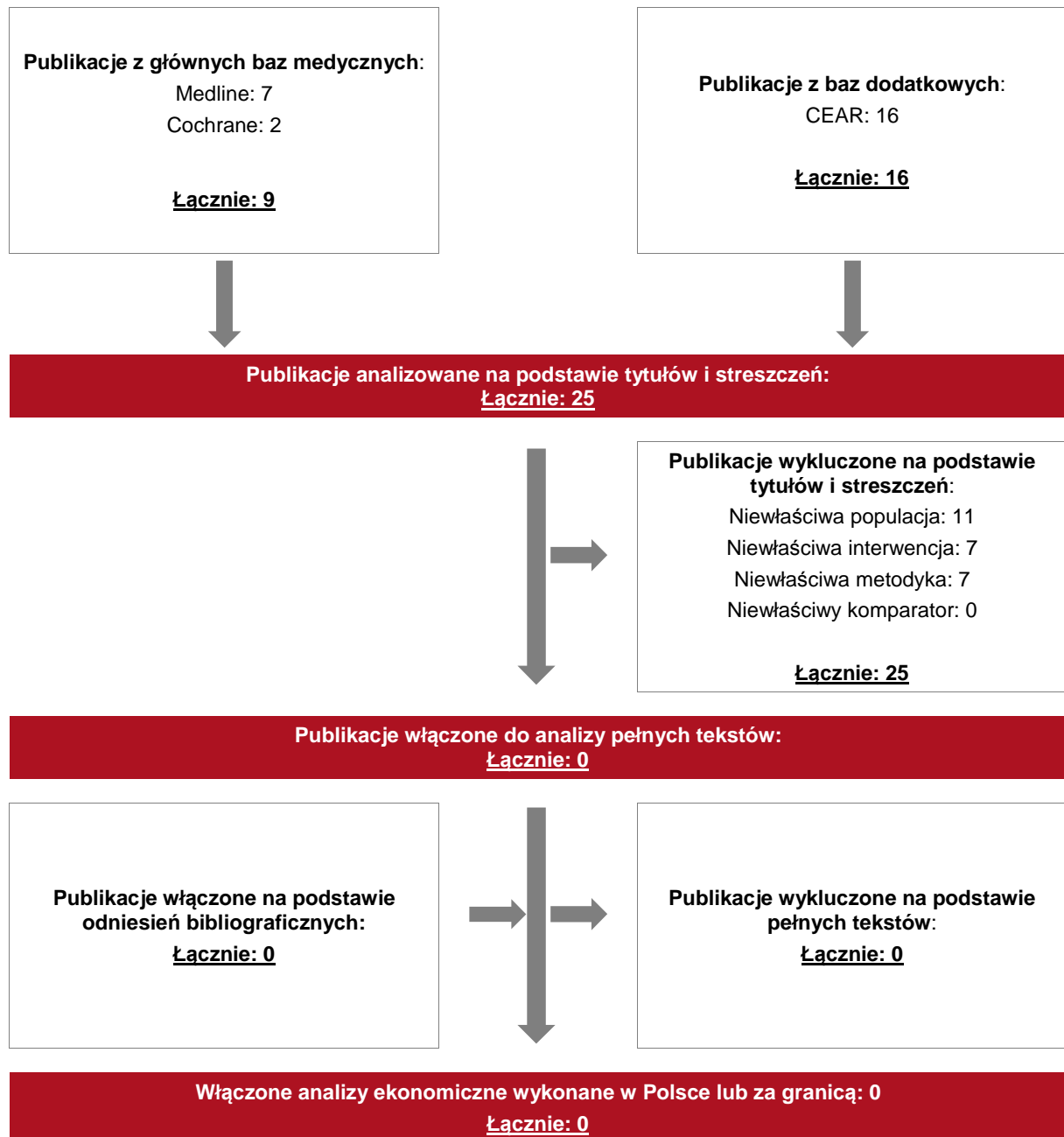
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.1.1. Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 2.

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



17.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 25 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 7 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 2 publikacje;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 16 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym. Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [54] w sytuacji, gdy nie istnieją opublikowane analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku, należy wykonać przegląd w populacji szerszej niż wskazana we wniosku. Z uwagi na fakt, że zgodnie z *Opisem środka spożywczego PKU Sphere®* [47, 48] preparat ten jest stosowany wyłącznie w populacji wskazywanej we wniosku, populacja szersza nie istnieje, a zatem odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego przeglądu.

17.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [54], w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

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

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na fenylketonurię od 4. roku życia;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej* [12].

