



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
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 signature block]

[Redacted signature block]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia 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
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości;
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości; ⊕ Zdefiniowanie populacji; ⊕ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊕ Szacowanie kosztów;
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Szacowanie kosztów; ⊕ Analiza wrażliwości; ⊕ Aspekty etyczne i społeczne; ⊕ Wnioski końcowe

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

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	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na budżet	10
2.1. Metodyka analizy	10
2.2. Horyzont czasowy.....	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	12
2.5. Populacja	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	15
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	16
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	16
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	31
2.6. Analiza kosztów	32
2.6.1. Dawkowanie technologii	33
2.6.2. Ceny technologii.....	38
2.6.3. Całkowity koszt różniący	44
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	45
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	46
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	47
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	47
3. Analiza wrażliwości	50
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	52

5. Aspekty etyczne i społeczne	52
6. Założenia i ograniczenia	53
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	55
8. Załączniki	57
8.1. Kwota refundacji diet syntetycznych.....	57
8.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej	59
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	60
8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	63
8.5. Liczba ludności w przedziałach wiekowych (dane GUS za 2017 rok).....	65
9. Spis tabel	66
10. Spis rysunków	68
11. Bibliografia.....	69

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
alter	wariant alternatywny
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b/d	brak danych
cGMP	ang. <i>caseine glycomacropeptide</i> - glikomakropeptyd kazeinowy
DIETA	dieta uboga w fenyloalaninę
DIETA 450	dieta o zawartości 450 g białka w opakowaniu
DIETA 600	dieta o zawartości 600 g białka w opakowaniu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
GMP	ang. <i>glycomacropeptide</i> - glikomakropeptyd
max	wariant maksymalny
min	wariant minimalny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Phe	ang. <i>phenylalanine</i> – fenyloalanina
PKU	ang. <i>phenylketonuria</i> – fenyloketonuria
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
ŚSSPZ	ang. środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w Polsce środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) PKU Sphere® stosowanego u osób od 4. roku życia, chorujących na fenyloketonurię (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).

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią chorzy na fenyloketonurię od 4. roku życia. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie oszacowań własnych wykonanych w oparciu o dane Instytutu Matki i Dziecka oraz dane Głównego Urzędu Statystycznego.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której PKU Sphere® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu wnioskowanej populacji stosowany jest komparator: diety eliminacyjne, których podstawą są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenyloalaninowe, stanowiące klasę diet syntetycznych (zwane dalej dietami syntetycznymi). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której PKU Sphere® w leczeniu populacji docelowej będzie finansowany ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztów środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego (koszty ŚSSPŻ).

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. [REDACTED]

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny). Z uwagi na fakt, że wyniki z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego oraz pacjenta) są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego, wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, rozpoczynający się w styczniu 2019 r. Okres od stycznia 2019 roku do grudnia 2019 roku w dalszej części opracowania określano jako 1. rok refundacji, zaś okres od stycznia 2020 roku do grudnia 2020 roku w dalszej części opracowania określano jako 2. rok refundacji. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 4 944 (4 614; 5 273) chorych w 1. roku refundacji oraz 4 944 (4 614; 5 273) chorych w 2. roku refundacji. Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi natomiast 42 (41; 43) chorych w 1. roku refundacji oraz 130 (126; 134) chorych w 2. roku refundacji.

Wydatki inkrementalne

The table content is completely redacted with black bars.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywniowego PKU Sphere® do finansowania ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywniowego oraz wyrobów medycznych* w kategorii dostępności refundacyjnej – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywniowego dostępny w aptece na receptę, utworzeniu dla tej diety odrębnej grupy limitowej i wydawaniu jej świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca PKU Sphere® sprawi, iż chorzy zyskają środek spożywczy dostępny w różnych smakach, o różnych objętościach, w wygodnym opakowaniu, który będą mogli spożywać od 4. roku życia. W przeciwieństwie do refundowanych obecnie diet syntetycznych PKU Sphere® jest produktem naturalnym, charakteryzującym się wysoką biodostępnością. Glikomakropeptyd kazeinowy (cGMP, ang. *caseine glycomacropeptide*) zawarty w PKU Sphere® jest całkowicie naturalnym białkiem, izolowanym z serwatki mleka krowiego. Finansowanie PKU Sphere® u pacjentów z PKU przyczyni się zatem 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. Należy zaznaczyć, że restrykcyjne przestrzeganie diety w PKU jest szczególnie ważne, ponieważ jej przerwanie lub niestosowanie się do zaleceń lekarskich może prowadzić do nieodwracalnych zaburzeń neurologicznych. W związku z tym w praktyce klinicznej w Polsce PKU Sphere® może stanowić alternatywę dla chorych stosujących diety syntetyczne, którzy wykazują problemy związane z przyjmowaniem zalecanej dobowej dawki preparatu PKU.

Biorąc 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.

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

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla 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. Należy zwrócić uwagę, że każdy ze środków spożywczych stosowanych w fenylketonurii jest finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada Konsultacyjna AOTM 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].

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *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 (Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań)*, *Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT)* oraz *Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [41, 2, 44].

2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: danych GUS [7], danych Instytutu Matki i Dziecka [8].
3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2019 roku.
4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (diety syntetyczne).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [2] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [41], horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do

momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od początku stycznia 2019 roku do końca grudnia 2020 roku. Zgodnie z *Ustawą o refundacji* [44] pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Analiza została przeprowadzona 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* [45] płatnikiem publicznym jest Narodowy Fundusz Zdrowia lub właściwi ministrowie – Minister Zdrowia). Z uwagi na fakt, że wyniki z perspektywy wspólnej (łącznie płatnika publicznego oraz pacjenta) są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego, wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [14]).

W scenariuszu nowym analizowano sytuację, w której środek spożywczy PKU Sphere® refundowany będzie w leczeniu wnioskowanej populacji 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*) i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. W analizie uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.2.).

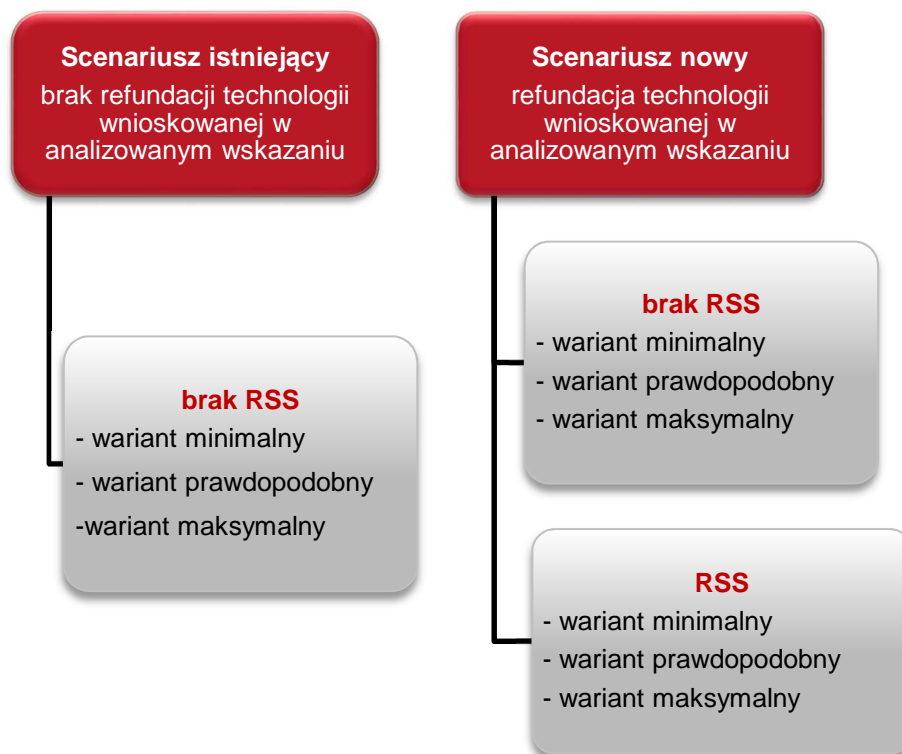
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika został wyznaczony jako różnica pomiędzy poszczególnymi wariantami rozpatrywanych scenariuszy.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS),

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 1.)

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Zgodnie z *Opisem środka spożywczego PKU Sphere®* [34, 35] preparat ten jest wskazany w terapii chorych na PKU od 4. roku życia. W związku z tym, że brakuje danych rejestrowych pozwalających wyznaczyć dokładną liczbę chorych w Polsce, wielkość populacji obejmującej wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana, została oszacowana na podstawie danych Instytut Matki i Dziecka o zachorowalności na PKU w Polsce [8] oraz danych GUS o populacji Polski w przedziałach wiekowych w 2017 roku [7].

