



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
środka spożywczego specjalnego  
przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere  
we wskazaniu:  
dieta eliminacyjna w fenyloketonurii –  
skondensowany, porcjowany preparat oparty  
na glikomakropeptydach (GMP) w proszku,  
przeznaczony dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży,  
dorosłych oraz kobiet w ciąży**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4330.17.2018

Data ukończenia: 5 grudnia 2018 r.

### KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>A1C</b>	hemoglobina glikowana frakcji A1C
<b>AA-MF</b>	żywność medyczna dostarczająca aminokwasy (ang. amino acid medical foods)
<b>ACMG</b>	Amerykańskie Kolegium ds. Genetyki i Genomiki (ang. American College of Medical Genetics and Genomics)
<b>ACOG</b>	Amerykańskie Kolegium ds. Położnictwa i Ginekologii (ang. American College for Obstetricians and Gynecologists)
<b>ADRReports</b>	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ang. European database of suspected adverse drug reaction reports)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AFDPHE</b>	Francuskie Stowarzyszenie Badań Przesiewowych i Zapobiegania Niepełnosprawności u Noworodków (fr. Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BH4</b>	tetrahydrobiopteryna, sapropteryna (ang. tetrahydrobiopterin)
<b>BMI</b>	indeks masy ciała (ang. body mass index)
<b>BRIEF</b>	kwestionariusz zachowań oceniających funkcje poznawcze (ang. Behavior Rating Inventory of Executive Function)
<b>CDR</b>	Centre for Reviews and Dissemination
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DIETA 450</b>	refundowane preparaty z zawartością białka w opakowaniu zbiorczym wynoszącą 450 g
<b>DIETA 600</b>	refundowane preparaty z zawartością białka w opakowaniu zbiorczym wynoszącą 600 g
<b>DOPA</b>	lewodopa (łac. Levodopum)
<b>dśsspm</b>	dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia (ang. European Quality of Life-5 Dimensions)
<b>ESPKU</b>	Europejskie Towarzystwo ds. Fenylketonurii (ang. European Society for Phenylketonuria)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GIS</b>	Główny Inspektorat Sanitarny
<b>GMP, cGMP</b>	glikomakropeptyd (ang. glicomacropptide)
<b>GMP-AA</b>	białkowe substytuty na bazie GMP uzupełnione organicznymi wolnymi aminokwasami
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HPA</b>	hiperfenylalaninemia (ang. hyperphenylalaninemia)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IMiD</b>	Instytut Matki i Dziecka
<b>IQ</b>	iloraz inteligencji (ang. intelligence quotient)
<b>IS</b>	wynik istotny statystycznie
<b>KK</b>	Konsultant Krajowy
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>L-AA</b>	preparaty aminokwasowe, bezfenyloalaninowe
<b>LNAA</b>	duże aminokwasy obojętne (ang. large neutral amino acids)
<b>MCV</b>	średnia objętość krwinki czerwonej (ang. mean corpuscular volume)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIH</b>	National Institutes of Health
<b>NPWP</b>	Grupa Robocza ds. Produktów Odżywczych (ang. Nutritional Products Working Party)
<b>NS</b>	wynik nieistotny statystycznie
<b>NSPKU</b>	Brytyjskie Towarzystwo na Rzecz Fenylketonurii (ang. National Society for Phenylketonuria)
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PAH</b>	hydroksylaza fenylalaninowa (ang. phenylalanine hydroxylase)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PedsQL</b>	skala oceny jakości życia wśród dzieci (ang. Pediatric Quality-of-Life Inventory)
<b>PGWBI</b>	Psychologiczny Wskaźnik Dobrego Samopoczucia (ang. The Psychological General Well-Being Index)
<b>Phe</b>	fenyloalanina (ang. phenylalanine)
<b>PICO</b>	populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PKU</b>	fenyloketonuria (ang. phenylketonuria)
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>r</b>	współczynnik korelacji
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RDA</b>	zalecane spożycie (ang. recommended dietary allowances)
<b>RE</b>	równoważnik retinolu (ang. retinol equivalent)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>Sf36</b>	kwestionariusz oceny jakości życia składający się z 36 pytań (ang. Medical Outcome Survey 36 item Short Form)
<b>śdzb</b>	średnie dobowe zapotrzebowanie na białko
<b>śsspż</b>	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>Tyr</b>	tyrozyna
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska (ang. European Union)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>α TE</b>	równoważnik α-tokoferolu (ang. α -tocopherol equivalent)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	27
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>29</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	38
4.3.	Komentarz Agencji .....	39
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>40</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	42
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	42
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	49
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	49
5.4.	Komentarz Agencji .....	49
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>50</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	56
6.4.	Komentarz Agencji .....	56
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>58</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>59</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>61</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>62</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>65</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>66</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>67</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>69</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	1.10.2018 r. PLR.4600.2665.2018.PB.4 PLR.4600.2666.2018.4.PB PLR.4600.2667.2018.4.PB PLR.4600.2668.2018.4.PB
---	--

---

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

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

Wnioskowana technologia:

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego:
    - PKU Sphere 15 o smaku waniliowym, proszek, 15 g, 27 g, EAN 5060385940112,
    - PKU Sphere 15 o smaku czerwonych owoców, proszek, 15 g, 27 g, EAN 5060385940105,
    - PKU Sphere 20 o smaku czerwonych owoców, proszek, 20 g, 35 g, EAN 5060014059840,
    - PKU Sphere 20 o smaku waniliowym, proszek, 20 g, 35 g, EAN 5060014059857
  - Wnioskowane wskazanie:  
dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat oparty na glikomakropeptydach (GMP) w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży (zgodnie ze zleceniem MZ: fenyloketonuria)
- 

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

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- PKU Sphere 15 o smaku waniliowym:
  - PKU Sphere 15 o smaku czerwonych owoców:
  - PKU Sphere 20 o smaku czerwonych owoców:
  - PKU Sphere 20 o smaku waniliowym:
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK                       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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



Podmiot odpowiedzialny  
Vitaflo International Ltd.  
Suite 1.11, South Harrington Building, 182 Sefton Street,  
Brunswick Business Park, Liverpool, L3 4BQ

---

Wnioskodawca  
Nestle Polska S.A.  
ul. Domaniewska 32  
02-672 Warszawa  
Polska