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 28.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz do oceny jakości życia

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	phenylketonuria OR PKU OR Hyperphenylalaninaemia OR Hyperphenylalaninaemias OR "Oligophrenia Phenylpyruvica" OR "Phenylpyruvic Oligophrenia" OR "Phenylpyruvica Oligophrenia" OR "Folling Disease" OR "Folling's Disease" OR "Foelling Disease" OR "Foelling's Disease"	11 903
#2	"phenylalanine hydroxylase" OR "dihydropteridine reductase" OR "phenylalanine 4 monooxygenase"	2 758
#3	deficien*	570 129

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#4	#2 AND #3	771
#5	#1 OR #4	12 031
#6	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index" OR SF-6D OR SF6D	366 504
#7	#5 AND #6	172

Data ostatniego wyszukiwania: 21.06.2018

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej* [12].

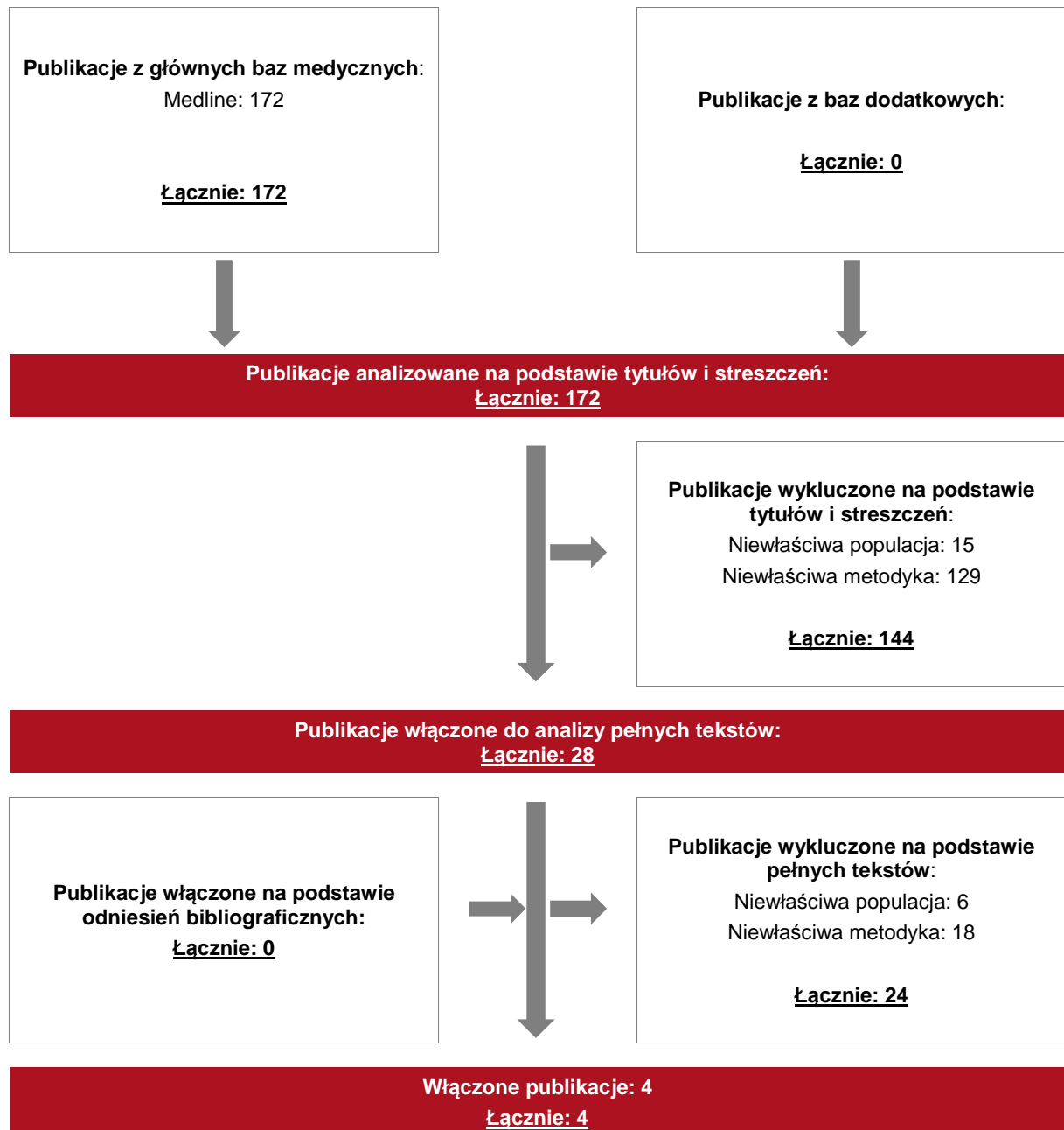
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

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

Rysunek 3.

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 172 publikacje w formie tytułów i abstraktów. Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych.

17.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [23].