Fenyloketonuria to choroba wrodzona, uwarunkowana genetycznie, polegająca na gromadzeniu się w osoczu aminokwasu – fenyloalaniny (Phe). U podłoża tego zjawiska leży mutacja genu PAH odpowiedzialnego za działanie enzymu hydroksylazy fenyloalaninowej, która bierze udział w przekształceniu fenyloalaniny w tyrozynę. Nieleczenie PKU powoduje zwiększenie stężenia Phe w organizmie, które może doprowadzić do poważnego uszkodzenia mózgu i innych problemów zdrowotnych [9].

PKU należy do grupy chorób rzadkich (w Europie choroba uznawana jest za rzadką, w przypadku gdy jej zapadalność wynosi do 5 chorych na 10 000 osób) [9]. Przypadki fenyloketonurii notuje się we wszystkich rasach, jednak obserwuje się zróżnicowanie zapadalności w obrębie poszczególnych grup etnicznych. Odmienna skala rozpowszechnienia tej choroby może być spowodowana (oprócz różnic etnicznych) także przyjęciem niejednorodnych kryteriów uznania danej osoby za chorą na PKU oraz metod analitycznych szacowania populacji chorych. Częstość występowania PKU nie jest uzależniona od płci [10]. Poza tym, u osób, u których rozpoznano chorobę we wczesnym okresie życia i natychmiast rozpoczęto skuteczną terapię, oczekiwana długość życia prawdopodobnie będzie taka sama, jak w populacji ogólnej [12].

W Europie zapadalność na PKU wynosi ok. 1:10 000, przy czym np. w Turcji notuje się 1 przypadek na ok. 2 600 osób, a w Finlandii 1 na 100 000 mieszkańców [10]. W Polsce zapadalność na PKU wynosi 1:7000-1:8000 żywych urodzeń [8]. Oznacza to, że w Polsce rocznie rodzi się ok. 50 osób chorych na PKU.

W wariantcie prawdopodobnym oszacowania populacji chorych, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana, uwzględniono, że każdego roku rodzi się w Polsce 1 chory na PKU na 7 500 żywych urodzeń (średnia z przedziału wskazanego przez Instytut Matki i Dziecka [8]), w wariantcie minimalnym 1 chory na PKU na 8 000 żywych urodzeń, a w wariantcie maksymalnym 1 chory na PKU na 7 000 żywych urodzeń. Poza tym założono, że częstość występowania PKU nie jest uzależniona od płci [10], oczekiwana długość życia osób chorych na PKU jest przeciętnie taka sama jak w populacji generalnej [12], a w horyzoncie czasowym analizy wielkość populacji chorych nie zmieni się (w ciągu danego roku analizy liczba zgonów chorych będzie zbliżona do liczby chorych osiągających dolny przedział wiekowy 4 lat, w którym wnioskowana technologia może być stosowana). Na podstawie danych GUS [7] o liczbie ludności w Polsce od 4. roku życia (populacje w poszczególnych rocznych przedziałach wiekowych przedstawione zostały w załączniku 8.5.) oraz opisanych wyżej założeniach dotyczących wariantów (prawdopodobny, minimalny, maksymalny) zachorowalności na PKU opartych o dane Instytut Matki i Dziecka [8], oszacowano populację, w której ŚSSPŻ PKU Sphere® może być stosowany. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana

	Wielkość populacji	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
wariant minimalny	4 614	4 614
wariant prawdopodobny	4 944	4 944
wariant maksymalny	5 273	5 273

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* [5] stanowią chorzy na PKU od 4. roku życia. Wnioskowane wskazanie obejmuje populację tożsamą ze wskazaniem określonym w *Opisie środka spożywczego PKU Sphere®* [34, 35] Wielkość populacji w tym wskazaniu została już oszacowana w poprzednim rozdziale (Tabela 1.). Założono zatem, że wielkość populacji docelowej jest dokładnie taka sama jak populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana.

Tabela 2.
Oszacowanie wielkości populacji docelowej

	Wielkość populacji	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
wariant minimalny	4 614	4 614
wariant prawdopodobny	4 944	4 944
wariant maksymalny	5 273	5 273

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Preparat PKU Sphere® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. W związku z tym przyjęto, że wielkość populacji, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana, wynosi 0.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Zgodnie z *Opisem środka spożywczego PKU Sphere®* [26] preparat ten jest wskazany w terapii chorych na PKU od 4. roku życia. Zgodnie z założeniami *Analizy ekonomicznej* [11] PKU Sphere® będzie zastępować w praktyce klinicznej wyłącznie diety syntetyczne o takiej samej zawartości białka w opakowaniu (450 g w opakowaniu lub 600 g w opakowaniu). W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet założono także, że PKU Sphere® będzie zastępować w praktyce klinicznej wyłącznie diety syntetyczne o takiej samej zawartości białka w opakowaniu. To oznacza, że należy oszacować populację chorych stosujących diety o zawartości 600 g białka w opakowaniu (w dalszej części zwane „DIETY 600”) oraz o zawartości 450 g białka w opakowaniu (w dalszej części zwane „DIETY 450”) w horyzoncie czasowym analizy (oszacowanie populacji stosującej diety o innej zawartości białka w opakowaniu oraz wydatków związanych ze stosowaniem diet w tej populacji nie wpłynie na wynik inkrementalny analizy, bowiem wyniki w obu porównywanych scenariuszach dla tej populacji po wprowadzeniu do refundacji PKU Sphere® będą takie same). Oszacowania tak zdefiniowanej populacji oparto na danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań poszczególnych diet syntetycznych w okresie styczeń 2015 – luty 2018 [13].

Zawartość białka w opakowaniu poszczególnych diet oraz przedziały wiekowe, w których mogą być one przyjmowane, oszacowano na podstawie opisów tychże środków spożywczych

[15, 16, 18, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 46] oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [14], a uzyskane wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 3.
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 spożywania diety	Maksymalny zalecany wiek kwalifikujący do spożywania 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

Zgodnie z danymi przedstawionymi w powyższej tabeli oraz przyjętymi założeniami, PKU Sphere® będzie zastępować w praktyce klinicznej wyłącznie diety syntetyczne spośród wymienionych poniżej:

- ⊕ 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 związku z tym, że PKU Sphere® stosowany może być od 4. roku życia, Lophlex® od 8. roku życia, PKU Cooler® od 3. roku życia, PKU Express® od 3. roku życia, natomiast PKU Lophlex LQ® od 4. roku życia, występuje niezgodność populacji, w których te ŚSSPŻ mogą być stosowane. Należy jednak zauważyć, że wszystkie spośród wymienionych preparatów mogą

być przyjmowane do końca życia, a odchylenia dolnego akceptowalnego przedziału wiekowego względem PKU Sphere® są niewielkie (maksymalnie 4 lata). W związku z tym na potrzeby dalszych obliczeń przyjęto upraszczające założenie, że zrefundowana w okresie danych refundacyjnych [13] liczba gramów białka zawartych w tychże dietach jest w przybliżeniu równa liczbie gramów białka w DIETACH 600 oraz DIETACH 450 zrefundowanych w populacji chorych na fenyloketonurię od 4. roku życia. Dane NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań poszczególnych diet syntetycznych w okresie styczeń 2015 – luty 2018, a także o liczbie zrefundowanych gramów białka tych diet zostały przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu. Łączna liczba gramów białka z DIET 600 oraz DIET 450 zrefundowanych w kolejnych miesiącach danych refundacyjnych została zaprezentowana w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Łączna liczba gramów białka z diet o zawartości 600 g oraz 450 g białka w opakowaniu zrefundowanych w okresie styczeń 2015 r. – luty 2018 r.