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 1.10.2018 r., znak PLR.4600.2665.2018.PB.4, PLR.4600.2666.2018.4.PB, PLR.4600.2667.2018.4.PB, PLR.4600.2668.2018.4.PB (data wpływu do AOTMiT 1.10.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej (AWA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- PKU Sphere 15 o smaku waniliowym, proszek, 15 g, 27 g, EAN 5060385940112,
- PKU Sphere 15 o smaku czerwonych owoców, proszek, 15 g, 27 g, EAN 5060385940105,
- PKU Sphere 20 o smaku czerwonych owoców, proszek, 20 g, 35 g, EAN 5060014059840,
- PKU Sphere 20 o smaku waniliowym, proszek, 20 g, 35 g, EAN 5060014059857.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.10.2018 r., znak OT.4330.17.2018.KMu.JM.KP.ALW.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 6.11.2018 r. pismem z dnia 2.11.2018 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla preparatu PKU Sphere (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenyloketonurii, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 31.10.2018 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla preparatu PKU Sphere (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenyloketonurii, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 31.10.2018 r.
- Analiza ekonomiczna dla preparatu PKU Sphere (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenyloketonurii, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 31.10.2018 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla preparatu PKU Sphere (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenyloketonurii, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 31.10.2018 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla preparatu PKU Sphere (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenyloketonurii, [REDACTED], Wersja 1.0, Warszawa, 25.06.2018 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PKU Sphere 15 o smaku waniliowym, proszek w porcjowanych saszetkach, 27 g (w tym 15 g białka), 30 saszetek, EAN 5060385940112</li> <li>• PKU Sphere 15 o smaku czerwonych owoców, proszek w porcjowanych saszetkach, 27 g (w tym 15 g białka), 30 saszetek, EAN 5060385940105</li> <li>• PKU Sphere 20 o smaku czerwonych owoców, proszek w porcjowanych saszetkach, 35 g (w tym 20 g białka), 30 saszetek, EAN 5060014059840</li> <li>• PKU Sphere 20 o smaku waniliowym, proszek w porcjowanych saszetkach, 35 g (w tym 20 g białka), 30 saszetek, EAN 5060014059857</li> </ul>																																																																																	
<b>Kod ATC</b>	V06DB																																																																																	
<b>Skład</b>	<p><u>PKU Sphere smak waniliowy</u>  izolat białka serwatkowego (z mleka), L-leucyna, cukier, L-tyrozyna, naturalny i syntetyczny aromat, modyfikowana skrobia kukurydziana, lecytyna sojowa, L-arginina, mleczan wapnia, fosforan magnezu, fosforan wapnia, syrop glukozowy, L-histydyna, dwuwiniol cholinowy, glicyna, rafinowany olej rybny (z tuńczyka), L-tryptofan, L-lizyna, L-asparaginian, L-cystyna, askorbinian sodu, glukonian cynku, maltodekstryna, fosforan dipotasowy, siarczan żelaza, L-metionina, sukraloza, octan DL-<math>\alpha</math> tokoferylu, jodek potasu, mono- i diglicerydy, chlorek chromu, selenian sodu, molibdenian sodu, glukonian miedzi, niacynamid, glukonian manganu, octan witaminy A, pantotenian wapnia, witamina D3, witamina B12, biotyna, kwas foliowy, chlorowodorek tiaminy, chlorowodorek pirydoksyny, ryboflawina, witamina K1</p> <p><u>PKU Sphere smak czerwonych owoców</u>  izolat białka serwatkowego (z mleka), L-leucyna, L-tyrozyna, naturalny i syntetyczny aromat, modyfikowana skrobia kukurydziana, cukier, lecytyna sojowa, L-arginina, mleczan wapnia, fosforan magnezu, fosforan wapnia, syrop glukozowy, L-histydyna, dwuwiniol cholinowy, glicyna, rafinowany olej rybny (z tuńczyka), L-tryptofan, koncentrat soku z buraków (barwnik), L-lizyna, L-asparaginian, L-cystyna, askorbinian sodu, glukonian cynku, maltodekstryna, fosforan dipotasowy, siarczan żelaza, L-metionina, sukraloza, octan DL-<math>\alpha</math> tokoferylu, jodek potasu, mono- i diglicerydy, chlorek chromu, selenian sodu, molibdenian sodu, glukonian miedzi, niacynamid, glukonian manganu, octan witaminy A, pantotenian wapnia, witamina D3, witamina B12, biotyna, kwas foliowy, chlorowodorek tiaminy, chlorowodorek pirydoksyny, ryboflawina, witamina K1</p>																																																																																	
<b>Wartość odżywcza</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Składniki</th> <th colspan="2">PKU Sphere 15</th> <th colspan="2">PKU Sphere 20</th> </tr> <tr> <th>w 100 g</th> <th>w 27 g (1 saszetka)</th> <th>w 100 g</th> <th>w 35 g (1 saszetka)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>energia [kcal]</td> <td>337</td> <td>91</td> <td>337</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>ekwiwalent białka [g]</td> <td>56</td> <td>15</td> <td>56</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>węglowodany [g]</td> <td>18</td> <td>5,0</td> <td>18</td> <td>6,0</td> </tr> <tr> <td>cukry proste [g]</td> <td>7,0</td> <td>2,0</td> <td>7,0</td> <td>2,5</td> </tr> <tr> <td>łuszcz [g]</td> <td>4,5</td> <td>1,0</td> <td>4,5</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>łuszcz nasycone [g]</td> <td>1,0</td> <td>0,3</td> <td>1,0</td> <td>0,4</td> </tr> <tr> <td>DHA [mg]</td> <td>314</td> <td>85</td> <td>314</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Witaminy</b></td> </tr> <tr> <td>witamina A [IU / <math>\mu</math>g RE]</td> <td>2 298 / 690</td> <td>620 / 186</td> <td>2298 / 690</td> <td>804 / 242</td> </tr> <tr> <td>witamina D [IU / <math>\mu</math>g]</td> <td>480 / 12</td> <td>130 / 3,2</td> <td>480 / 12</td> <td>168 / 4,2</td> </tr> <tr> <td>witamina E [IU / mg <math>\alpha</math> TE]</td> <td>14 / 9,4</td> <td>3,8 / 2,5</td> <td>14 / 9,4</td> <td>4,9 / 3,3</td> </tr> <tr> <td>witamina C [mg]</td> <td>57</td> <td>15</td> <td>57</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>witamina K [<math>\mu</math>g]</td> <td>59</td> <td>16</td> <td>59</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>tiamina [mg]</td> <td>1,5</td> <td>0,41</td> <td>1,5</td> <td>0,53</td> </tr> </tbody> </table>	Składniki	PKU Sphere 15		PKU Sphere 20		w 100 g	w 27 g (1 saszetka)	w 100 g	w 35 g (1 saszetka)	energia [kcal]	337	91	337	120	ekwiwalent białka [g]	56	15	56	20	węglowodany [g]	18	5,0	18	6,0	cukry proste [g]	7,0	2,0	7,0	2,5	łuszcz [g]	4,5	1,0	4,5	1,5	łuszcz nasycone [g]	1,0	0,3	1,0	0,4	DHA [mg]	314	85	314	110	<b>Witaminy</b>					witamina A [IU / $\mu$ g RE]	2 298 / 690	620 / 186	2298 / 690	804 / 242	witamina D [IU / $\mu$ g]	480 / 12	130 / 3,2	480 / 12	168 / 4,2	witamina E [IU / mg $\alpha$ TE]	14 / 9,4	3,8 / 2,5	14 / 9,4	4,9 / 3,3	witamina C [mg]	57	15	57	20	witamina K [ $\mu$ g]	59	16	59	21	tiamina [mg]	1,5	0,41	1,5	0,53		
Składniki	PKU Sphere 15		PKU Sphere 20																																																																															
	w 100 g	w 27 g (1 saszetka)	w 100 g	w 35 g (1 saszetka)																																																																														
energia [kcal]	337	91	337	120																																																																														
ekwiwalent białka [g]	56	15	56	20																																																																														
węglowodany [g]	18	5,0	18	6,0																																																																														
cukry proste [g]	7,0	2,0	7,0	2,5																																																																														
łuszcz [g]	4,5	1,0	4,5	1,5																																																																														
łuszcz nasycone [g]	1,0	0,3	1,0	0,4																																																																														
DHA [mg]	314	85	314	110																																																																														
<b>Witaminy</b>																																																																																		
witamina A [IU / $\mu$ g RE]	2 298 / 690	620 / 186	2298 / 690	804 / 242																																																																														
witamina D [IU / $\mu$ g]	480 / 12	130 / 3,2	480 / 12	168 / 4,2																																																																														
witamina E [IU / mg $\alpha$ TE]	14 / 9,4	3,8 / 2,5	14 / 9,4	4,9 / 3,3																																																																														
witamina C [mg]	57	15	57	20																																																																														
witamina K [ $\mu$ g]	59	16	59	21																																																																														
tiamina [mg]	1,5	0,41	1,5	0,53																																																																														

	niacyna [mg]	8,6	2,3	8,6	3,0
	ryboflawina [mg]	1,5	0,41	1,5	0,53
	witamina B6 [mg]	1,4	0,38	1,4	0,49
	kwask foliowy [µg]	260	70	260	91
	witamina B12 [µg]	4,1	1,1	4,1	1,4
	kwask pantotenowy [mg]	5,1	1,4	5,1	1,8
	cholina [mg]	510	138	510	178
	biotyna [µg]	32	8,6	32	11
	<b>Składniki mineralne</b>				
	sód [mg] [mg]	810	219	810	283
	potas [mg]	590	159	590	206
	chlor [mg]	20	5,4	20	7,0
	wapń [mg]	1010	273	1010	353
	fosfor [mg]	1050	283	1050	367
	magnez [mg]	290	78	290	101
	żelazo [mg]	19	5,1	19	6,7
	miedź [mg]	1,5	0,41	1,5	0,53
	cynk [mg]	19	5,1	19	6,7
	mangan [mg]	1,0	0,27	1,0	0,35
	jod [µg]	210	57	210	74
	molibden [µg]	51	14	51	18
	selen [µg]	76	20	76	27
	chrom [µg]	30	8,1	30	11
	<b>Aminokwasy</b>				
	L-alanina [g]	2,36	0,64	2,36	0,83
	L-arginina [g]	2,73	0,74	2,73	0,96
	kwask L-asparaginowy [g]	3,73	1,01	3,73	1,31
	L-cysteina [g]	0,69	0,19	0,69	0,24
	L-glutamina [g]	7,72	2,08	7,72	2,70
	glicyna [g]	2,02	0,55	2,02	0,71
	L-histydyna [g]	2,01	0,54	2,01	0,70
	L-izoleucyna [g]	4,06	1,10	4,06	1,42
	L-leucyna [g]	8,62	2,33	8,62	3,02
	L-lizyna [g]	2,72	0,73	2,72	0,95
	L-metionina [g]	0,8	0,22	0,8	0,28
	<b>L-fenylalanina [mg]</b>	<b>104</b>	<b>28</b>	<b>104</b>	<b>36</b>
	L-prolina [g]	4,58	1,24	4,58	1,60
	L-seryna [g]	2,88	0,78	2,88	1,01
	L-treonina [g]	6,55	1,77	6,55	2,29
	L-tryptofan [g]	1,15	0,31	1,15	0,40
	L-tyrozyna [g]	6,43	1,74	6,43	2,25
	L-walina [g]	3,27	0,88	3,27	1,14
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat oparty na glikomakropeptydach (GMP) w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży (zgodnie ze zleceniem MZ: fenyloketonuria)				
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu zależy od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta i powinna być określona przez lekarza lub dietetyka.				
<b>Droga podania</b>	doustna				

Źródło: Etykieta PKU Sphere 15, Etykieta PKU Sphere 20

Warto zauważyć, że środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane u pacjentów z PKU, aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, nie zawierają fenyloalaniny

(są bezfenyloalaninowe). Wydanie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją PKU Sphere, pozwoli na wprowadzenie pierwszego śsspż niskofenyloalaninowego.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Główny Inspektorat Sanitarny*
<b>Wskazania do stosowania wg etykiety śsspż</b>	Produkt przeznaczony do stosowania dietetycznego w fenylketonurii (PKU) od 4 r.ż.
<b>Status leku sierociego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Nie dotyczy

\* Zgodnie z art. 29 ust. 1 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U z 2017 r. poz. 149) podmiot działający na rynku spożywczym, który wprowadza, lub ma zamiar wprowadzić po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej preparaty do początkowego żywienia niemowląt oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego [...] jest obowiązany powiadomić o tym Głównego Inspektora Sanitarnego (GIS). Środki spożywcze PKU Sphere 15 i PKU Sphere 20, zgodnie z oświadczeniem wnioskodawcy, zostały zgłoszone do wprowadzenia do obrotu w dniu 18.04.2017 r., przy czym w rejestrze środków spożywczych prowadzonym przez GIS widnieją informacje, iż w 2017 r.: PKU Sphere o smaku czerwonych owoców zarejestrowano jako dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego (dśsspm), PKU Sphere o smaku waniliowym zarejestrowano jako dśsspm oraz o będącym w toku postępowaniu dot. rejestracji PKU Sphere o smaku czerwonych owoców jako śsspż. W dniu 20.02.2018 r. wnioskodawca złożył do GIS pisma dotyczące dokonanej zmiany składu śsspż PKU Sphere o smaku waniliowym i PKU Sphere o smaku czerwonych owoców oraz indykacji wiekowej ww. produktów: zmiana na „odpowiedni do stosowania powyżej 4. roku życia”.