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

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

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

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji, w których przedstawiono jakość życia dla chorych na PKU w skali EQ-5D we wnioskowanej populacji docelowej. W badaniach *Bosch 2015* [6], *Demirdas 2013* [11] oraz *Vieira 2018* [63] przedstawiono jednak oszacowania jakości życia chorych na PKU w skali PedsQL (ang. *Pediatric Quality-of-Life Inventory*) oraz SF-36 (ang. *Medical Outcome Survey 36 item Short Form*), które można zmapować na skalę EQ-5D (*Khan 2014* [20], *Rowen 2009* [53]). Wobec

tego postanowiono włączyć badania *Bosch 2015* [6], *Demirdas 2013* [11] oraz *Vieira 2018* [63] do oceny jakości życia chorych na PKU. Dodatkowo postanowiono włączyć badanie opisane w publikacji *Bik-Multanowski 2008* [4], w którym oszacowania jakości życia chorych na PKU przedstawiono w skali PGWBI (ang. *Psychological General Well-Being Index*). Biorąc pod uwagę założenia modelu wykorzystanego w niniejszej analizie (wykorzystanie zależności pomiędzy poziomem fenylalaniny w osoczu osoby chorej a jakością życia mierzoną w skali EQ-5D do oszacowania efektu zdrowotnego związanego z przyjmowaniem jednej z porównywanych interwencji), dane przedstawione w tej publikacji pozwalają wyznaczyć funkcyjną zależność poziomu jakości życia w skali PGWBI od poziomu phe, by następnie przy zastosowaniu funkcji mapującej ze skali PGWBI na skalę EQ-5D otrzymać oszacowanie jakości życia w skali EQ-5D zależne od poziomu phe w osoczu. Dokładny opis danych zaprezentowanych w publikacji *Bik-Multanowski 2008* [4] oraz ich wykorzystania w modelu ekonomicznym przedstawiono w rozdziale 7.3.

Celem publikacji *Bosch 2015* [6] była ocena jakości życia chorych na PKU powyżej 9. roku życia, poddanych terapii z wykorzystaniem diet/preparatów o niskiej objętości lub braku fenylalaniny oraz/lub leczenia farmakologicznego (populacja zbliżona do populacji docelowej). Badanie zostało wykonane na próbie 306 chorych, podzielonych na 3 grupy: dzieci (9-11 lat), młodzież (12-17 lat) i dorośli. W publikacji *Bosch 2015* [6] wyniki uzyskane w grupie 92 dzieci w wieku 9-11 lat oraz 110 dzieci w wieku 12-17 lat zostały przedstawione z wykorzystaniem skali PedsQL. Skala ta została zaprojektowana do oceny jakości życia dzieci, a na ogólną ocenę jakości życia składają się odpowiedzi na pytania związane z 4 wymiarami funkcjonowania: fizycznego (PF), emocjonalnego (EF), społecznego (SF) i szkolnego (SchF). W grupie 104 dorosłych chorych wyniki zostały przedstawione w skali SF-36 – kwestionariusza oceny jakości życia składającego się z 36 pytań podzielonych na 8 kategorii: ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (PF – ang. *physical functioning*), wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP – ang. *role physical*), ból (BP – ang. *bodily pain*), ogólne postrzeganie zdrowia (GH – ang. *general health*), wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE – ang. *role emotional*), ograniczenia z powodu problemów emocjonalnych lub ze zdrowiem fizycznym (SF – ang. *social functioning*), zdrowie psychiczne (MH – ang. *mental health*), witalność (VIT – ang. *vitality*) [58]. Wyniki zaprezentowane zostały w skali od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy, a 100 najlepszy możliwy stan zdrowia [55].

Oszacowania jakości życia przedstawione w *Bosch 2015* [6] zostały zmapowane ze skali PedsQL na EQ-5D z wykorzystaniem funkcji mapującej z publikacji *Khan 2014* [20] oraz ze

skali SF-36 na EQ-5D z wykorzystaniem funkcji mapującej z publikacji *Rowen 2009* [53] (funkcje mapujące oszacowane zostały za pomocą metody najmniejszych kwadratów ze stałą oraz kwadratami i interakcjami pomiędzy zmiennymi objaśniającymi). Współczynniki funkcji mapujących oraz oszacowania jakości życia w poszczególnych wymiarach skal PedsQL i SF-36 wraz z ich odpowiednikami w skali EQ-5D zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 29.
Współczynniki funkcji mapującej ze skali PedsQL na skalę EQ-5D

Współczynnik funkcji mapującej	Wartość współczynnika
PF	0,009127
EF	0,006611
SF	0,005705
SchF	0,006011
PF Squared	0,00002
EF Squared	-0,000048
SF Squared	0,000011
SchF Squared	-0,000017
PF * EF	-0,000004
PF * SF	-0,000055
PF * SchF	-0,000066
EF * SF	-0,000009
EF * SchF	0,000059
SF * SchF	-0,000027
Stała	-0,428496