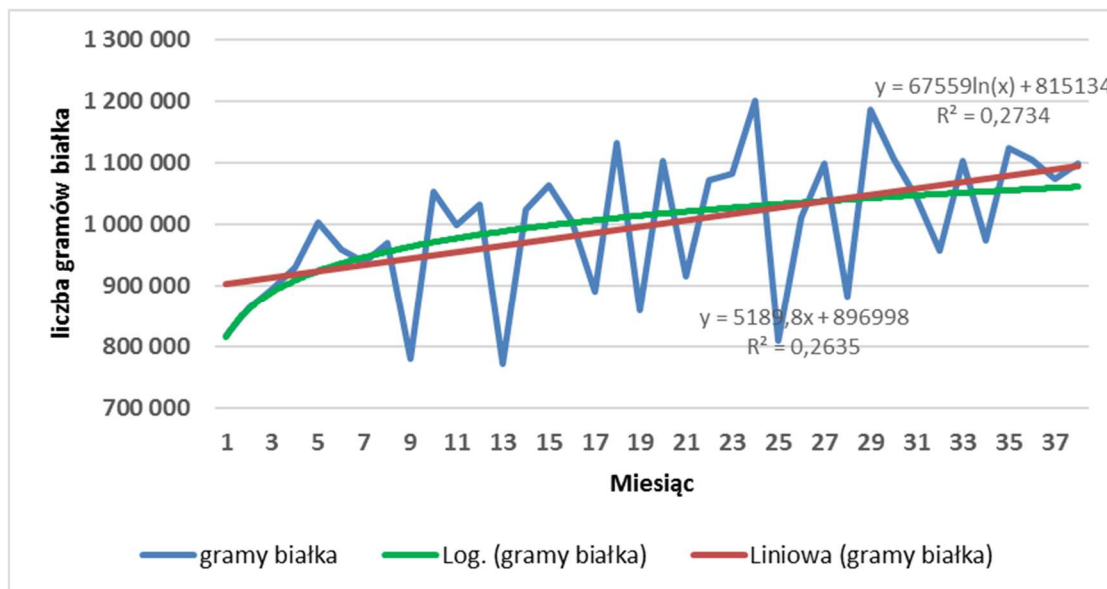
Miesiąc	liczba gramów białka
sty 15	817 650
lut 15	862 200
mar 15	894 750
kwi 15	930 900
maj 15	1 002 150
cze 15	958 200
lip 15	939 000
sie 15	969 000
wrz 15	779 850
paź 15	1 053 600
lis 15	998 700
gru 15	1 031 250
sty 16	770 850
lut 16	1 023 750
mar 16	1 062 900
kwi 16	1 005 450
maj 16	891 000
cze 16	1 132 950
lip 16	859 350
sie 16	1 102 500
wrz 16	916 350
paź 16	1 072 650

Miesiąc	liczba gramów białka
lis 16	1 083 150
gru 16	1 201 650
sty 17	808 950
lut 17	1 010 550
mar 17	1 098 600
kwi 17	882 000
maj 17	1 187 400
cze 17	1 106 550
lip 17	1 042 650
sie 17	956 100
wrz 17	1 103 550
paź 17	973 800
lis 17	1 124 850
gru 17	1 105 050
sty 18	1 073 100
lut 18	1 098 600

Na podstawie przedstawionych w powyższej tabeli danych trudno wskazać wyraźną tendencję bądź trend w obrębie analizowanych wartości. Po okresach zwiększonej refundacji następują spadki, które powtarzają się cyklicznie (odnotowywane są spadki w styczniu, po których następują wzrosty w lutym i marcu). W związku z tym postanowiono do tych danych dopasować 2 postacie trendu (liniową oraz logarytmiczną) i sprawdzić, która z nich jest lepiej dopasowana do danych. Przebieg linii trendu na tle krzywej prezentującej liczbę zrefundowanych w kolejnych miesiącach gramów białka łącznie z DIET 600 oraz DIET 450 przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 2.

Dopasowanie logarytmiczne oraz liniowe do krzywej przedstawiającej łączną liczbę zrefundowanych gramów białka z diet o zawartości 600 g oraz 450 g białka w opakowaniu²



Na podstawie oszacowań uzyskano następujące równania linii trendu:

- ⊗ liniowa: $y = 5189,8t + 896998$
- ⊗ logarytmiczna: $y = 67559 \ln(t) + 815134$,

gdzie $t = 1, 2, \dots$ to kolejne miesiące (od stycznia 2015 roku).

Wartość współczynnika determinacji R^2 dla liniowej postaci trendu wyniosła 0,2635, zaś dla logarytmicznej postaci wyniosła 0,2734. Na tej podstawie wybrano logarytmiczną postać linii trendu do oszacowania liczby zrefundowanych gramów białka z diet o zawartości 600 g oraz 450 g białka w opakowaniu w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego analizy (wariant maksymalny). Za wariant minimalny tego oszacowania wybrano średnią ze wszystkich miesięcy roku 2017 (1 033 338 g). Wariant prawdopodobny to średnia z wariantów minimalnego i maksymalnego. Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

² Miesiąc 1 na wykresie to styczeń 2015 r.

Tabela 5.
Szacowana liczba gramów białka z diet o zawartości 600 g oraz 450 g białka w opakowaniu w I i II roku analizy

Miesiąc	I rok analizy			Miesiąc	II rok analizy		
	wariant minimalny	wariant prawdopodobny	wariant maksymalny		wariant minimalny	wariant prawdopodobny	wariant maksymalny
sty 19	1 033 338	1 055 699	1 078 061	sty 20	1 033 338	1 063 099	1 092 861
lut 19	1 033 338	1 056 382	1 079 426	lut 20	1 033 338	1 063 648	1 093 959
mar 19	1 033 338	1 057 051	1 080 764	mar 20	1 033 338	1 064 189	1 095 040
kwi 19	1 033 338	1 057 707	1 082 076	kwi 20	1 033 338	1 064 721	1 096 104
maj 19	1 033 338	1 058 350	1 083 363	maj 20	1 033 338	1 065 244	1 097 151
cze 19	1 033 338	1 058 982	1 084 626	cze 20	1 033 338	1 065 760	1 098 183
lip 19	1 033 338	1 059 601	1 085 865	lip 20	1 033 338	1 066 268	1 099 199
sie 19	1 033 338	1 060 210	1 087 083	sie 20	1 033 338	1 066 769	1 100 200
wrz 19	1 033 338	1 060 808	1 088 279	wrz 20	1 033 338	1 067 262	1 101 186
paź 19	1 033 338	1 061 395	1 089 453	paź 20	1 033 338	1 067 748	1 102 158
lis 19	1 033 338	1 061 973	1 090 608	lis 20	1 033 338	1 068 227	1 103 116
gru 19	1 033 338	1 062 541	1 091 744	gru 20	1 033 338	1 068 699	1 104 061
suma I rok	12 400 050	12 710 700	13 021 349	suma II rok	12 400 050	12 791 634	13 183 218

W celu oszacowania liczby chorych, którzy spożyją przedstawione wyżej wielkości białka z DIET 600 oraz DIET 450, obliczono średnie zapotrzebowanie na białko z preparatów białkozastępczych dla osób chorych na PKU.

Średnie dobowe zapotrzebowanie na białko z preparatu w poszczególnych przedziałach wiekowych wyznaczono na podstawie dwóch publikacji: *Cabalska 2000* [3] i *Sendecka 2001* [42]. Zgodnie z publikacją *Cabalska 2000* [3] ok. 85% zapotrzebowania na białko pochodzi z preparatów białkozastępczych. Zgodnie z publikacją *Sendecka 2001* [42] średnie dzienne zapotrzebowanie na białko chorych na PKU różni się w poszczególnych przedziałach wiekowych, a wartości te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Średnie dzienne zapotrzebowanie na białko dla osób chorych 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

Wiek	Dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU (g)	Dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU (g) z preparatów białkozastępczych
7-9 lat	37,5	31,88
10-12 lat	47,5	40,38
powyżej 12 lat	50	42,50

Na podstawie danych GUS o liczbie ludności w Polsce w 2017 roku w rocznych przedziałach wiekowych [7] oszacowano także liczbę chorych wśród dzieci w rozbiu na przedziały wiekowe o długości 1 roku oraz wśród dorosłych (przy założeniu, że w Polsce rodzi się 1 chory na PKU na 7 500 żywych urodzeń [8]). Uwzględniając te obliczenia oszacowano udziały chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych w całej populacji chorych na PKU. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Szacowana liczba chorych na PKU oraz udziały w populacji chorych

Wiek (ukończone lata)	Liczba ludności	Liczba chorych (wariant prawdopodobny)	Udział w łącznej populacji chorych
0	385 469	52	1,00%
1	377 353	51	0,98%
2	373 372	50	0,97%
3	372 837	50	0,97%
4	379 748	51	0,99%
5	393 056	53	1,02%
6	405 637	54	1,06%
7	423 902	57	1,10%
8	432 321	58	1,13%
9	417 340	56	1,09%
10	393 181	53	1,02%
11	375 865	50	0,98%
12	362 774	49	0,94%
13	353 744	47	0,92%
14	352 334	47	0,92%
15	360 165	48	0,94%
16	371 338	50	0,97%
17	377 916	51	0,98%
18+	31 513 994	4221	82,02%

Na podstawie oszacowanych wyżej udziałów oraz danych o średnim dobowym zapotrzebowaniu na białko z preparatów białkozastępczych (Tabela 6.) obliczono średnią

ważoną dobową dawkę białka w populacji docelowej (od 4. roku życia). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Oszacowanie średniej ważonej dawki białka z produktów białkozastępczych w populacji docelowej

Wiek	Dobowe zużycie białka (g)	Udział grupy w całej populacji chorych	Normalizacja udziałów do populacji docelowej	Średnia dawka dobową białka (g)
4-6 lat	27,63	3,07%	3,19%	41,59
7-9 lat	31,88	3,31%	3,45%	
10-12 lat	40,38	2,95%	3,07%	
powyżej 12 lat	42,50	86,75%	90,29%	

Wykorzystując dane o rocznym spożyciu białka z DIET 600 oraz DIET 450 w horyzoncie czasowym analizy (Tabela 5.) oraz średnią ważoną dobową dawkę białka z preparatów białkozastępczych w populacji docelowej (41,59 g), obliczono wielkość populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 w I i II roku analizy. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli³.