Źródło: Etykieta PKU Sphere 15, Etykieta PKU Sphere 20

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

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

## 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania**

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PKU Sphere 15 o smaku waniliowym, proszek w porcjowanych saszetkach, 27 g (w tym 15 g białka), 30 saszetek, EAN 5060385940112: [REDACTED]</li> <li>PKU Sphere 15 o smaku czerwonych owoców, , proszek w porcjowanych saszetkach, 27 g (w tym 15 g białka), 30 saszetek, EAN 5060385940105: [REDACTED]</li> <li>PKU Sphere 20 o smaku czerwonych owoców, proszek w porcjowanych saszetkach, 35 g (w tym 20 g białka), 30 saszetek, EAN 5060014059840: [REDACTED]</li> <li>PKU Sphere 20 o smaku waniliowym, proszek w porcjowanych saszetkach, 35 g (w tym 20 g białka), 30 saszetek, EAN 5060014059857: [REDACTED]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
<b>Poziom odpłatności</b>	ryczałt
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[REDACTED]

--	--

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	dieta eliminacyjna w fenylketonurii przeznaczona dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży (zgodnie ze zleceniem MZ: fenylketonuria)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	nie dotyczy

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie refundacyjne przedmiotowych śsspż, obejmuje fenylketonurię u dzieci powyżej 4. r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży. W analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono dowody naukowe odnoszące się do PKU Sphere dla pacjentów w wieku 5-16 lat, natomiast dla pacjentów w wieku 15-49 lat dowody naukowe odnoszą się do innych śsspż zawierających glikomakropeptyd (preparaty Glytactin, głównie Glytactin Bettermilk). W badaniu dotyczącym preparatów Glytactin ciąża lub planowanie ciąży stanowiło kryterium wyłączenia.

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

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

Wnioskowane utworzenie nowej grupy limitowej jest zasadne. Wnioskodawca powołał się na spełnienie zapisów art. 15 ust. 3 pkt 3, które dają możliwość utworzenia odrębnej grupy limitowej dla śsspż, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. „Poinformował, że PKU Sphere jest jedynym i pierwszym preparatem na terenie Polski, gdzie zastosowano jako źródło białka glikomakropeptydy (GMP).” Dodatkowo w analizach wnioskodawcy powołano się na uchwałę Rady Konsultacyjnej AOTMiT z dnia 30 stycznia 2012 r. dotyczącą zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego śsspż dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenylketonurii. Ponadto, jako uzasadnienie utworzenia nowej grupy limitowej wnioskodawca wskazał, iż każdy ze środków spożywczych stosowanych w fenylketonurii jest finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej. Założono, iż podstawę limitu w nowej grupie limitowej stanowić będzie PKU Sphere 20 o smaku waniliowym.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

Prof. Jolanta Sykut-Cegielska, KK w dziedzinie pediatrii metabolicznej, ankietowana przez Agencję, jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wskazała: „zawartość fenylalaniny w preparacie, co należy uwzględnić w dobowej podaży fenylalaniny”.

W opinii dr hab. Jolanty Wierzby „preparat jest stosunkowo łatwy do przyrządzania, może być łączony z innymi dostępnymi na rynku preparatami”.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, nie wskazali natomiast żadnych potencjalnych nadużyć / niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją ocenianej technologii.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Zwiększenie stężenia fenyloalaniny (ang. *phenylalanine*, Phe) we krwi powyżej 120  $\mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl) jest określane jako hiperfenyloalaninemia, najczęstszą jej postacią jest fenyloketonuria klasyczna (około 97% przypadków hiperfenyloalaninemii).

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

Źródło: AWA OT.4350.14.2016, ESPKU 2017

### Klasyfikacja

Hiperfenyloalaninemia dzieli się na:

- fenyloketonurię klasyczną o ostrym przebiegu (aktywność PAH < 1% wartości prawidłowej, stężenie Phe we krwi przed leczeniem > 1 200  $\mu\text{mol/l}$ );
- fenyloketonurię o łagodnym przebiegu (aktywność PAH 1-3% wartości prawidłowej, stężenie Phe we krwi przed leczeniem 600-1 200  $\mu\text{mol/l}$ );
- łagodne hiperfenyloalaninemia (aktywność PAH 3-6% wartości prawidłowej, stężenie Phe we krwi przed leczeniem < 600  $\mu\text{mol/l}$ );
- nietypowe postaci fenyloketonurii (złośliwa hiperfenyloalaninemia) – około 2% przypadków fenyloketonurii, powodowane są defektami innych enzymów niż hydroksylaza fenyloalaninowa.

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

Źródło: AWA OT.4350.14.2016

### Epidemiologia

Fenyloketonuria należy do chorób rzadkich. Częstość występowania PKU różni się w poszczególnych krajach. W Europie występuje u około 1:10 000 noworodków, z większą częstotliwością w Północnej Irlandii (1:4 500) i Turcji, a mniejszą w Finlandii.

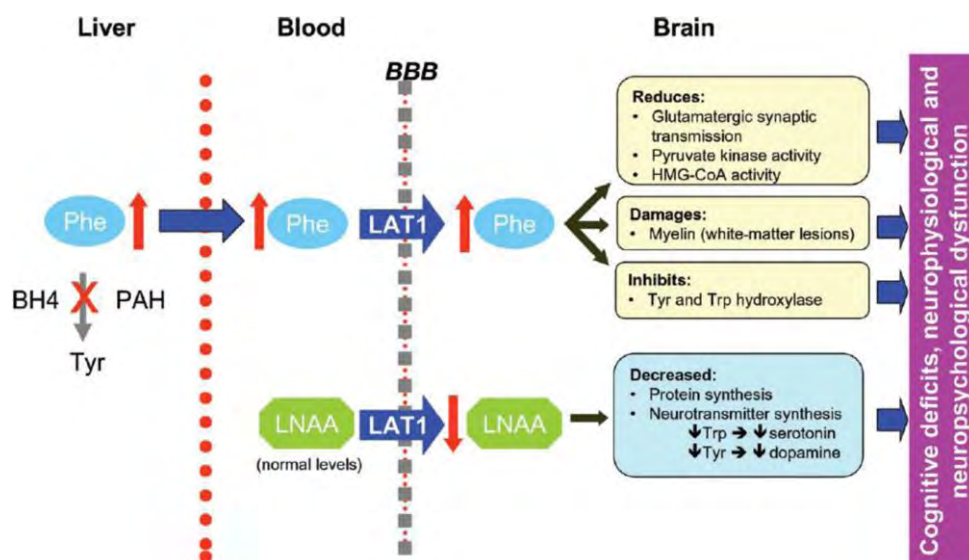
W Polsce PKU występuje ze średnią częstością ok. 1:7 500 żywych urodzeń, co oznacza, że rocznie rodzi się około 60 dzieci chorych na PKU, a co 46 osoba dorosła jest nosicielem zmutowanego genu. W południowo-wschodniej części kraju częstość ta jest nieco wyższa i wynosi ok. 1:6 500, podczas gdy w Wielkopolsce kształtuje się na poziomie 1:10 000.

Źródło: AWA OT.4350.14.2016, NSPKU 2014, ESPKU 2017

### Obraz kliniczny

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

Źródło: AWA OT.4350.14.2016



**Rysunek 1. Patofizjologia PKU: potencjalne mechanizmy upośledzenia neurokognitywnego przez wysokie stężenia fenyloalaniny [ESPKU 2017]**

Nieleczona PKU może prowadzić do nieodwracalnej niepełnosprawności intelektualnej, małowłowa, deficytu motorycznego, wysypek skórnych, napadów drgawkowych, problemów rozwojowych, nieprawidłowego zachowania oraz objawów psychiatrycznych. Dokładna patogeneza dysfunkcji mózgu w przebiegu PKU nie jest nadal jasna.

Źródło: ESPKU 2017

### Leczenie

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

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

Możliwe przyszłe terapie mogą obejmować stosowanie substytutów enzymów oraz terapie genowe.

Źródło: AWA OT.4350.14.2016, ESPKU 2017

W PKU na indywidualną tolerancję stężenia Phe we krwi ma wiele czynników: ciężkość choroby, stosunek netto katabolizmu do syntezy białek, spożycie energii, stosowanie preparatów bezfenyloalaninowych oraz docelowe stężenie Phe we krwi.