Przykładowa interpretacja współczynników: PF – jakość życia w skali PedsQL dla wymiaru fizycznego, PF Squared – kwadrat jakości życia w skali PedsQL dla wymiaru fizycznego, PF * EF – interakcja jakości życia w skali PedsQL dla wymiaru fizycznego oraz jakości życia w skali PedsQL dla wymiaru emocjonalnego

Tabela 30.
Współczynniki funkcji mapującej ze skali SF-36 na skalę EQ-5D

Współczynnik funkcji mapującej	Wartość współczynnika
PF	0,5590
RP	-0,1460
BP	0,7150
GH	0,4070
VIT	0,0170
SF	0,2930
RE	0,0670
MH	0,4830
PF Squared	-0,2270

Współczynnik funkcji mapującej	Wartość współczynnika
RP Squared	0,0010
BP Squared	-0,3300
GH Squared	0,0320
VIT Squared	-0,0120
SF Squared	-0,1630
RE Squared	0,0340
MH Squared	-0,2420
PF × RP	0,0220
PF × BP	-0,0320
PF × GH	0,0730
PF × VIT	-0,1320
PF × SF	-0,0230
PF × RE	0,0470
PF × MH	-0,0140
RP × BP	0,0190
RP × GH	0,0680
RP × VIT	0,0500
RP × SF	0,0670
RP × RE	-0,0120
RP × MH	0,0220
BP × GH	-0,2170
BP × VIT	-0,0020
BP × SF	0,0550
BP × RE	-0,0380
BP × MH	0,1310
GH × VIT	-0,0660
GH × SF	-0,1570
GH × RE	-0,0330
GH × MH	-0,0840
VIT × SF	0,1430
VIT × RE	-0,0200
VIT × MH	0,0230
SF × RE	-0,0230
SF × MH	-0,0650
RE × MH	-0,0480
Stała	-0,2560

Tabela 31.
Oszacowania jakości życia chorych na PKU z Bosch 2015

Grupa wiekowa	Wymiar w skali PedsQL	Wymiar w skali SF-36	Średnia wartość dla wymiaru (SD)	Wartość zmapowana na skalę EQ-5D – wariant:		
				prawdopod.	minimalny	maksymalny
9-11 lat	PF	-	88,9 (10,7)	0,9145	0,9014	0,9256
	EF	-	78,8 (16,9)			
	SF	-	91,9 (12,6)			
	SchF	-	80,3 (14,0)			
12-17 lat	PF	-	88,8 (11,1)	0,9205	0,9086	0,9306
	EF	-	81,0 (16,2)			
	SF	-	90,9 (14,0)			
	SchF	-	77,1 (15,6)			
dorośli	-	PF	95,0 (10,2)	0,9408	0,9227	0,9561
	-	RP	86,2 (19,3)			
	-	BP	83,9 (20,5)			
	-	GH	77,8 (18,2)			
	-	VIT	61,7 (19,1)			
	-	SF	84,4 (21,5)			
	-	RE	83,3 (22,6)			
	-	MH	71,8 (19,1)			

Jednym z celów publikacji *Demirdas 2013* [11] była ocena jakości życia chorych na PKU powyżej 4. roku życia, u których wykryto PKU we wczesnej fazie, stale leczonych za pomocą diet/preparatów o niskiej objętości lub braku fenylalaniny (populacja zbliżona do populacji docelowej). Średnie oszacowania w skali PedsQL przedstawiono w przedziałach wiekowych: 5-7 lat (10 chorych), 8-12 lat (15 chorych), 13-17 lat (14 chorych), jednak dane w poszczególnych wymiarach były niekompletne, a ponadto zostały uzyskane w stosunkowo niewielkiej populacji chorych. Dokładne wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Oszacowania jakości życia w skali PedsQL dzieci chorych na PKU z *Demirdas 2013*

Wymiar w skali PedsQL	Wiek 5-7 lat	Wiek 8-12 lat	Wiek 13-17 lat
Wynik całkowity	75,0	81,9	91,3
PF	b/d	93,8	b/d
EF	74,0	b/d	b/d
SF	69,4	b/d	95,7
SchF	71,3	b/d	84,6

W przypadku dorosłych chorych na PKU jakość życia w publikacji *Demirdas 2013* [11] była oceniana na podstawie skali TAAQOL (ang. TNO-AZL Adult Quality of Life Questionnaire) –

kwestionariusza oceny jakości życia osób w wieku co najmniej 16 lat, na którego wynik składają się odpowiedzi na pytania związane z 12 kategoriami: zdolnościami motorycznymi (dużymi – ang. *gross motor functioning* i małymi – ang. *fine motor functioning*), zdolnościami poznawczymi, snem, bólem, funkcjonowaniem w społeczeństwie, codziennym funkcjonowaniem, seksualnością, witalnością, pozytywnymi emocjami, stanami depresyjnymi, zachowaniami agresywnymi. Wyniki przekonwertowano na skalę od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy, a 100 najlepszy możliwy stan w danej kategorii [11]. Nie udało się odnaleźć funkcji mapującej ze skali TAAQOL na skalę EQ-5D, w związku z czym w poniższej tabeli zaprezentowano wyniki wyłącznie w skali TAAQOL.