Tabela 9.
Oszacowanie wielkości populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 w horyzoncie czasowym analizy

	Wielkość populacji	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
wariant minimalny	816	816
wariant prawdopodobny	837	842
wariant maksymalny	857	868

W ramach analizy założono, że udziały preparatu PKU Sphere® będą rosły proporcjonalnie zgodnie z trendem liniowym w horyzoncie czasowym od stycznia 2019 r. do grudnia 2020 r. Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 2.2. przyjęto, że horyzont czasowy analizy wpływu na budżet obejmuje okres do momentu ustalenia się stanu równowagi, przy czym w przypadku rozpatrywanej technologii założono, że będą to pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania preparatu ze środków publicznych (tj. stan równowagi powinien nastąpić do końca grudnia 2020 roku). W ramach analizy założono również, że PKU Sphere® będzie

³ Założono, że rok ma 365,25 dni.

zastępować w praktyce klinicznej wyłącznie diety syntetyczne o takiej samej zawartości białka w opakowaniu, tj. diety o zawartości 600 g oraz 450 g białka w opakowaniu. W związku z tym, że obecnie ze środków publicznych finansowane są 4 takie diety: Lophlex®, PKU Cooler®, PKU Express®, PKU Lophlex LQ® założono, iż PKU Sphere® jako piąta refundowana dieta o zawartości 600 g lub 450 g białka w opakowaniu będzie posiadać w momencie ustalenia się stanu równowagi (grudzień 2020 r.) jedną piątą (20%) udziałów w populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450.

Rozpatrzono 3 potencjalne scenariusze związane z kształtowaniem się udziałów wnioskowanej technologii: prawdopodobny (uwzględniony w analizie podstawowej i opisany w powyższym akapicie), minimalny (uwzględniony w analizie wrażliwości) oraz maksymalny (uwzględniony w analizie wrażliwości). W scenariuszu minimalnym założono, że PKU Sphere® osiągnie o połowę mniejsze udziały w populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 względem udziałów ze scenariusza prawdopodobnego, zaś w wariancie maksymalnym o połowę większe udziały względem udziałów ze scenariusza prawdopodobnego. W związku z tym PKU Sphere® osiągnie w scenariuszu prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 10% (5%; 15%) udziałów w populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 na koniec I roku analizy oraz 20% (10%; 30%) udziałów na koniec II roku analizy. W kolejnych miesiącach analizy udziały PKU Sphere® będą kształtować się następująco:

Tabela 10.

Udziały wnioskowanej technologii w populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 w kolejnych miesiącach analizy

miesiąc	Scenariusz minimalny	Scenariusz prawdopodobny	Scenariusz maksymalny
sty 19 ⁴	0,0%	0,0%	0,0%
lut 19	0,5%	0,9%	1,4%
mar 19	0,9%	1,8%	2,7%
kwi 19	1,4%	2,7%	4,1%
maj 19	1,8%	3,6%	5,5%
cze 19	2,3%	4,5%	6,8%
lip 19	2,7%	5,5%	8,2%
sie 19	3,2%	6,4%	9,5%

⁴ Założono, że w pierwszym miesiącu analizy PKU Sphere® będzie miał 0% udział w populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450.

miesiąc	Scenariusz minimalny	Scenariusz prawdopodobny	Scenariusz maksymalny
wrz 19	3,6%	7,3%	10,9%
paź 19	4,1%	8,2%	12,3%
lis 19	4,5%	9,1%	13,6%
gru 19	5,0%	10,0%	15,0%
sty 20	5,4%	10,8%	16,3%
lut 20	5,8%	11,7%	17,5%
mar 20	6,3%	12,5%	18,8%
kwi 20	6,7%	13,3%	20,0%
maj 20	7,1%	14,2%	21,3%
cze 20	7,5%	15,0%	22,5%
lip 20	7,9%	15,8%	23,8%
sie 20	8,3%	16,7%	25,0%
wrz 20	8,8%	17,5%	26,3%
paź 20	9,2%	18,3%	27,5%
lis 20	9,6%	19,2%	28,8%
gru 20	10,0%	20,0%	30,0%

Uwzględniając udziały w rynku (scenariusz prawdopodobny z Tabela 10.) oraz wielkość populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 (Tabela 9.) oszacowano średnią liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną w I i II roku analizy. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.

Szacowana wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji

	Wielkość populacji	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
wariant minimalny	41	126
wariant prawdopodobny	42	130
wariant maksymalny	43	134

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania decyzji dotyczącej refundacji PKU Sphere® we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy, ŚSSPŻ PKU Sphere® będzie stosowany w populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (rozdział 2.5.3.).

2.6. Analiza kosztów

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 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 chorych poddanych terapii PKU Sphere® bądź z wykorzystaniem diet syntetycznych, dlatego nie uwzględniono ich w analizie. W poniższej tabeli wyszczególniono koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 12.
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 [5].

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
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
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: *Analizy ekonomicznej* [11], publikacji *Cabalska 2000* [3] i *Sendecka 2001* [42], danych refundacyjnych NFZ [13], danych GUS o liczbie ludności w Polsce w 2017 roku [7], danych Instytutu Matki i Dziecka o zachorowalności na PKU w Polsce [8].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie: *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [14]. Cenę jednostkową PKU Sphere® uzyskano od Zamawiającego [4].

2.6.1. Dawkowanie technologii

Dawkowanie ŚSSPŻ (zarówno w przypadku PKU Sphere® jak i diet syntetycznych) oparto na przedstawionych już w rozdziale 2.5.4. danych o średnim dobowym zapotrzebowaniu na białko z preparatów białkozastępczych (Tabela 6.). W celu oszacowania średniego kosztu stosowania ŚSSPŻ wykorzystano także obliczenia wykonane w ramach *Analizy ekonomicznej* [11] (z rozdziału 8.1.2.).

W *Analizie ekonomicznej* [11] oszacowano strukturę populacji chorych na PKU w Polsce (analogicznie jak to zostało przedstawione w Tabela 7.). Uwzględniając te obliczenia oraz dane o średnim dobowym zapotrzebowaniu na białko z preparatów białkozastępczych (Tabela 6.), oszacowano łączne dzienne zapotrzebowanie na białko w przedziale wiekowym j ($j=0,1,2,\dots,17$, dorośli) dla chorych na PKU w Polsce ($\text{ŁDZB}p_j$), a także udziały

zapotrzebowania na białko chorych na PKU w przedziale wiekowym j w zapotrzebowaniu wszystkich chorych ($UZBp_j$). Wyniki te przedstawiono raz jeszcze w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Szacowana liczba chorych na PKU oraz zapotrzebowanie na białko w grupach wiekowych w Polsce

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%
dorośli	31 513 994	4221	179 377	85,45%

Wartości tych udziałów oraz dane o przedziałach wiekowych kwalifikujących do terapii poszczególnymi dietami eliminacyjnymi (z Tabela 3.) 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 14.