Źródło: ESPKU 2017

### Rokowanie

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

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

Źródło: AWA OT.4350.14.2016



### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane przez ekspertów klinicznych liczebności populacji pacjentów z fenylketonurią, z podziałem na populację ogólną i populację pacjentów > 4 r.ż.

**Tabela 5. Oszacowania liczebności populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję**

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultant Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Pacjenci chorzy na fenylketonurię	„ok. 1 000”	„ok. 40-50”	„ok. 30%”
	Pacjenci chorzy na fenylketonurię w wieku > 4 r.ż.	„ok. 800”	-	„ok. 50%”
Dr hab. Jolanta Wierzbica – Z-ca ordynatora Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Gdańsk	Pacjenci chorzy na fenylketonurię	„ki ka tysięcy”	„1:8 000”	„około 10% powyżej 6 roku życia”
	Pacjenci chorzy na fenylketonurię w wieku > 4 r.ż.	„około 75%”	-	-

W tabelach poniżej przedstawiono dane przekazane dnia 25.10.2018 r. przez NFZ, dotyczące liczby pacjentów, u których wykazano rozpoznanie ICD-10: E70.0 (klasyczna fenylketonuria) oraz liczby pacjentów, którym zrefundowano środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii. Należy jednak zauważyć, iż nie podano łącznej liczby ww. grup pacjentów, a nie wiadomo, czy pacjenci uwzględnieni w danym roku w grupie wiekowej 4-18 lat, po osiągnięciu pełnoletności są również uwzględnieni w grupie wiekowej ≥ 18 r.ż. w tym samym roku.

**Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E70.0 (klasyczna fenylketonuria), na podstawie danych NFZ**

Pacjenci	2015	2016	2017	2018 (I-III kwartał)
Liczba pacjentów w wieku od ≥ 4 r.ż. do < 18 r.ż.	703	702	707	679
Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 r.ż.	746	773	743	648

**Tabela 7. Liczba pacjentów, którym zrefundowano śspż stosowane w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii, na podstawie danych NFZ**

Pacjenci	2015	2016	2017	2018 (I-III kwartał)
Liczba pacjentów w wieku od ≥ 4 r.ż. do < 18 r.ż.	761	785	819	819
Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 r.ż.	916	921	929	880

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia fenylketonurii przeszukano następujące źródła:

- Trip DataBase <https://www.tripdatabase.com/>;
- Guidelines International Network (GIN) <https://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>;
- Instytut Matki i Dziecka (IMiD) <http://www.imid.med.pl/pl/>;
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;