Tabela 33.
Oszacowania jakości życia w skali TAAQOL dorosłych chorych na PKU z Demirdas 2013

Wymiar w skali TAAQOL	Wartość współczynnika
zdolności motoryczne (<i>gross motor functioning</i>)	92,9
zdolności motoryczne (<i>fine motor functioning</i>)	97,3
zdolności poznawcze	67,3
sen	73,8
ból	72,3
funkcjonowanie w społeczeństwie	89,2
codzienne funkcjonowanie	83,8
seksualność	90,4
witalność	67,5
pozytywne emocje	75,3
stany depresyjne	77,8
zachowania agresywne	84,8

Celem publikacji *Vieira 2018* [63] była ocena jakości życia dzieci chorych na PKU, poddawanych terapii z wykorzystaniem restrykcyjnych diet oraz preparatów o niskiej zawartości lub braku feniloalaniny od najwcześniejszych faz choroby, tj. w przypadku diagnozy PKU w ciągu pierwszych 4 miesięcy życia. Badanie zostało wykonane na próbie 49 chorych na PKU w wieku od 6 do 17 lat, a oszacowania jakości życia w tej populacji zostały wykonane z wykorzystaniem skali PedsQL. Wyniki w skali PedsQL wraz z wartościami zmapowanymi na skalę EQ-5D (wykorzystano funkcję mapującą, której współczynniki zestawiono w Tabeli 29.) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Oszacowania jakości życia chorych na PKU z *Vieira 2018*

Grupa wiekowa	Wymiar w skali PedsQL	Średnia wartość dla wymiaru (SD)	Wartość zmapowana na skalę EQ-5D – wariant:		
			prawdopodobny	minimalny	maksymalny
6-17 lat	PF	82,54 (14,67)	0,8626	0,8263	0,8923
	EF	66,84 (18,31)			
	SF	79,29 (22,52)			
	SchF	68,27 (17,00)			

17.3. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że środka spożywczego PKU Sphere® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [59]. Preparat ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tych samych wskazań lub przeznaczeń oraz podobnej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Środek spożywczy PKU Sphere® jest niskofeniloalaninowym substytutem białkowym zawierającym glikomakropeptyd kazeinowy (cGMP). Innowacyjność wynikająca z zastosowania naturalnego białka, jakim jest cGMP, sprawia, że PKU Sphere® stanowi alternatywę dla obecnie refundowanych substytutów białka pozbawionych Phe będących syntetycznymi mieszaninami aminokwasów. Wskazuje się również na inne przewagi diety w postaci GMP, potwierdzone badaniami, w których wykazano niższą biodostępność,

wchłanianie i wykorzystanie składników żywieniowych pochodzących z formy syntetycznej w porównaniu z naturalną [52]. W ramach *Analizy klinicznej* [12] udowodniono wyższą akceptowalność diet zawierających cGMP (do których należy PKU Sphere[®]) w porównaniu do obecnie refundowanych diet syntetycznych, a także poprawę codziennego funkcjonowania oraz funkcjonowania układu pokarmowego. Należy podkreślić fakt, że PKU Sphere[®] jest produktem naturalnym, charakteryzującym się wysoce akceptowalnym smakiem, zapachem i teksturą. PKU Sphere[®] został opracowany tak, aby zawartość kalorii była jak najmniejsza. Z tego powodu dodatek tłuszczu i węglowodanów ograniczono do minimum. Natomiast ze względu na konieczność ograniczenia w diecie chorych na fenyloketonurię żywności zawierającej białko, PKU Sphere[®] został uzupełniony o witaminy i mikroelementy, które wypełniają lukę żywieniową [52]. PKU Sphere[®] jako zupełnie nowa opcja terapeutyczna dostępna dla chorych na PKU może wpłynąć na poprawę stopnia stosowania się chorego do zaleceń dietetycznych (ang. *compliance*) oraz poprawić kontrolę PKU [52]. Preparat ten spełnia zatem kryterium kwalifikacji do odrębnej grupy limitowej, o którym mowa w art. 15 ust 3 *Ustawy o refundacji*, tj. zawartość składników odżywczych w preparacie w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny.