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%

Dieta	Kod EAN	Udział
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%
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%

Dieta	Kod EAN	Udział
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 styczeń 2018 – luty 2018 w terapii wszystkich chorych z przedziału wiekowego j (LGD_{ij}) wg formuły:

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

gdzie ZGB_i to liczba zrefundowanych gramów białka diety i w okresie styczeń 2018 – luty 2018 [13] oraz pod warunkiem, że dieta i mogła być stosowana w przedziale wiekowym j , zgodnie z wartościami wskazanymi w Tabeli 3. (w pozostałych przypadkach LGD_{ij} przyjmowało wartość 0). W kolejnym kroku obliczono szacunkową liczbę gramów białka wykorzystaną w okresie styczeń 2018 – luty 2018 w terapii wszystkich chorych z przedziału wiekowego j (LGD_j), będącą sumą wartości LGD_{ij} dla wszystkich diet stosowanych w przedziale wiekowym j . Dokładne wyniki przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

W ramach *Analizy ekonomicznej* [11] obliczenia LGD_{ij} oraz LGD_j wykonano wyłącznie dla DIET 600 oraz DIET 450, ponieważ założono, że PKU Sphere® będzie zastępować w praktyce klinicznej wyłącznie diety syntetyczne o takiej samej zawartości białka w opakowaniu (na

potrzeby dalszej pracy zmieniono nazwy tych parametrów obliczonych w ramach *Analizy ekonomicznej* odpowiednio na $LGD_{600/450_{ij}}$ oraz $LGD_{600/450_j}$). W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet oszacowano dodatkowo wartości LGD_{ij} oraz LGD_j dla wszystkich diet, bez względu na zawartość białka w opakowaniu. Dokładne wyniki przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu.

W kolejnym kroku obliczono w poszczególnych przedziałach wiekowych populacji docelowej procentowy udział białka z DIET 600 oraz DIET 450 w refundacji wszystkich diet syntetycznych w okresie styczeń 2018 – luty 2018 zgodnie z formułą:

$$LGD_{600/450_j} / LGD_j$$

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.

Udział białka z DIET 600 oraz DIET 450 w refundacji białka ze wszystkich diet syntetycznych w okresie styczeń 2018 r. – luty 2018 r.

Wiek (ukończone lata)	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	dorośli
Udział w grupie wiekowej	25%	25%	25%	25%	28%	28%	28%	38%	38%	38%	38%	36%	36%	36%	59%

W kolejnym etapie oszacowano strukturę teoretyczną populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 jako iloczyn udziału białka z DIET 600 oraz DIET 450 w całkowitej refundacji białka (z Tabela 15.) oraz liczby chorych w odpowiadającym przedziale wiekowym (z Tabela 7.). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Struktura teoretyczna populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450

Wiek (ukończone lata)	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	dorośli
Waga grupy wiekowej	13	13	14	14	16	16	15	19	18	18	18	17	18	18	2479

Warto zaznaczyć, że struktura teoretyczna populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 nie jest tożsama z liczebnością tej populacji (liczebność populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 przedstawiono w rozdziale 2.5.4.). Wartości przedstawione w powyższej tabeli (Tabela 16.) stanowią jedynie wagi, przedstawiają proporcje liczebności (a nie liczebności) chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych w obrębie analizowanej populacji. Wyniki

te zostały zastosowane w dalszej części pracy do oszacowania średniego kosztu ŚSSPŻ w przypadku terapii z wykorzystaniem diet syntetycznych.

2.6.2. Ceny technologii

Ceny poszczególnych opakowań ŚSSPŻ stosowanych w PKU zostały zaczerpnięte z *Wykazu refundowanych leków* regulowanego *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [14]. W oparciu o dane otrzymane od Zamawiającego [4] określono ceny opakowań PKU Sphere®. Przyjęto, że poziom odpłatności w przypadku wszystkich finansowanych diet eliminacyjnych to ryczałt. Ponadto, każdy ze 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].

Ceny produktów uwzględnianych w analizie prezentują poniższe tabele.

Tabela 17.
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

2.6.3. Całkowity koszt różniący

W ramach *Analizy ekonomicznej* [11] oszacowano całkowity roczny koszt różniący w przypadku poddaniu się terapii PKU Sphere® bądź terapii z wykorzystaniem diet syntetycznych uzależniony od wieku chorego. Wyniki te w perspektywie płatnika publicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Roczny koszt różniący w przedziałach wiekowych z perspektywy płatnika publicznego (PLN)

Wiek (lata)	Ramię PKU Sphere®				Ramię diet syntetycznych	
	bez RSS		z RSS		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
5	██████	██████	██████	██████	19 963	0
6	██████	██████	██████	██████	19 963	0
7	██████	██████	██████	██████	23 034	0
8	██████	██████	██████	██████	22 652	0
9	██████	██████	██████	██████	22 652	0
10	██████	██████	██████	██████	28 693	0
11	██████	██████	██████	██████	28 693	0
12	██████	██████	██████	██████	28 693	0
13	██████	██████	██████	██████	30 203	0
14	██████	██████	██████	██████	30 203	0
15	██████	██████	██████	██████	30 203	0
16	██████	██████	██████	██████	30 203	0
17	██████	██████	██████	██████	30 203	0
dorośli	██████	██████	██████	██████	30 203	0

Na podstawie wyżej przedstawionych danych o całkowitym rocznym koszcie różniącym ponoszonym w poszczególnych przedziałach wiekowych (Tabela 19.) oraz strukturze teoretycznej populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 (Tabela 16.) obliczono ważony roczny koszt różniący terapii ŚSSPŻ w przypadku poddaniu się przez chorego z analizowanej populacji jednej z porównywanych technologii. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Średni ważony roczny koszt różniący terapii uwzględniony w analizie z perspektywy płatnika publicznego (PLN)

Ramię PKU Sphere®				Ramię diet syntetycznych	
bez RSS		z RSS		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®		
██████	██████	██████	██████	29 897,49	0

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

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

Tabela 21.

Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	2-letni	Założenie
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	
VAT	0,08	Ustawa refundacyjna [44]
Marża hurtowa	0,05	
Wiek chorego włączający do terapii	4	Opis środka spożywczego PKU Sphere® [34, 35]
Cena zbytu netto PKU Sphere 15® (PLN)	██████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [4]
Cena zbytu netto PKU Sphere 20® (PLN)	██████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [4]
██	██████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [4]
██	██████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [4]
Prawdopodobieństwo urodzenia chorego na PKU w Polsce	0,0134%	Instytut Matki i Dziecka [8]
Zapotrzebowanie na białko z preparatów białkozastępczych	85%	Cabalska 2000 [3]
Dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU (g) z preparatów białkozastępczych w wieku 1-3 lata	21,25	Obliczenia własne na podstawie: Cabalska 2000 [3] i Sendeka 2001 [42]
Dzienne zapotrzebowanie na białko dla chorego na PKU (g) z preparatów białkozastępczych w wieku 4-6 lat	27,63	

Parametr	Wartość	Źródło
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	
Wielkość populacji docelowej	Tabela 2.	Obliczenia własne na podstawie: danych GUS [7], danych Instytutu Matki i Dziecka [8]
Udziały PKU Sphere® na koniec 1. roku refundacji w populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450	10%	Założenie (rozdział 2.5.4.)
Udziały PKU Sphere® na koniec 2. roku refundacji w populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450	20%	
Średni ważony roczny koszt różniący terapii uwzględniony w analizie	Tabela 20.	Obliczenia własne na podstawie oszacowań z <i>Analizy ekonomicznej</i> [11], w której wykorzystano: dane refundacyjne NFZ [13], dane GUS [7], dane Instytutu Matki i Dziecka [8], publikacje <i>Cabalska 2000</i> [3] i <i>Sendecka 2001</i> [42]

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z *Ustawą o refundacji* w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz Planu finansowego NFZ na 2016 rok wnioskować można [40, 43], że w horyzoncie analizy warunek powyższy nie zostanie spełniony, ponieważ w 2016 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 99% planowanego budżetu na refundację. Ponadto, w 2015 roku również nie przekroczono planowanego budżetu na refundację [39]. W związku z tym w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku oraz całkowite koszty różniące leczenie jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne).