- National Society for Phenylketonuria (NSPKU) – Brytyjskie Towarzystwo na Rzecz Fenylketonurii <http://www.nspku.org/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/>;
- Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) – Francuskie Stowarzyszenie Badań Przesiewowych i Zapobiegania Niepełnosprawności u Noworodków <http://www.afdphe.org/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) <https://kce.fgov.be/en>;
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) – Amerykańskie Kolegium ds. Genetyki i Genomiki <https://www.acmg.net/>;
- National Institutes of Health (NIH) – Narodowe Instytuty Zdrowia <https://www.nih.gov/>;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>;
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) <https://nhmrc.gov.au/>;
- New Zealand Guidelines Group <https://www.health.govt.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 24-25.10.2018 r. Odnaleziono 7 wytycznych: polskie (Sendecką z 2001 roku, europejskie *European Society for Phenylketonuria* (ESPKU) z 2017 roku, brytyjskie *National Society for Phenylketonuria* (NSPKU) z 2014 roku, francuskie *Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant* (AFDPHE) z 2005 roku oraz amerykańskie: *American College for Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) z 2015 roku, *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) z 2014 roku i *National Institutes of Health* (NIH) z 2001 roku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Sendecką 2001 (Polska)	<p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące standardów rozpoznawania i leczenia fenylketonurii</b></p> <p>Dopuszczalne stężenie Phe we krwi wynoszą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u dzieci do 12 r.ż.: 2-6 mg%,</li> <li>• u dzieci powyżej 12 r.ż.: 2-12 mg% (optymalnie &lt; 10 mg%),</li> <li>• u dorosłych: 2-15 mg%,</li> <li>• u kobiet w ciąży: 2-6 mg%.</li> </ul> <p>Zgodnie z wytycznymi podstawą postępowania terapeutycznego w PKU jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wczesne rozpoczęcie leczenia – optymalnie w wieku 7-10 dni;</li> <li>• kontynuacja leczenia: niemowlę – dziecko – młodzież – dorosły (szczególnie kobiety).</li> </ul> <p>Wskazaniem do leczenia dietetycznego jest poziom Phe we krwi &gt; 10 mg%. Zaleca się utrzymanie leczenia dietetycznego przez całe życie, szczególnie u kobiet w okresie rozrodczym (ze względu na uszkadzające działanie wysokich stężeń Phe na rozwijający się płód). W wytycznych zwraca się uwagę, iż u osób dorosłych nieprzestrzegających reżimu dietetycznego, występują zaburzenia neurologiczne, cofające się po ponownym wprowadzeniu diety. Kontrola leczenia opiera się na systematycznym oznaczaniu stężenia Phe z krwi pobranej na biału w ramach kontroli „ciągłej” prowadzonej w domu oraz w ramach kontroli „okresowej” prowadzonej w poradni specjalistycznej. Wykładnikiem efektywnego leczenia jest prawidłowy rozwój umysłowy i fizyczny dziecka.</p> <p>Schemat diety musi uwzględniać podstawowe zapotrzebowanie na fenylalaninę (Phe jest aminokwasem egzogennym). <b>Podstawę diety stanowią białkozastępcze nowoczesne preparaty nisko- lub bezfenyloalaninowe produkowane na bazie hydrolizatów białkowych lub syntetyczne mieszaniny aminokwasów pozbawione Phe</b>, wzbogacone w witaminy, składniki mineralne i pierwiastki śladowe. W każdym przypadku należy uwzględnić indywidualną tolerancję Phe.</p> <p>W wytycznych wymienione są preparaty lecznicze:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dla dzieci starszych, młodzieży i dorosłych: PAM-universal, Milupa PKU-2, Phenyl-free;</li> <li>• dla kobiet ciężarnych: PAM-maternal, Milupa PKU-3, Phenyl-free 2HP.</li> </ul> <p>Wytyczne wskazują orientacyjną podaż fenylalaniny w diecie w zależności od wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci w wieku 4-6 lat: 15-20 mg Phe/kg m.c.;</li> <li>• dzieci w wieku 7-12 lat: 10-15 mg Phe/kg m.c.;</li> <li>• młodzież / dorośli: 5-15 mg Phe/kg m.c.;</li> <li>• kobiety w ciąży: w pierwszym okresie ciąży: 400-800 mg Phe/d, w III trymestrze ciąży: &gt; 1 000-1 500 mg Phe/d.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>oraz białka i energii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-6 lat: 30-35 g/d, 1 400-1 600 kcal;</li> <li>• 7-9 lat: 35-40 g/d, 2 000-2 200 kcal;</li> <li>• 10-12 lat: 45-50 g/d, 2 200-2 500 kcal;</li> <li>• młodzież / dorośli: 45-55 g/d, 2 200-2 500 kcal.</li> </ul> <p>Nietypowe postaci fenyloketonurii wymagają wprowadzenia preparatów farmakologicznych: prekursorów neurotransmiterów (DOPA, 5-hydrokсыtryptofan), BH4.</p> <p>Łagodne postaci hiperfenyloalaninemii nie wymagają stosowania żadnego leczenia.</p> <p><i>Metodyka: doświadczenie Pracowni Badań Przesiewowych Zakładu Zdrowia Publicznego i Medycyny Szkolnej oraz Kliniki Pediatrii IMiD; przegląd piśmiennictwa</i></p>
<p><b>ESPKU 2017</b> <b>(Europa)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne kliniczne dotyczące diagnostyki i postępowania w fenyloketonurii</u></b></p> <p><b>Podstawą postępowania w fenyloketonurii jest leczenie dietetyczne, obejmujące: restrykcje dotyczące podaży białka, stosowanie suplementów bezfenyloalaninowych oraz żywności niskofenyloalaninowej.</b> Pacjentom należy podawać maksymalną tolerowaną ilość naturalnego białka.</p> <p><u>Poziom fenylalaniny (Phe) we krwi:</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, wszyscy pacjenci, u których poziom fenylalaniny we krwi &gt; 360 μmol/l powinni być leczeni. Pacjenci w wieku poniżej 12 r.ż. z nieleczoną PKU, u których poziom Phe wynosi 360-600 μmol/l powinni być leczeni. [stopień zaleceń: D] Leczenie powinno być rozpoczynane tak szybko, jak to możliwe, najlepiej przed ukończeniem 10 dnia życia. [stopień zaleceń: dobra praktyka]</p> <p>W przypadku, gdy u nieleczonych pacjentów z PKU poziom Phe we krwi wynosi &lt; 360 μmol/l, nie muszą być oni leczeni. [stopień zaleceń: D]</p> <p>Rekomendowane jest stosowanie leczenia PKU przez całe życie pacjenta. Wskazano też, iż pacjenci ≥ 12 r.ż., u których poziom Phe &lt; 600 μmol/l i którzy wcześniej nie wymagali leczenia, nie wymagają leczenia. [stopień zaleceń: C]</p> <p>U leczonych pacjentów do osiągnięcia przez nich 12 r.ż. poziom Phe we krwi powinien wynosić 120-360 μmol/l [stopień zaleceń: B], natomiast u leczonych pacjentów w wieku ≥ 12 r.ż. zalecany poziom Phe we krwi powinien wynosić 120-600 μmol/l. [stopień zaleceń: D]</p> <p>Wszyscy pacjenci, którym zalecono stosowanie diety ubogofenyloalaninowej lub którzy sami podjęli decyzję o ograniczeniu spożycia białek corocznie powinni być poddawani ocenie odżywienia, obejmującej badanie kliniczne, w tym ocenę wyników antropometrycznych (masa ciała, wzrost, BMI) oraz ocenę stężenia w surowicy aminokwasów, homocysteiny i/lub kwasu metylomalonowego, hemoglobiny, MCV i ferrytyny. Należy również rozważyć, jeżeli jest to klinicznie wskazane, pomiar innych mikroelementów (witamin, składników mineralnych, w tym wapnia, cynku i selenu) lub hormonów (hormony przytarczyc). [stopień zaleceń: C]</p> <p>Kobiety z nieleczonym poziomem Phe we krwi &lt; 360 μmol/l nie wymagają leczenia obniżającego poziom Phe przed lub w trakcie ciąży. [stopień zaleceń: B] Docelowy poziom Phe we krwi u kobiet z PKU podczas ciąży powinien wynosić 120-360 μmol/l. [stopień zaleceń: B] Docelowy poziom Phe we krwi u kobiet planujących ciążę powinien zostać osiągnięty w okresie przedkoncepcyjnym, natomiast u kobiet już będących w ciąży: najszybciej, jak to możliwe. [stopień zaleceń: B] U kobiet w ciąży należy unikać niskich poziomów Phe &lt; 120 μmol/l. [stopień zaleceń: C]</p> <p>W celu zachowania rekomendowanego poziomu Phe we krwi, pacjenci z niedoborami PAH powinni być klasyfikowani jako: a) niewymagający leczenia albo b) wymagający stosowania diety, BH4 lub obydwu. [stopień zaleceń: D]</p> <p><u>Częstość pomiarów Phe we krwi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-1 r.ż.: raz w tygodniu,</li> <li>• 1-12 r.ż.: co 2 tygodnie,</li> <li>• &gt; 12 r.ż.: raz w miesiącu,</li> <li>• kobiety w okresie przedkoncepcyjnym: raz w tygodniu,</li> <li>• kobiety w ciąży: 2 razy w tygodniu.</li> </ul> <p>[stopień zaleceń: dobra praktyka]</p> <p><u>Podaż białka i Phe</u></p> <p>Całkowita podaż białka powinna odpowiadać zapotrzebowaniu zależnemu od wieku pacjenta z 40% dodatkiem pochodzącym z suplementacji L-aminokwasów. [stopień zaleceń: C/D] U kobiet w ciąży, chorych na PKU, zalecana podaż białka (pochodzenia naturalnego i z preparatów bezfenyloalaninowych) powinna wynosić &gt; 70 g/d. [stopień zaleceń: C/D]</p> <p>Bezfenyloalaninowe substytuty białka, w formie L-aminokwasów, powinny być zalecane do stosowania u pacjentów z PKU leczonych dietą niskofenyloalaninową. Bezfenyloalaninowe preparaty zawierające L-aminokwasy powinny być podawane 3 razy dziennie. W celu ułatwienia przestrzegania zaleceń, wszyscy pacjenci z PKU powinni mieć wybór preparatu, odpowiedniego do wieku. [stopień zaleceń: B/C]</p> <p><b>Alternatywą dla preparatów bezfenyloalaninowych, mogą być preparaty, w których źródłem białka jest GMP zawierające niewielkie ilości Phe. Stosowanie dostępnych na rynku preparatów GMP wymaga jednoczesnej suplementacji tyrozyny, tryptofanu, histydyny oraz leucyny. Istnieją ograniczone dane</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>dotyczące stosowania GMP u ludzi. GMP nie należy traktować jako alternatywnego ekwiwalentu białka dla dzieci z PKU oraz kobiet w ciąży, dopóki nie będzie dostępnych więcej danych.</b></p> <p>U niemowląt z PKU, można stosować karmienie piersią w połączeniu z podawaniem bezfenyloalaninowych preparatów dla niemowląt. [stopień zaleceń: C]</p> <p>U osób z deficytem PAH, odpowiadających na leczenie BH4, stosowanie BH4 może poprawić tolerancję Phe i/lub kontrolę metaboliczną. [stopień zaleceń: B]</p> <p><i>Stopień zaleceń: A: przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione jako 1++ i bezpośrednio dotyczące docelowej populacji lub materiał dowodowy składający się głównie z badań ocenionych jako 1+, bezpośrednio dotyczący populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników; B: materiał dowodowy składający się z badań ocenionych jako 2++, bezpośrednio dotyczące populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jako 1++ lub 1+; C: materiał dowodowy składający się z badań ocenionych jako 2+, bezpośrednio dotyczące populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2++; D: dowody poziomu 3 lub 4 lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2+.</i></p> <p><i>Dobra praktyka: rekomendowane najlepsze praktyki oparte na doświadczeniach klinicznych ekspertów opracowujących wytyczne</i></p> <p><i>Poziom dowodów: 1++: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badań bez randomizacji z bardzo niskim ryzykiem błędów; 1+: dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z niskim ryzykiem błędów; 1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z wysokim ryzykiem błędów; 2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem zakłóceń lub błędów oraz wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy; 2+: dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem zakłóceń lub błędów oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy; 2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem zakłóceń lub błędów oraz znacznym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy; 3: badania nieanalityczne, tj. opisy przypadków, serie przypadków; 4: opinie ekspertów.</i></p>