Środek spożywczy PKU Sphere[®] nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zasadnym byłoby umieszczenie go w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A2 – Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)*, tworząc dla tego produktu odrębną nową grupę limitową. Przyjęto, że podstawę limitu w nowej grupie limitowej będzie stanowić PKU Sphere 20[®] o smaku waniliowym (30 saszetek zawierających po 20 g substytutu białka).

Należy również zwrócić uwagę na fakt, że każdy z obecnie refundowanych środków spożywczych stosowanych w fenyloketonurii jest finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada Konsultacyjna AOTMiT w dniu 30 stycznia 2012 r. przyjęła bowiem uchwałę o zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenyloketonurii [1]. W związku z tym należy przyjąć, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla PKU Sphere[®] odrębna grupa limitowa zostanie utworzona także dla tego produktu.

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

Tabela 35.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	NIE, nie wykazano istnienia populacji szerszej niż we wniosku
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progno opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d (w ramach analizy podstawowej wykonywano analizę CUA)
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d (przegląd został przedstawiony w rozdziale 17.2., jednak oszacowania jakości życia wykonane na podstawie odnalezionych publikacji nie zostały wykorzystane w modelu będącym przedmiotem niniejszej analizy ekonomicznej, ponieważ oszacowania te zostały przedstawione w grupach wiekowych, które nie pokrywają się z przedziałami wiekowymi badań eksperymentalnych włączonych do <i>Analizy klinicznej</i> ; w związku z powyższym jakość życia została oszacowana w inny sposób; jakość życia oszacowana na podstawie przeglądu systematycznego została wykorzystana jedynie w analizie wrażliwości)
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17.5. Dopasowanie linii trendu oraz parametrów funkcji parametrycznych



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

18. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka rozkładu Gompertza wykorzystana w analizie podstawowej.....	24
Tabela 2. Użyteczności przyjęte w analizie.....	31
Tabela 3. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	33
Tabela 4. Średnie dzienne zapotrzebowanie na białko dla osoby chorej na PKU	35
Tabela 5. Przedziały wiekowe kwalifikujące do terapii oraz zawartość białka w opakowaniach preparatów stosowanych w PKU	36
Tabela 6. Dane NFZ o wielkości refundacji preparatów PKU w okresie styczeń 2018 – luty 2018	41
Tabela 7. Szacowana liczba chorych na PKU oraz zapotrzebowanie na białko w grupach wiekowych w Polsce w 2017 roku.....	43
Tabela 8. Udział zapotrzebowania na białko chorych kwalifikujących się do terapii daną dietą w zapotrzebowaniu wszystkich chorych w Polsce	44
Tabela 9. Zapotrzebowanie na białko w przeliczeniu na cykl modelu w przedziałach wiekowych populacji docelowej	47
Tabela 10. Charakterystyka kosztowa refundowanych ŚSSPŻ stosowanych w PKU (PLN)	48
Tabela 11. Charakterystyka kosztowa PKU Sphere® (PLN)	52
Tabela 12. Roczny koszt różniący w modelu (PLN).....	55
Tabela 13. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	56
Tabela 14. Wyniki analizy ekonomicznej z RSS	58
Tabela 15. Wyniki analizy ekonomicznej bez RSS	59
Tabela 16. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania technologii opcjonalnej z technologią wnioskowaną	61

Tabela 17. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości	63
Tabela 18. Stężenie Phe (µmol/L) chorych w przypadku spożywania całej zalecanej dawki białka – warianty analizowane w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	65
Tabela 19. Minimalny i maksymalny koszt za gram białka w przedziałach wiekowych populacji docelowej (PLN)	65
Tabela 20. Użyteczność chorego spożywającego dietę PKU Sphere® – warianty analizowane w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	65
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania terapii PKU Sphere® i diet syntetycznych w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych w perspektywie płatnika publicznego z RSS.....	66
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania terapii PKU Sphere® i diet syntetycznych w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych w perspektywie wspólnej z RSS.....	68
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania terapii PKU Sphere® i diet syntetycznych w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych w perspektywie płatnika publicznego bez RSS.....	70
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania terapii PKU Sphere® i diet syntetycznych w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych w perspektywie wspólnej bez RSS.....	72
Tabela 25. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	76
Tabela 26. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline i bazie Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	85
Tabela 27. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	85