W związku z tym, iż założono, że PKU Sphere® będzie zastępować w praktyce klinicznej wyłącznie diety syntetyczne o takiej samej zawartości białka w opakowaniu (450 g w opakowaniu lub 600 g w opakowaniu), zarówno wydatki budżetowe w horyzoncie czasowym analizy, jak i aktualne wydatki budżetowe, zostały oszacowane wyłącznie dla grupy chorych stosującej DIETY 600 i DIETY 450. Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w rozdziale 2.5.4. tak zdefiniowana grupa obejmie w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 837 (816; 857) chorych w 1. roku refundacji oraz 842 (816; 868) chorych w 2. roku refundacji, co stanowi niecałe 20% wielkości populacji docelowej. Opisana wyżej metoda nie wpływa jednak na poziom wydatków inkrementalnych ponoszonych przez płatnika w horyzoncie czasowym analizy.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe obliczono, biorąc pod uwagę szacowaną liczbę gramów białka z DIET 600 oraz DIET 450 zrefundowaną w 2018 roku oraz średni koszt płatnika za gram zrefundowanego białka z diet syntetycznych. Liczbę gramów białka zrefundowaną w 2018 roku obliczono jako sumę już zrefundowanej liczby gramów białka z DIET 600 oraz DIET 450 w okresie styczeń 2018 r. – luty 2018 r. [13] a także liczby gramów białka zrefundowanych w okresie marzec 2018 r. – grudzień 2018 r. zgodnej z prognozą wyznaczoną ze scenariusza prawdopodobnego opisanego w rozdziale 2.5.4. (Tabela 5.). Średni koszt płatnika za gram białka obliczono jako iloraz kwoty refundacji DIET 600 oraz DIET 450 (załącznik 8.1.) przez liczbę zrefundowanych gramów białka z DIET 600 oraz DIET 450 w okresie styczeń 2018 r. – luty 2018 r. [13].

Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe za 2018 rok wynoszą około 24,70 mln PLN.

Obecnie PKU Sphere® nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych, w związku z czym aktualne wydatki budżetowe związane z refundacją PKU Sphere® są zerowe.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

W poniższych tabelach przedstawiono wydatki z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie w wersji z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS.

Tabela 22.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS (w PLN)

Kod	Kategoria		Podkategoria		Nazwa	
	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Grupa 1						
01	1	1	1	1	1	1
02	1	1	1	1	1	1
03	1	1	1	1	1	1
Grupa 2						
04	1	1	1	1	1	1
05	1	1	1	1	1	1
06	1	1	1	1	1	1
Grupa 3						
07	1	1	1	1	1	1
08	1	1	1	1	1	1
09	1	1	1	1	1	1

3. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alter)		Źródło
		min	max	
Udziały PKU Sphere® - wariant	prawdopodobny	min	minimalny	W analizie wrażliwości analizowano minimalny i maksymalny scenariusz udziałów PKU Sphere® w populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 2.5.4. (Tabela 10.)
	prawdopodobny	max	maksymalny	
Koszt diet syntetycznych - wariant	prawdopodobny	min	minimalny	Zaproponowano alternatywny sposób szacowania średniego rocznego kosztu diet syntetycznych względem kosztu z analizy podstawowej (z Tabela 20.). Dla poszczególnych przedziałów wiekowych populacji docelowej oszacowano koszt minimalny oraz maksymalny za gram białka spośród opakowań DIET 600 oraz DIET 450, pod warunkiem że w danym przedziale wiekowym dana dieta może być stosowana (zgodnie z Tabela 3.). Uwzględniając w ten sposób oszacowane koszty minimalny i maksymalny za gram białka (przedstawiono w Tabela 25.) oraz roczne zapotrzebowanie na białko w przedziałach wiekowych populacji docelowej (zgodnie z Tabela 6. oraz założeniem, że rok trwa 365,25 dni), obliczono warianty minimalny i maksymalny dla rocznego kosztu diet syntetycznych.
	prawdopodobny	max	Maksymalny	

Tabela 25.
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 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

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere® stosowanego w fenyloketonurii u chorych od 4. roku życia w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych. Obecnie w ramach *Wykazu leków refundowanych* [14] są już refundowane ŚSSPŻ stosowane w PKU, w związku z czym terapia z wykorzystaniem tego typu preparatów jest już znana lekarzom.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania preparatu. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca PKU Sphere® sprawi, że chorzy zyskają środek spożywczy łatwy w stosowaniu, dostępny w różnych smakach, w wygodnym opakowaniu, który będą mogli spożywać od 4. roku życia.

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. Wykazano ponadto, że profil bezpieczeństwa analizowanego produktu jest korzystny.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania produktu PKU Sphere® i utworzenia dla niego odrębnej grupy limitowej nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem terapii.

Decyzja dotycząca finansowania preparatu PKU Sphere® ze środków publicznych nie wpłynie w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka.

Na podstawie wniosków płynących z analizy stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie wnioskowanego produktu w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych.

Tabela 28.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Założenia i ograniczenia

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy na fenylketonurię w wieku od 4 lat. W związku z tym, że brakuje danych rejestrowych pozwalających dokładnie określić wielkość populacji docelowej, oszacowanie jej liczebności wykonano w oparciu o przybliżone dane uwzględniające: skalę chorobowości PKU w Polsce [8] oraz strukturę populacji Polski [7]. Taki sposób wyznaczania wielkości populacji docelowej wiąże się z niepewnością, co

stanowi ograniczenie niniejszej analizy, jednak uznano, że przy obecnie dostępnych danych, jest to najbardziej uzasadniony sposób określenia liczebności chorych na PKU w Polsce. Ponadto zaproponowano 3 alternatywne warianty oszacowania: najbardziej prawdopodobny, a także minimalny oraz maksymalny wyznaczające przedział, w obrębie którego z dużym prawdopodobieństwem znajduje się rzeczywista wielkość populacji docelowej.

Poza tym założono, że częstość występowania PKU nie jest uzależniona od płci a oczekiwana długość życia osób chorych na PKU jest przeciętnie taka sama jak w populacji generalnej.

W związku z tym, że PKU Sphere® może być stosowany od 4. roku życia, a pozostałe DIETY 600 oraz DIETY 450 w innych przedziałach wiekowych, występuje niezgodność populacji, w których te ŚSSPŻ mogą być stosowane. Wszystkie te preparaty mogą być jednak przyjmowane do końca życia, a odchylenia dolnego akceptowalnego przedziału wiekowego względem PKU Sphere® są niewielkie, dlatego też na potrzeby dalszych obliczeń przyjęto upraszczające założenie, że zrefundowana w okresie danych refundacyjnych [13] liczba gramów białka zawartych w tychże dietach jest w przybliżeniu równa liczbie gramów białka w DIETACH 600 oraz DIETACH 450 zrefundowanych w populacji chorych na fenyloketonurię od 4. roku życia. Twórcy analizy zdają sobie sprawę, że stanowi to ograniczenie niniejszej analizy, jednak jest to założenie konserwatywne, które nie powoduje zaniżenia liczebności populacji chorych leczonych wnioskowaną technologią, a w konsekwencji wykazania ograniczonych wydatków budżetowych na PKU Sphere® w horyzoncie czasowym analizy.

W ramach analizy przyjęto, że udziały preparatu PKU Sphere® będą rosły proporcjonalnie zgodnie z trendem liniowym w horyzoncie czasowym od stycznia 2019 r. do grudnia 2020 r. Założono również, że PKU Sphere® będzie zastępować w praktyce klinicznej wyłącznie diety syntetyczne o takiej samej zawartości białka w opakowaniu, tj. diety o zawartości 450 g oraz 600 g białka w opakowaniu (rozdział 2.5.4.). W związku z tym, że obecnie ze środków publicznych finansowane są 4 takie diety: Lophlex®, PKU Cooler®, PKU Express®, PKU Lophlex LQ® założono, iż PKU Sphere® jako piąta refundowana dieta o zawartości 600 g lub 450 g białka w opakowaniu będzie posiadać w momencie ustalenia się stanu równowagi (grudzień 2020 r.) jedną piątą (20%) udziałów w populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450.

W analizie uwzględniono, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2. Założono, że podstawę limitu w nowoutworzonej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie preparatu

PKU Sphere 20® o smaku waniliowym. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (zgodnie z *Ustawą o refundacji* [44] pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata), obejmujący okres od stycznia 2019 r. do grudnia 2020 r.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia decyzji o zakwalifikowaniu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere® (stosowanego u osób od 4. roku życia, chorujących na fenyloketonurię) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępny w aptece na receptę, utworzeniu dla tej diety odrębnej grupy limitowej i wydawaniu jej świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca PKU Sphere® sprawi, iż chorzy zyskają środek spożywczy dostępny w różnych smakach, o różnych objętościach, w wygodnym opakowaniu, który będą mogli spożywać od 4. roku życia. W przeciwieństwie do refundowanych obecnie diet syntetycznych PKU Sphere® jest produktem naturalnym, charakteryzującym się wysoką biodostępnością. Finansowanie PKU Sphere® u pacjentów z PKU przyczyni się zatem 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. Należy zaznaczyć, że restrykcyjne przestrzeganie diety w PKU jest szczególnie ważne, ponieważ jej przerwanie lub niestosowanie się do zaleceń lekarskich może prowadzić do nieodwracalnych zaburzeń neurologicznych. W związku z tym w praktyce klinicznej w Polsce PKU Sphere® może stanowić alternatywę dla chorych stosujących diety syntetyczne, którzy wykazują problemy związane z przyjmowaniem zalecanej dobowej dawki preparatu PKU.