<p><b>NSPKU 2014 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w fenylketonurii</u></b></p> <p>Dopuszczalne / zalecane stężenie Phe we krwi u leczonych pacjentów z PKU wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u dzieci w wieku 0-5 lat: 120-360 µmol/l,</li> <li>• u dzieci w wieku 5-10 lat: 120-480 µmol/l,</li> <li>• u dzieci w wieku &gt; 10 lat: 120-480 µmol/l,</li> <li>• u dorosłych: 120-700 µmol/l,</li> <li>• u kobiet przed i w trakcie ciąży: 100-300 µmol/l.</li> </ul> <p>Wczesne rozpoznanie PKU umożliwi wczesne wdrożenie leczenia dietetycznego i prewencję uszkodzenia mózgu. Leczenie dietetyczne należy rozpocząć niezwłocznie po potwierdzeniu diagnozy, standardowo do ukończenia 17 dnia życia, a najlepiej do 14 dnia życia. Zaleca się monitorowanie stężenia poziomu Phe we krwi z następującą częstotliwością:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• noworodki i dzieci w wieku przedszkolnym: 1/tydz.,</li> <li>• dzieci w wieku szkolnym: 1/tydz. lub 2/mies.,</li> <li>• młodzież i dorośli: 2/mies. lub 1/mies.,</li> <li>• kobiety w ciąży: 2-3/tydz.</li> </ul> <p><b>Obecnie dla większości pacjentów z PKU zaleca się stosowanie diety niskofenyloalaninowej przez całe życie</b>, ponieważ uznaje się, że niektórzy pacjenci, którzy przegrali leczenie dietetyczne PKU po okresie dzieciństwa mają subtelne, ale znaczące problemy neurologiczne, które wpływają na ograniczenie ich funkcjonowania i wydajności. Dorośli z PKU nieprzestrzegający diety niskofenyloalaninowej powinni być monitorowani np. raz do roku.</p> <p>Istotne znaczenie ma poradnictwo dla kobiet przed zajściem w ciążę na ryzyko dla płodu związane z wysokim stężeniem Phe w osoczu matki.</p> <p><i>Metodyka: opinie ekspertów Medycznego Panelu Doradczego NSPKU (ang. Medical Advisory Panel of the National Society for PKU)</i></p>
<p><b>A FDPHE 2005 (Francja)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w fenylketonurii i hiperfenyloalaninemii</u></b></p> <p>Dopuszczalne stężenie Phe we krwi powinny wynosić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u dzieci do 10 r.ż. 2-5 mg/dl,</li> <li>• od 10 r.ż. do końca okresu dojrzewania: &lt; 15 mg/dl,</li> <li>• dorośli: &lt; 25 mg/dl.</li> </ul> <p>Dieta niskofenyloalaninowa powinna zostać wprowadzona najszybciej, jak to możliwe u noworodków, u których stężenie Phe we krwi przekracza 10 mg/dl. Dzieci karmione piersią powinny mieć oznaczony poziom fenylalaniny co tydzień przez cały ten okres, a do ich diety powinny zostać włączone mleka modyfikowane (tj. Evolia 1, SMA classic 1, Bledilait 1, Enfalac lub Modilac 1).</p> <p>Wszyscy pacjenci z PKU powinni być monitorowani przez całe życie – u dzieci do 5 r.ż. co 2 tyg., u dzieci w wieku</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>5-10 lat co miesiąc, co kwartał do czasu osiągnięcia pełnego wzrostu, a następnie raz w roku. Zalecane jest monitorowanie stanu odżywienia.</p> <p>Konieczne jest utrzymanie ścisłej diety w pierwszej dekadzie życia dziecka.</p> <p><i>Metodyka: konsensus ekspertów, przegląd piśmiennictwa</i></p>
<p><b>ACOG 2015 (USA)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia kobiet z fenylketonurią</u></b></p> <p><b>Podstawą leczenia fenylketonurii jest stosowanie diety ubogiej w fenylalaninę</b>, która pozwala na obniżenie stężenia Phe we krwi. W wytycznych wskazano, iż stosowanie restrykcji dietetycznych wpływa na poprawę jakości życia pacjentów z PKU i takie postępowanie powinno być promowane.</p> <p>Rekomendowane jest prowadzenie konsultacji genetycznych dla wszystkich kobiet z PKU będących w wieku reprodukcyjnym. Jeżeli jest taka możliwość, wszystkie ciężarne kobiety z fenylketonurią lub hiperfenylalaninemią należy monitorować w specjalistycznych ośrodkach zajmujących się PKU. Również wszystkie zdrowe dzieci kobiet z PKU, w momencie osiągnięcia przez nie świadomości konsekwencji możliwości obciążenia genetycznego PKU, powinny otrzymać konsultację genetyczną. Istotne jest również objęcie kobiety z PKU opieką medyczną i dietetyczną w okresie poporodowym.</p> <p>W wytycznych wskazano rekomendowane poziomy Phe we krwi u kobiet z PKU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w okresie 3 miesięcy przed poczęciem: &lt; 6 mg Phe/dl (w celu uzyskania normalizacji stężenia Phe we krwi),</li> <li>• w okresie ciąży utrzymywanie stężenia Phe we krwi na poziomie: 2-6 mg Phe/dl.</li> </ul> <p>Wskazano, iż karmienie piersią przez kobiety z fenylketonurią jest bezpieczne dla dziecka, o ile niemowlę nie ma PKU. W przypadku dziecka z PKU przed rozpoczęciem karmienia go piersią konieczna jest konsultacja lekarska.</p> <p>Wskazano także na możliwość zastosowania BH4 u kobiet reagujących na tetrahydrobiopterinę.</p> <p><i>Metodyka: opinia ekspertów</i></p>
<p><b>ACMG 2014 (USA)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne kliniczne dotyczące diagnostyki i postępowania w niedoborze hydroksylazy fenylalaninowej</u></b></p> <p>Dopuszczalne stężenie Phe we krwi u wszystkich chorych na PKU przez całe życie powinno wynosić 120-360 µmol/l. Zaleca się by u kobiet z PKU przed i w trakcie ciąży stężenie Phe we krwi wynosiło &lt; 360 µmol/l.</p> <p>Niemowlęta, u których stężenie Phe we krwi wynosi &gt; 360 µmol/l wymagają leczenia dietetycznego. Zgodnie z wytycznymi leczenie powinno być wdrożone tak szybko, jak jest to możliwe, optymalnie w pierwszym tygodniu życia i w przeciągu pierwszych 2 tygodni życia powinno zapewnić normalizację poziomu Phe we krwi. U nowozdiagnozowanych noworodków monitorowanie stężenia Phe we krwi należy przeprowadzać często, aż do ustabilizowania, następnie do ukończenia 1 r.ż., co tydzień (częściej w okresie intensywnego wzrostu, rozszerzania diety), a u dzieci w wieku 1-12 lat 1-2 razy w miesiącu. U młodzieży i osób dorosłych, którzy są w stabilnym stanie, z dobrze kontrolowaną PKU, wystarczającą częstotliwość monitorowania stężenia Phe to raz na miesiąc. Dziewczęta i kobiety, u których nie rozpoczęto leczenia, ale u których poziom Phe we krwi utrzymuje się na poziomie 360-600 µmol/l, powinny być stale monitorowane i edukowane ze względu na konieczność zastosowania u nich leczenia przed i w trakcie ciąży.</p> <p>W wytycznych podkreślono konieczność dokładnego monitorowania poziomu tyrozyny i stanu odżywienia pacjentów z PKU.</p> <p><b>Żywność bez- lub ubogofenylalaninowa jest pod względem medycznym niezbędna dla pacjentów z PKU</b> i powinna być zaliczana do produktów leczniczych. Leczenie dietetyczne powinno być indywidualnie dobrane, tak aby spełniać ustalone wymagania żywieniowe oraz indywidualne preferencje – smak, konsystencja. W wytycznych wskazano, iż <b>glikomakropeptyd</b>, naturalny uboczny produkt powstający podczas produkcji sera, <b>charakteryzuje się bardzo niską zawartością Phe, w związku z czym stanowi źródło białka w ostatnio opracowanych środkach spożywczych medycznego przeznaczenia</b>. Dostępność różnorodnych śspsm umożliwi pacjentom z PKU lepsze przestrzeganie diety niskofenylalaninowej.</p> <p>Nie wszystkie leki i preparaty przeznaczone dla osób z PKU mogą być stosowane podczas ciąży, szczególnie te zawierające duże aminokwasy obojętne (ang. large neutral amino acids, LNAA). Dopuszcza się karmienie piersią w połączeniu z podawaniem mieszanek do karmienia niemowląt. Niemowlęta niedotknięte niedoborem PAH są w stanie metabolizować nieco wyższą zawartość Phe w mleku matki z PKU.</p> <p>Wytyczne wskazują rekomendowaną podaż Phe i białka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• od 0 do &lt; 3 mies. życia: 130-430 mg Phe/d, 3-3,5 g/kg m.c. białka;</li> <li>• od 3 do &lt; 6 mies. życia: 135-400 mg Phe/d, 3-3,5 g/kg m.c. białka;</li> <li>• od 6 do &lt; 9 mies. życia: 145-370 mg Phe/d, 2,5-3 g/kg m.c. białka;</li> <li>• od 9 do &lt; 12 mies. życia: 135-330 mg Phe/d, 2,5-3 g/kg m.c. białka;</li> <li>• od 1 do &lt; 4 r.ż.: 200-320 mg Phe/d, ≥ 30 g białka;</li> <li>• ≥ 4 r.ż.: 200-1 100 mg Phe/d, 120-140% RDA dla danego wieku;</li> <li>• kobiety w ciąży / w trakcie laktacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>- I trymestr: 265-770 mg Phe/d, ≥ 70 g białka;</li> <li>- II trymestr: 400-1 650 mg Phe/d, ≥ 70 g białka;</li> <li>- III trymestr: 700-2 275 mg Phe/d, ≥ 70 g białka;</li> <li>- laktacja: 700-2 275 mg Phe/d, ≥ 70 g białka.</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W wytycznych wskazane są leki, które można stosować u chorych na PKU w celu obniżenia poziomu Phe we krwi: sapropteryna, LNAA.</p> <p><i>Metodyka: przegląd systematyczny, konsensus ekspertów</i></p>
<p>NIH 2001, NIH 2000 (USA)</p>	<p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w fenyloketonurii</b></p> <p>Nie istnieje konsensus odnośnie optymalnego stężenia Phe we krwi. Najczęściej dopuszczane jest stężeniem Phe we krwi wynoszące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u dzieci do 12 r.ż. 2-6 mg/dL (120-365 µmol/L),</li> <li>• u pacjentów &gt; 12 r.ż.: 2-15 mg/dL (120-910 µmol/L),</li> <li>• u kobiet starających się o zajście w ciążę: &lt; 6 mg/dL (&lt; 365 µmol/L),</li> <li>• u kobiet ciężarnych: 2-6 mg/dL (120-365 µmol/L).</li> </ul> <p><b>Aktualnym sposobem postępowania w przypadku fenyloketonurii jest rygorystyczna kontrola poziomu Phe we krwi oraz stosowanie diety ubogofenyloalaninowej. Niezbędne jest stosowanie specjalnej żywności medycznej o niskiej zawartości białka.</b> Niemowlęta mogą być karmione piersią oraz białkozastępczymi preparatami bezfenyloalaninowymi. Dietę eliminacyjną należy wprowadzić tak wcześnie, jak jest to możliwe (w 7-10 dobie życia) i nie powinno się jej przerywać przed ukończeniem 8 r.ż. Zalecane jest stosowanie diety eliminacyjnej przez okres całego życia. Monitorowanie stanu pacjentów powinno się przeprowadzać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ciąży pierwszego roku życia: raz w tygodniu,</li> <li>• u dzieci od 1 do 12 r.ż. 2 razy w miesiącu,</li> <li>• u osób &gt; 12 r.ż.: raz w miesiącu,</li> <li>• u kobiet w ciąży: 2 razy w tygodniu.</li> </ul> <p>Testy skriningowe, diagnostyka i wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia umożliwiają prawidłowy rozwój pacjenta.</p> <p><i>Metodyka: konsensus ekspertów, przegląd piśmiennictwa</i></p>