Tabela 28. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz do oceny jakości życia.....	89
Tabela 29. Współczynniki funkcji mapującej ze skali PedsQL na skalę EQ-5D.....	94
Tabela 30. Współczynniki funkcji mapującej ze skali SF-36 na skalę EQ-5D.....	94
Tabela 31. Oszacowania jakości życia chorych na PKU z <i>Bosch 2015</i>	95
Tabela 32. Oszacowania jakości życia w skali PedsQL dzieci chorych na PKU z <i>Demirdas 2013</i>	96
Tabela 33. Oszacowania jakości życia w skali TAAQOL dorosłych chorych na PKU z <i>Demirdas 2013</i>	97
Tabela 34. Oszacowania jakości życia chorych na PKU z <i>Vieira 2018</i>	98
Tabela 35. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	100
Tabela 36. Jakość dopasowania linii trendu do danych empirycznych opisujących relację poziomu jakości życia w skali PGWBI względem poziomu phe.....	102
Tabela 37. Jakość dopasowania linii trendu do danych empirycznych opisujących relację poziomu jakości życia w skali EQ-5D względem poziomu jakości życia w skali PGWBI	103
Tabela 38. Jakość dopasowania rozkładów parametrycznych dla prawdopodobieństwa śmierci	103

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	23
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	87
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu	91

20. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenyloketonurii, Warszawa 2012
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel o smaku neutralnym, malinowym oraz pomarańczowym we wskazaniu: dieta eliminacyjna w Fenyloketonurii – Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.14.2016*
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
4. Bik-Multanowski M., Didycz B., Mozrzyk R. i in., *Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet*, J Inher Metab Dis. 2008 Dec;31 Suppl 2:s.415-8
5. ██████████ *Preparat PKU Gel[®] (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) w fenyloketonurii – analiza ekonomiczna*, MAHTA 2016
6. Bosch A.M., Burlina A., Cunningham A. i in., *Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries*, Orphanet J Rare Dis. 2015 Jun 18;10:80
7. Cabalska B, *Characteristics of proteins in dietary treatment of phenylketonuria*, *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2000, 2(2), s. 125-128
8. Chassany O., Dimenas E., Dubois D. i Wu A: *PGWBI User Manual*, Lyon, France, MAPI Research Institute; 2004
9. Daly A., Evans S., Chahal S., i in. *Glycomacropeptide in children with phenylketonuria: does its phenylalanine content affect blood phenylalanine control?* J Hum Nutr Diet. 2017 Jan 22
10. Dane dostarczone przez Zamawiającego
11. Demirdas S., Maurice-Stam H., Boelen C.C. i in., *Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH4); a prospective multi-center cohort study*, Mol Genet Metab. 2013;110 Suppl:S49-56

12. [REDACTED] *Preparat PKU Sphere® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) w fenyloketonurii – Analiza kliniczna*, MAHTA 2018
13. [REDACTED] *Preparat PKU Sphere® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) w fenyloketonurii – Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2018
14. *Fenyloketonuria – badania przesiewowe oraz leczenie. Aktualne (2000) stanowisko ekspertów National Institutes of Health*, <http://www.mp.pl/artykuly/11509> (data dostępu: 04.06.2018 r.)
15. Główny Urząd Statystyczny, *Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2017 r. Stan w dniu 30 VI*.
16. Główny Urząd Statystyczny, *Trwanie życia w 2016 r.*
17. Gutiérrez-Ibarluzea I., Arana-Arri E., *Nutrition, a health technology that deserves increasing interest among HTA doers, A systematic review*. *Front Pharmacol.* 2015; 6:156.
18. Instytut Matki i Dziecka, <http://przesiew.imid.med.pl/fenyloketonuria.html> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
19. Kaufman S. *A model of human phenylalanine metabolism in normal subjects and in phenylketonuric patients*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999; 96(6):3160-3164
20. Khan K.A., Petrou S., Rivero-Arias O. i in., *Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL™ generic core scales*, *Pharmacoeconomics*. 2014 Jul;32(7):693-706
21. Khemir S., El Asmi M., Sanhaji H. i in., *Phenylketonuria is still a major cause of mental retardation in Tunisia despite the possibility of treatment*, *Clin Neurol Neurosurg.* 2011 Nov;113(9):727-30
22. Matza L.S., Boye K.S. i Yurgin N., *Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes*, *Health and Quality of Life Outcomes.* 2007;5:47
23. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals.* 2008
24. Ney D.M., Stroup B.M., Clayton M.K., i in., *Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: A randomized, controlled, crossover trial*. *American Journal of Clinical Nutrition* 2016, 104 (2): 334-345

-
25. NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2018 – luty 2018), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 01.06.2018 r.)
26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> (data dostępu: 01.06.2018 r.)
27. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015; M.P.2017.989
28. Opis środka spożywczego Easiphen®: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/easiphen/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
29. Opis środka spożywczego Lophlex®: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/lophlex-proszek> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
30. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 1 Mix: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-1-mix> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
31. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 1: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-1> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
32. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 2 Mix: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-2-mix/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
33. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 2 Prima: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-2-prima/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
34. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 2 Secunda: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-2-secunda/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
35. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 2 Shake: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-2-shake/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
-