Biorąc 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.

8. Załączniki

8.1. Kwota refundacji diet syntetycznych

Nazwa diety eliminacyjnej	kod EAN	Kwota refundacji za okres styczeń 2018 – luty 2018 (PLN)
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny,	5016533625929	29 108
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630992	141 095
Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630978	173 407
Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533630985	365 123
Milupa PKU 3 tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	4008976340294	73 261
PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym), proszek,	5016533648225	35 528
PKU Anamix junior (o smaku neutralnym), proszek,	5016533648263	72 166
PKU Anamix junior (o smaku owoców leśnych), proszek,	5016533648201	58 288
PKU Anamix junior (o smaku pomarańczowym), proszek,	5016533648249	24 425
PKU Anamix junior (o smaku waniliowym), proszek,	5016533648287	52 736
PKU Cooler 10 Orange, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051370	29 118
PKU Cooler 10 Purple, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051387	34 694
PKU Cooler 10 Red, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051363	120 808
PKU Cooler 10 White, płyn, 10/87 g białka/ml	5060014051394	15 488
PKU Cooler 15 Orange, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051424	55 478
PKU Cooler 15 Purple, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051431	46 232
PKU Cooler 15 Red, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051417	111 880
PKU Cooler 15 White, płyn, 15/130 g białka/ml	5060014051479	8 322
PKU Cooler 20 Orange, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051547	186 920
PKU Cooler 20 Purple, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051554	164 785
PKU Cooler 20 Red, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051530	307 435
PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml	5060014051684	86 082
PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051745	9 474
PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051585	947

Nazwa diety eliminacyjnej	kod EAN	Kwota refundacji za okres styczeń 2018 – luty 2018 (PLN)
PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051752	17 053
PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g	5060014051738	23 685
PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051776	74 614
PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051639	53 115
PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051783	93 583
PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g	5060014051769	74 614
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml	5016533647686	593 188
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647693	297 752
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml	5016533647747	150 614
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647754	90 368
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 125 ml	5016533647716	586 236
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647723	200 433
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml	5016533647778	186 530
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 62,5 ml	5016533647785	128 601
Phenyl-Free 1, proszek do sporządzania roztworu,	0300875102138	49 024
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu,	0300875100066	391 583
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu,	0300875100127	613 666
XP Analog LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego,	5016533644456	90 427
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	5016533620368	197 427
Milupa PKU 1, proszek,	5016533644418	14 921
Milupa PKU 1 mix, proszek,	4008976340270	31 578
Milupa PKU 2 mix, proszek,	4008976340287	580 387
Milupa PKU 2 prima, proszek,	5016533644425	260 224
Milupa PKU 2 secunda, proszek,	5016533644432	167 211
Milupa PKU 2 shake choco, proszek,	4008976599234	53 955
Milupa PKU 2 shake truskawkowy, proszek,	4008976599227	28 582
Milupa PKU 3, tabl. powl.,	4008976340331	2 746
Milupa PKU 3 advanta, proszek,	5016533644449	397 636

Nazwa diety eliminacyjnej	kod EAN	Kwota refundacji za okres styczeń 2018 – luty 2018 (PLN)
PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10/24 g białka/g	5060014051455	12 198
PKU Gel o smaku neutralnym, proszek, 10/24 g białka/g	5060014051448	16 264
PKU Gel o smaku pomarańczowym, proszek, 10/24 g białka/g	5060014051462	10 842

8.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej 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 [44]. 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 niskofenylalaninowym 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 [38]. W ramach *Analizy klinicznej* [5] 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 fenylketonurię żywności zawierającej białko, PKU Sphere® został uzupełniony o witaminy i mikroelementy, które wypełniają lukę żywieniową [38]. 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 [38]. 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.

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

Tabela 29.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją/podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	(w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	
13.	<p>Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach</p> <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
13.1.	<p>Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.2.

8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 30.

Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań preparatu PKU Sphere 20® o smaku waniliowym

Wariant	Liczba opakowań w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego											
	Msc 1	Msc 2	Msc 3	Msc 4	Msc 5	Msc 6	Msc 7	Msc 8	Msc 9	Msc 10	Msc 11	Msc 12
Minimalny	0	7	15	22	30	37	45	52	59	67	74	82
Prawdopodobny	0	8	15	23	30	38	46	53	61	69	76	84
Maksymalny	0	8	16	23	31	39	47	55	62	70	78	86
	Msc 13	Msc 14	Msc 15	Msc 16	Msc 17	Msc 18	Msc 19	Msc 20	Msc 21	Msc 22	Msc 23	Msc 24
Minimalny	89	95	102	109	116	123	129	136	143	150	157	164
Prawdopodobny	91	98	105	112	120	127	134	141	148	155	162	169
Maksymalny	94	101	109	116	123	130	138	145	152	159	167	174

Tabela 31.

Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań preparatu PKU Sphere 20® o smaku czerwonych owoców

Wariant	Liczba opakowań w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego											
	Msc 1	Msc 2	Msc 3	Msc 4	Msc 5	Msc 6	Msc 7	Msc 8	Msc 9	Msc 10	Msc 11	Msc 12
Minimalny	0	7	15	22	30	37	45	52	59	67	74	82
Prawdopodobny	0	8	15	23	30	38	46	53	61	69	76	84
Maksymalny	0	8	16	23	31	39	47	55	62	70	78	86
	Msc 13	Msc 14	Msc 15	Msc 16	Msc 17	Msc 18	Msc 19	Msc 20	Msc 21	Msc 22	Msc 23	Msc 24
Minimalny	89	95	102	109	116	123	129	136	143	150	157	164
Prawdopodobny	91	98	105	112	120	127	134	141	148	155	162	169
Maksymalny	94	101	109	116	123	130	138	145	152	159	167	174

Tabela 32.

Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań preparatu PKU Sphere 15® o smaku waniliowym

Wariant	Liczba opakowań w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego											
	Msc 1	Msc 2	Msc 3	Msc 4	Msc 5	Msc 6	Msc 7	Msc 8	Msc 9	Msc 10	Msc 11	Msc 12
Minimalny	0	1	1	2	3	3	4	5	5	6	6	7
Prawdopodobny	0	1	1	2	3	3	4	5	5	6	7	7
Maksymalny	0	1	1	2	3	3	4	5	5	6	7	7
	Msc 13	Msc 14	Msc 15	Msc 16	Msc 17	Msc 18	Msc 19	Msc 20	Msc 21	Msc 22	Msc 23	Msc 24
Minimalny	8	8	9	9	10	11	11	12	12	13	14	14
Prawdopodobny	8	9	9	10	10	11	12	12	13	13	14	15
Maksymalny	8	9	9	10	11	11	12	13	13	14	14	15

Tabela 33.

Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań preparatu PKU Sphere 15® o smaku czerwonych owoców

Wariant	Liczba opakowań w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego											
	Msc 1	Msc 2	Msc 3	Msc 4	Msc 5	Msc 6	Msc 7	Msc 8	Msc 9	Msc 10	Msc 11	Msc 12
Minimalny	0	1	1	2	3	3	4	5	5	6	6	7
Prawdopodobny	0	1	1	2	3	3	4	5	5	6	7	7
Maksymalny	0	1	1	2	3	3	4	5	5	6	7	7
	Msc 13	Msc 14	Msc 15	Msc 16	Msc 17	Msc 18	Msc 19	Msc 20	Msc 21	Msc 22	Msc 23	Msc 24
Minimalny	8	8	9	9	10	11	11	12	12	13	14	14
Prawdopodobny	8	9	9	10	10	11	12	12	13	13	14	15
Maksymalny	8	9	9	10	11	11	12	13	13	14	14	15