Wszystkie wytyczne wskazują, iż podstawą postępowania w fenyloketonurii jest dieta ubogofenyloalaninowa, wprowadzona tak szybko, jak jest to możliwe. W 5 wytycznych (ESPKU 2017, ACMG 2014, AFDPHE 2005, NIH 2001, Sendekca 2001) zalecane jest stosowanie preparatów białkozastępczych bez- lub niskofenyloalaninowych. Dodatkowo w wytycznych ACMG 2014 żywność bez- lub ubogofenyloalaninowa pod względem medycznym uznana jest za niezbędną dla pacjentów z PKU.

Wytyczne zalecają utrzymanie diety przez okres całego życia (NSPKU 2014, NIH 2001, Sendekca 2001), natomiast dieta eliminacyjna nie powinna być przerywana przed ukończeniem 8 r.ż. (NIH 2001) lub 10 r.ż. (AFDPHE 2005).

W 2 wytycznych odniesiono się wprost do stosowania preparatów GMP. Według najnowszych wytycznych (ESPKU 2017) alternatywą dla preparatów bezfenyloalaninowych, mogą być preparaty, w których źródłem białka jest GMP zawierające niewielkie ilości Phe. Autorzy wytycznych wskazali, iż istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania GMP u ludzi, ponadto, GMP nie należy traktować jako alternatywnego ekwiwalentu białka dla dzieci z PKU oraz kobiet w ciąży, dopóki nie będzie dostępnych więcej danych. W wytycznych ACMG 2014 wskazano natomiast, że GMP charakteryzuje się bardzo niską zawartością Phe, w związku z czym stanowi źródło białka w środkach spożywczych medycznego przeznaczenia. Natomiast w polskich wytycznych wskazano, iż podstawą diety u pacjentów z PKU są m.in. preparaty niskofenyloalaninowe produkowane na bazie hydrolizatów białkowych (w tym GMP).

Wszystkie wytyczne wskazują na konieczność regularnego monitorowania stężenia fenyloalaniny (Phe) we krwi. We wszystkich wytycznych wskazane są dopuszczalne wartości stężenia Phe we krwi u pacjentów z fenyloketonurią, w zależności od wieku. W większości wytycznych zalecana wartość mieści się w przedziale 120-360 µmol/l. Dodatkowo, w wytycznych ESPKU 2017, ACMG 2014 oraz Sendekca 2001 wskazane są zalecane ilości podaży Phe i białka z diety w zależności od wieku.

W 2 wytycznych (AFDPHE 2005 i Sendekca 2001) wymieniono nazwy dostępnych (na czas wydania wytycznych) preparatów białkozastępczych, w żadnej nie były to śsspz PKU Sphere.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 3 odpowiedzi. Z uwagi na zadeklarowany konflikt interesów w jednej z opinii, nie została ona zawarta w niniejszej AWA. Pozostałe opinie przedstawiono w tabeli poniżej. Poniższe opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie

z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
<b>Prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultant Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej</b>	Mieszanki aminokwasów bez fenyloalaniny (stanowią standard postępowania z wyboru) oraz lek Kuvan (nierefundowany w fenyloketonurii)	-	„postępowanie z wyboru”
<b>Dr hab. Jolanta Wierzbica – z-ca ordynatora Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Gdańsk</b>	„Wyłącznie niskofenyloalaninowe* mieszanki syntetycznych aminokwasów zawierające 80% dziennego zapotrzebowania białkowego”	-	-

\* Komentarz analityka Agencji: aktualnie w Polsce ze środków publicznych finansowane są wyłącznie bezfenyloalaninowe śsspż stosowane w diecie eliminacyjnej w fenyloketonurii, natomiast preparaty niskofenyloalaninowe nie są obecnie refundowane.

W przekazanej Agencji opinii, dr hab. Jolanta Wierzbica wskazuje, iż „terapia niskofenyloalaninowa jest możliwa dzięki temu, że fenyloalanina jest aminokwasem egzogennym, a więc w całości dostarczany wraz ze spożywaniem produktów zawierających białko. Białko konieczne jest do prawidłowego rozwoju, dlatego około 80% zapotrzebowania chory otrzymuje w postaci preparatu leczniczego (zwykle mieszanka syntetycznych aminokwasów), który jest substytutem białka, na rynku znajduje się szereg preparatów różniących się smakiem i konsystencją, które są w różny sposób tolerowane przez pacjentów. Preparat powinien być podawany przynajmniej w trzech porcjach w trakcie posiłku. Obecnie opracowane są coraz lepiej przyswajalne i bardziej akceptowalne przez pacjenta produkty, zwykle w formie jednorazowych preparatów płynnych lub proszku do rozpuszczania, co znacząco ułatwia funkcjonowanie codzienne.”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105), obecnie w populacji zgodnej z ocenianą (u pacjentów z fenyloketonurią,  $\geq 4$  r.ż.), finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące diety eliminacyjne: Easiphen, Lophlex, Milupa PKU 2 mix, Milupa PKU 2 prima, Milupa PKU 2 secunda, Milupa PKU 2 shake, Milupa PKU 3, Milupa PKU 3 advanta, Milupa PKU 3 tempora, Phenyl-Free 1, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2HP, PKU Anamix junior, PKU Cooler 10, PKU Cooler 15, PKU Cooler 20, PKU Express 15, PKU Express 20, PKU Gel, PKU Lophlex LQ, XP Maxamum.

Poza wymienionymi powyżej preparatami, w Polsce we wskazaniu fenyloketonuria refundowane są także: Milupa PKU 1, Milupa PKU 1 Mix oraz XP Analog LCP, jednakże są finansowane ze środków publicznych w innej niż wnioskowana populacji (dzieci  $< 4$  r.ż.), w związku z czym nie zostały przedstawione w niniejszej AWA.

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

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka śsspż	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>grupa limitowa: 216.2 Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – przeznaczona dla niemowląt i małych dzieci</b>							
Phenyl-Free 1, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875102138	134,15	140,86	156,40	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.5, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, skondensowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 15 r.ż.</b>							
Milupa PKU 3 advanta, proszek	500 g	5016533644449	458,45	481,37	505,90	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.6, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii porcjowane, w postaci tabletek powlekanych – przeznaczone dla pacjentów powyżej 15 r.ż.</b>							
Milupa PKU 3, tabl. powl.	600 szt. (60 x 10 szt.)	4008976340331	501,72	526,81	552,48	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.8, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii skondensowana - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.</b>							
Milupa PKU 2 prima, proszek	500 g	5016533644425	376,37	395,19	417,57	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.9, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii nieskondensowane, porcjowane - przeznaczone dla dzieci w wieku od 1 do 10 r.ż.</b>							
PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym), proszek	1 080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648225	505,44	530,71	556,48	ryczałt	3,20
PKU Anamix junior (o smaku neutralnym), proszek	1 080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648263	505,44	530,71	556,48	ryczałt	3,20
PKU Anamix junior (o smaku owoców leśnych), proszek	1 080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648201	505,44	530,71	556,48	ryczałt	3,20
PKU Anamix junior (o smaku pomarańczowym), proszek	1 080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648249	505,44	530,71	556,48	ryczałt	3,20
PKU Anamix junior (o smaku waniliowym), proszek	1 080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648287	505,44	530,71	556,48	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.10, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii zawierająca wszystkie składniki odżywcze, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.</b>							
Milupa PKU 2 mix, proszek	400 g	4008976340287	359,96	377,96	399,91	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.11, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, skondensowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż.</b>							
Milupa PKU 2 secunda, proszek	500 g	5016533644432	393,86	413,55	436,39	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.12, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.</b>							
Milupa PKU 2 shake choco, proszek	500 g (10 sasz. x 50 g)	4008976599234	262,34	275,46	294,85	ryczałt	3,20
Milupa PKU 2 shake truskawkowy, proszek	500 g (10 sasz. x 50 g)	4008976599227	262,34	275,46	294,85	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.13, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - przeznaczona dla dzieci i dorosłych</b>							
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875100066	126,98	133,33	148,50	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.14, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii skondensowane, porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.</b>							
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	834 g (30 x 27,8 g)	5016533630992	992,11	1 041,72	1 080,26	ryczałt	3,20
Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	834 g (30 x 27,8 g)	5016533630978	992,11	1 041,72	1 080,26	ryczałt	3,20