36. Opis	środka	spożywczego	Milupa	PKU®	3	Advanta:
https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-3-advanta/ (data dostępu: 05.06.2018 r.)						
37. Opis	środka	spożywczego	Milupa	PKU®	3	Tabletki:
https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-3-tabletki/ (data dostępu: 05.06.2018 r.)						
38. Opis	środka	spożywczego	Milupa	PKU®	3	Tempora:
https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-3-tempora/ (data dostępu: 05.06.2018 r.)						
39. Opis	środka	spożywczego	Phenyl-Free® 1:			
https://www.meadjohnson.com/pediatrics/us-en/product-information/products/metabolics/phenyl-free-1#nutrients-sup-sup (data dostępu: 05.06.2018 r.)						
40. Opis	środka	spożywczego	Phenyl-Free®		2	HP:
https://www.meadjohnson.com/pediatrics/us-en/product-information/products/metabolics/phenyl-free-2hp#nutrients-sup-sup (data dostępu: 05.06.2018 r.)						
41. Opis	środka	spożywczego	Phenyl-Free® 2:			
https://www.meadjohnson.com/pediatrics/us-en/product-information/products/metabolics/phenyl-free-2#nutrients-sup-sup (data dostępu: 05.06.2018 r.)						
42. Opis	środka	spożywczego	PKU	Anamix		junior®:
http://nutriciamedyczna.pl/products,7,79,pku_anamix.html (data dostępu: 05.06.2018 r.)						
43. Opis	środka	spożywczego	PKU			Cooler®:
https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflo/metabolizm%20bia%c5%82ek/fenylketonuria/pku-cooler (data dostępu: 05.06.2018 r.)						
44. Opis	środka	spożywczego	PKU			Express®:
https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflo/metabolizm%20bia%c5%82ek/fenylketonuria/pku-express (data dostępu: 05.06.2018 r.)						
45. Opis	środka	spożywczego	PKU			Gel®:
https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflo/metabolizm%20bia%c5%82ek/fenylketonuria/pku-gel (data dostępu: 05.06.2018 r.)						
46. Opis	środka	spożywczego	PKU	Lophlex		LQ®:
https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/pku-lophlex-lq (data dostępu: 05.06.2018 r.)						

-
47. Opis środka spożywczego PKU Sphere 15®: https://www.nestlehealthscience.us/asset-library/documents/vitaflousa/product%20datasheets/pku-sphere15_datasheet-april-2018.pdf (data dostępu: 05.06.2018 r.)
 48. Opis środka spożywczego PKU Sphere 20®: [https://www.nestlehealthscience.us/asset-library/documents/vitaflousa/product%20datasheets/pku-sphere20_datasheet-final-april-2018%20\(1\).pdf](https://www.nestlehealthscience.us/asset-library/documents/vitaflousa/product%20datasheets/pku-sphere20_datasheet-final-april-2018%20(1).pdf) (data dostępu: 05.06.2018 r.)
 49. Opis środka spożywczego XP Analog® LCP: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/xp-analog-lcp/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
 50. Opis środka spożywczego XP Maxamum®: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/xp-maxamum/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
 51. Pinto A., Almeida M.F., Ramos P.C. i in., *Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source*. European Journal of Clinical Nutrition, 2017
 52. PKU Sphere 20, Regulatory dossier, October 2016, version no: 1, Vitaflou International Ltd.
 53. Rowen D, Brazier J, Roberts J., *Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship?*, Health Qual Life Outcomes. 2009 Mar 31;7:27.
 54. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
 55. Scaling and Scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory PedsQL, <http://www.pedsql.org/PedsQL-Scoring.pdf> (data dostępu: 04.06.2018 r.)
 56. Sendecka E., Cabalska B., *Standardy postępowania i leczenia fenyloketonurii*, Medycyna Wieku Rozwojowego V,1, 2001
 57. Thimm E., Schmidt L.E., Heldt K. i Spiekerkoetter U., *Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents*, J Inher Metab Dis. 2013 Sep;36(5):767-72
 58. Turska W., Skowron A., *Metodyka oceny jakości życia*, <http://www.ptfarm.pl/download/8,4,27,2,2,12> (data dostępu: 04.06.2018 r.)
-

-
59. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 60. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 61. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 62. van Spronsen F.J., van Wegberg A.M., Ahring K., i in., *Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria*, Lancet Diabetes Endocrinol 2017, Published Online January 9, 2017, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5)
 63. Vieira E., Maia H.S., Monteiro C.B. i in., *Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients*, Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2018;51(2).
 64. Vitaflo International Ltd, *The introduction and use of a Glycomacropeptide (GMP) based protein substitute in children and adults with PKU*, January 2017, <https://www.nestlehealthscience.com/vitaflo/via/documents/pku%20sphere%20protocol%20hcp%20a4%20uk.pdf> (data dostępu: 04.06.2018 r.)
-