8.5. Liczba ludności w przedziałach wiekowych (dane GUS za 2017 rok)

wiek	populacja	wiek	populacja	wiek	populacja
0	385 469	34	663 236	68	438 479
1	377 353	35	638 423	69	410 758
2	373 372	36	629 957	70	371 772
3	372 837	37	633 244	71	298 588
4	379 748	38	621 824	72	243 071
5	393 056	39	610 089	73	233 254
6	405 637	40	608 245	74	222 196
7	423 902	41	598 311	75	221 496
8	432 321	42	576 874	76	227 217
9	417 340	43	554 679	77	225 190
10	393 181	44	532 926	78	217 378
11	375 865	45	512 039	79	209 088
12	362 774	46	493 535	80	200 944
13	353 744	47	476 470	81	189 515
14	352 334	48	462 935	82	173 828
15	360 165	49	456 050	83	157 803
16	371 338	50	454 620	84	146 197
17	377 916	51	457 884	85+	752 099
18	384 836	52	464 711		
19	398 356	53	473 838		
20	414 590	54	479 771		
21	428 722	55	489 301		
22	448 418	56	510 419		
23	471 844	57	539 508		
24	490 737	58	563 460		
25	515 139	59	574 432		
26	536 413	60	572 930		
27	544 989	61	568 907		
28	555 757	62	555 968		
29	569 546	63	537 998		
30	587 370	64	526 172		
31	617 353	65	511 605		
32	644 628	66	489 956		
33	664 167	67	461 939		

9. Spis tabel

Tabela 1. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana	15
Tabela 2. Oszacowanie wielkości populacji docelowej	16
Tabela 3. Przedziały wiekowe kwalifikujące do terapii oraz zawartość białka w opakowaniach preparatów stosowanych w PKU	18
Tabela 4. Łączna liczba gramów białka z diet o zawartości 600 g oraz 450 g białka w opakowaniu zrefundowanych w okresie styczeń 2015 r. – luty 2018 r.	24
Tabela 5. Szacowana liczba gramów białka z diet o zawartości 600 g oraz 450 g białka w opakowaniu w I i II roku analizy	27
Tabela 6. Średnie dzienne zapotrzebowanie na białko dla osób chorych na PKU	27
Tabela 7. Szacowana liczba chorych na PKU oraz udziały w populacji chorych	28
Tabela 8. Oszacowanie średniej ważonej dawki białka z produktów białkozastępczych w populacji docelowej	29
Tabela 9. Oszacowanie wielkości populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 w horyzoncie czasowym analizy	29
Tabela 10. Udziały wnioskowanej technologii w populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 w kolejnych miesiącach analizy	30
Tabela 11. Szacowana wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji	31
Tabela 12. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	32
Tabela 13. Szacowana liczba chorych na PKU oraz zapotrzebowanie na białko w grupach wiekowych w Polsce	34
Tabela 14. Udział zapotrzebowania na białko chorych kwalifikujących się do terapii daną dietą w zapotrzebowaniu wszystkich chorych w Polsce	34
Tabela 15. Udział białka z DIET 600 oraz DIET 450 w refundacji białka ze wszystkich diet syntetycznych w okresie styczeń 2018 r. – luty 2018 r.	37
Tabela 16. Struktura teoretyczna populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450	37
Tabela 17. Charakterystyka kosztowa refundowanych ŚSSPŻ stosowanych w PKU (PLN) ..	39
Tabela 18. Charakterystyka kosztowa PKU Sphere®	43
Tabela 19. Roczny koszt różniący w przedziałach wiekowych z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	44
Tabela 20. Średni ważony roczny koszt różniący terapii uwzględniony w analizie z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	45

Tabela 21. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	45
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS (w PLN).....	48
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS (w PLN).....	49
Tabela 24. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	50
Tabela 25. Minimalny i maksymalny koszt za gram białka w przedziałach wiekowych populacji docelowej (PLN).....	50
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS ..	51
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS	51
Tabela 28. Aspekty społeczne i etyczne	53
Tabela 29. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	60
Tabela 30. Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań preparatu PKU Sphere 20® o smaku waniliowym	63
Tabela 31. Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań preparatu PKU Sphere 20® o smaku czerwonych owoców	63
Tabela 32. Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań preparatu PKU Sphere 15® o smaku waniliowym	64
Tabela 33. Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań preparatu PKU Sphere 15® o smaku czerwonych owoców	64

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	13
Rysunek 2. Dopasowanie logarytmiczne oraz liniowe do krzywej przedstawiającej łączną liczbę zrefundowanych gramów białka z diet o zawartości 600 g oraz 450 g białka w opakowaniu	26

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenyloketonurii, Warszawa 2012
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
3. Cabalska B, *Characteristics of proteins in dietary treatment of phenylketonuria*, *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2000, 2(2), s. 125-128
4. Dane dostarczone przez Zamawiającego
5. ██████████ *Preparat PKU Sphere® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) w fenyloketonurii – Analiza kliniczna*, MAHTA 2018
6. ██████████ *Preparat PKU Sphere® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) w fenyloketonurii – Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2018
7. Główny Urząd Statystyczny, *Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2017 r. Stan w dniu 30 VI*.
8. Instytut Matki i Dziecka, <http://przesiew.imid.med.pl/fenyloketonuria.html> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
9. Instytut Żywności i Żywienia, *Zalecenia zdrowego żywienia w schorzeniach układu krążenia, układu oddechowego, narządu ruchu, psychosomatycznych i onkologicznych*, praca zbiorowa pod kier. nauk. Mirosława Jarosza, Warszawa 2012, http://www.utw.uj.edu.pl/documents/6082181/136243411/Zalecenia_zdrowego_zywienia.pdf/422c364f-93e7-4653-8583-037bb5c6d770, (data dostępu: 04.06.2018 r.)
10. Jarochowicz S., Mazur A., *Fenyloketonuria – choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie*, *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2007, 1, s. 76-90, http://www.pmurz.nazwa.pl/PDF/2007/1/09_z1_2007.pdf, (data dostępu: 04.06.2018 r.)
11. ██████████ *Preparat PKU Sphere® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) w fenyloketonurii – analiza ekonomiczna*, MAHTA 2018

-
12. National Institutes of Health, *Phenylketonuria: Screening and Management*, NIH Consensus Statement Online, 2000, October 16-18; 17(3): s. 1-27, <https://consensus.nih.gov/2000/2000phenylketonuria113html.htm> (data dostępu: 04.06.2018 r.)
 13. NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2015 – luty 2018), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 01.06.2018 r.)
 14. 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.)
 15. Opis środka spożywczego Easiphen®: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/easiphen/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
 16. Opis środka spożywczego Lophlex®: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/lophlex-proszek> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
 17. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 1 Mix: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-1-mix> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
 18. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 1: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-1> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
 19. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 2 Mix: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-2-mix/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
 20. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 2 Prima: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-2-prima/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
 21. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 2 Secunda: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-2-secunda/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
 22. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 2 Shake: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-2-shake/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
-

-
23. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 3 Advanta:
<https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-3-advanta/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
24. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 3 Tabletki:
<https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-3-tabletki/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
25. Opis środka spożywczego Milupa PKU® 3 Tempora:
<https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/milupa-pku-3-tempora/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
26. 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.)
27. 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.)
28. 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.)
29. Opis środka spożywczego PKU Anamix junior®:
http://nutriciamedyczna.pl/products,7,79,pku_anamix.html (data dostępu: 05.06.2018 r.)
30. Opis środka spożywczego PKU Cooler®:
<https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflor/metabolizm%20bia%5%82ek/fenylketonuria/pku-cooler> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
31. Opis środka spożywczego PKU Express®:
<https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflor/metabolizm%20bia%5%82ek/fenylketonuria/pku-express> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
32. Opis środka spożywczego PKU Gel®:
<https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflor/metabolizm%20bia%5%82ek/fenylketonuria/pku-gel> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
33. Opis środka spożywczego PKU Lophlex LQ®:
<https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/pku-lophlex-lq> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
-

-
34. 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.)
 35. 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.)
 36. Opis środka spożywczego XP Analog® LCP: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/xp-analog-lcp/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
 37. Opis środka spożywczego XP Maxamum®: <https://pkuconnect.pl/produkty/preparaty/xp-maxamum/> (data dostępu: 05.06.2018 r.)
 38. PKU Sphere 20, Regulatory dossier, October 2016, version no: 1, Vitaflo International Ltd.
 39. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 r., zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 30 grudnia 2015 r. wraz z późniejszymi aktualizacjami
 40. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2016 r., zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 28 lipca 2016 r. wraz z późniejszymi aktualizacjami
 41. 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*
 42. Senddecka E., Cabalska B., *Standardy postępowania i leczenia fenyloketonurii*, Medycyna Wieku Rozwojowego V,1, 2001
 43. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na 2016 rok
 44. 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.)
 45. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
-

-
46. 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.)
-