Nazwa, postać i dawka śsspż	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	834 g (30 x 27,8 g)	5016533630985	992,11	1 041,72	1 080,26	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.15, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowana, w płynie - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż.</b>							
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny	18 x 250 ml (4500 ml)	5016533625929	501,65	526,73	552,40	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.16, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - przeznaczona dla dzieci i dorosłych, w tym dla kobiet w ciąży</b>							
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875100127	186,96	196,31	213,72	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.17, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, porcjowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż., w tym dla kobiet w ciąży</b>							
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	1 500 g (30 x 50 g)	5016533620368	922,52	968,65	1 005,37	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.18, Diety eliminacyjne w fenylketonurii przeznaczone do stosowania u kobiet w okresie prekoncepcji, podczas ciąży oraz w okresie laktacji</b>							
Milupa PKU 3 tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego	450 g (10 x 45g)	4008976340294	419,48	440,45	463,96	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.19, Diety eliminacyjne w fenylketonurii, skondensowane, porcjowane, w płynie, przeznaczone dla pacjentów powyżej 4 r.ż., dorosłych, w tym kobiet w ciąży</b>							
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml	3 750 ml (30 x 125 ml)	5016533647686	1 067,85	1 121,24	1 161,77	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62.5 ml	3 750 ml (60 x 62,5 ml)	5016533647693	1 067,85	1 121,24	1 161,77	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml	3750 ml (30 x 125 ml)	5016533647747	1 067,85	1 121,24	1 161,77	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 62.5 ml	3 750 ml (60 x 62,5 ml)	5016533647754	1 067,85	1 121,24	1 161,77	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 125 ml	3 750 ml (30 x 125 ml)	5016533647716	1 067,85	1 121,24	1 161,77	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 62.5 ml	3 750 ml (60 x 62,5 ml)	5016533647723	1 067,85	1 121,24	1 161,77	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml	3 750 ml (30 x 125 ml)	5016533647778	1 067,85	1 121,24	1 161,77	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 62.5 ml	3 750 ml (60 x 62,5 ml)	5016533647785	1 067,85	1 121,24	1 161,77	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.20, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży</b>							
PKU Cooler 10 Orange, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051370	567,00	595,35	622,73	ryczałt	3,20
PKU Cooler 10 Purple, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051387	567,00	595,35	622,73	ryczałt	3,20
PKU Cooler 10 Red, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051363	567,00	595,35	622,73	ryczałt	3,20
PKU Cooler 10 White, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051394	567,00	595,35	622,73	ryczałt	3,20
PKU Cooler 15 Orange, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051424	850,50	893,03	927,83	ryczałt	3,20
PKU Cooler 15 Purple, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051431	850,50	893,03	927,83	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka śsspż	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
PKU Cooler 15 Red, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051417	850,50	893,03	927,83	ryczałt	3,20
PKU Cooler 15 White, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051479	850,50	893,03	927,83	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 Orange, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051547	1 134,00	1 190,70	1 232,94	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 Purple, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051554	1 134,00	1 190,70	1 232,94	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 Red, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051530	1 134,00	1 190,70	1 232,94	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051684	1 134,00	1 190,70	1 232,94	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.21, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla pacjentów powyżej 3 r. ż., młodzieży, dorosłych w tym kobiet w ciąży</b>							
PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051745	874,80	918,54	950,59	ryczałt	6,61
PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051585	874,80	918,54	950,59	ryczałt	6,61
PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051752	874,80	918,54	950,59	ryczałt	6,61
PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051738	874,80	918,54	950,59	ryczałt	6,61
PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051776	1 166,40	1 224,72	1 267,84	ryczałt	3,20
PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051639	1 166,40	1 224,72	1 267,84	ryczałt	3,20
PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051783	1 166,40	1 224,72	1 267,84	ryczałt	3,20
PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051769	1 166,40	1 224,72	1 267,84	ryczałt	3,20
<b>grupa limitowa: 216.22, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 6 m-ca ż. do 10 r.ż.</b>							
PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10/24 g białka/g	30 saszetek po 24 g	5060014051455	621,00	652,05	680,85	ryczałt	3,20
PKU Gel o smaku neutralnym, proszek, 10/24 g białka/g	30 saszetek po 24 g	5060014051448	621,00	652,05	680,85	ryczałt	3,20
PKU Gel o smaku pomarańczowym, proszek, 10/24 g białka/g	30 saszetek po 24 g	5060014051462	621,00	652,05	680,85	ryczałt	3,20

Źródło: Obwieszczenie MZ

Poniższa tabela, przygotowana na podstawie danych uzyskanych od NFZ, przedstawia liczbę i kwotę łącznie zrefundowanych opakowań śsspz stosowanych w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii latach 2015-2018.

**Tabela 11. Liczba zrefundowanych opakowań i kwota refundacji śsspz stosowanych w fenylketonurii u pacjentów ≥ 4 r.ż. wg danych NFZ, otrzymanych pismem z dnia 25.10.2018 r.**

Rok	Liczba opakowań	Kwota refundacji
2015	75 813	38 890 702,86 PLN
2016	76 841	40 569 689,36 PLN
2017	75 875	40 684 548,68 PLN
2018 (I-III kwartał)	47 836	26 108 981,65 PLN

Należy jednak zauważyć, że jeden pacjent w ciągu roku może mieć jednocześnie refundowane różne śsspz.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><u>Diety syntetyczne:</u></p> <p>Easiphen;</p> <p>Lophlex;</p> <p>Milupa PKU 2 Mix;</p> <p>Milupa PKU 2 Prima;</p> <p>Milupa PKU 2 Secunda;</p> <p>Milupa PKU 2 Shake;</p> <p>Milupa PKU 3;</p> <p>Milupa PKU 3 Advanta;</p> <p>Milupa PKU 3 Tempora;</p> <p>Phenyl-Free 1;</p> <p>Phenyl-Free 2;</p> <p>Phenyl-Free 2HP;</p> <p>PKU Anamix junior;</p> <p>PKU Cooler 10;</p> <p>PKU Cooler 15;</p> <p>PKU Cooler 20;</p> <p>PKU Express 15;</p> <p>PKU Express 20;</p> <p>PKU Gel;</p> <p>PKU Lophlex LQ;</p> <p>XP Maxamum</p>	<p>„Na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji finansowych wywnioskowano, że obowiązującą praktyką kliniczną w leczeniu PKU jest przede wszystkim dieta niskofenylalaninowa (eliminacyjna), której podstawą są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenylalaninowe, stanowiące klasę diet syntetycznych.”</p> <p>„W Polsce, u chorych na PKU, w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych finansowane są obecnie wyłącznie diety eliminacyjne do stosowania w fenylketonurii. (...) Produkty te składają się z mieszanin syntetycznych aminokwasów. Można zatem przyjąć, iż w Polsce, w leczeniu dietetycznym PKU aktualnie finansowana jest klasa diet syntetycznych.</p> <p>Na podstawie powyższych informacji zdecydowano, iż potencjalnymi komparatorami dla produktu PKU Sphere w zdefiniowanej populacji docelowej są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenylalaninowe stosowane w ramach diety eliminacyjnej stanowiące klasę diet syntetycznych.”</p> <p>„Populację docelową dla środka spożywczego PKU Sphere stanowią osoby chore na fenylketonurię od 4. roku życia. Uznano zatem, że (...) jako potencjalne komparatory nie powinny zostać zakwalifikowane te, które przeznaczone są do stosowania w grupach chorych w całości nie zawierających się w populacji docelowej, tj.: Milupa PKU 1 (produkt przeznaczony dla niemowląt), Milupa PKU 1 Mix (produkt przeznaczony dla niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia), XP Analog LCP (produkt przeznaczony dla niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u dzieci w wieku do 3 lat).”</p> <p>W związku z powyższym, wnioskodawca uznał, iż „potencjalnymi komparatorami dla PKU Sphere w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną oraz refundowanymi ze środków publicznych, są diety syntetyczne”, wymienione w kolumnie obok.</p>	<p>Wybór komparatorów przedstawiony w APD i AKL wnioskodawcy jest zasadny. Warto jednak zwrócić uwagę na brak spójności z komparatorami uwzględnionymi w AE i AWB wnioskodawcy (patrz komentarz pod tabelą).</p>

W analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy, jako komparatory wskazano wszystkie preparaty białkozastępcze refundowane w Polsce, w ramach diety eliminacyjnej w fenylketonurii, mogące być stosowane w populacji docelowej. Podejście przyjęte przez wnioskodawcę jest zgodne z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej i opiniami ekspertów, ankietowanymi przez Agencję. W związku z czym należy je uznać za zasadne.

W analizie klinicznej wnioskodawcy wybór komparatorów jest spójny z podejściem zastosowanym w APD, natomiast w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet, jako komparatory uwzględniono jedynie aktualnie finansowane ze środków publicznych śsspż zawierające taką samą ilość białka w opakowaniu zbiorczym, co wnioskowane preparaty PKU Sphere, tj. 450 g dla preparatów PKU Sphere 15 oraz 600 g dla preparatów PKU Sphere 20. W AE wskazano: „obliczenia [...] wykonano wyłącznie dla diet o zawartości 600 g oraz 450 g białka w opakowaniu, ponieważ w ramach analizy [AE] założono, że PKU Sphere będzie zastępować w praktyce klinicznej wyłącznie diety syntetyczne o takiej samej zawartości białka w opakowaniu [...]”. Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję, możliwym jest, iż wnioskowany PKU Sphere, w przypadku objęcia go refundacją ze środków publicznych, w rzeczywistej praktyce zastąpi również pozostałe aktualnie refundowane śsspż (wskazane w APD wnioskodawcy).

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy dla produktu PKU Sphere stosowanego u osób w wieku od 4. roku życia, chorych na fenylketonurię, było „wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. (...)”

Wnioskodawca na potrzeby przeglądu systematycznego przeprowadził dwuetapowe wyszukiwanie: w pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych, natomiast w II etapie: badań pierwotnych.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy. Kryteria selekcji opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 3.3.2. AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Chorzy na fenylketonurię od 4 r.ż.”	„Nie zgodna z kryterium włączenia, np. dzieci poniżej 4 r.ż.”	Brak uwag.
Interwencja	„Preparat PKU Sphere stosowany równocześnie z dietą o niskiej zawartości fenylalaniny. Dawkowanie dostosowane indywidualnie dla chorego.” „Dowolny preparat zawierający cGMP stosowany równocześnie z dietą o niskiej zawartości fenylalaniny, przeznaczony do stosowania w populacji docelowej.”	„Inny niż obok wymieniony.”	Interwencję określono szerszej niż interwencja wnioskowana. Wyszukiwanie od razu przeprowadzono w kierunku wszystkich preparatów zawierających GMP. Nie doprecyzowano, czy wnioskowana technologia może być stosowana jednocześnie z innymi śspz bezfenylalaninowymi.
Komparatory	Białkozastępcze preparaty bezfenylalaninowe (preparaty PKU) stosowane równocześnie z dietą o niskiej zawartości fenylalaniny: Easiphen, Lophlex, Milupa PKU 2 Mix, Milupa PKU 2 Prima, Milupa PKU 2 Secunda, Milupa PKU 2 Shake, Milupa PKU 3, Milupa PKU 3 Advanta, Milupa PKU 3 Tempora, Phenyl-Free 1, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2HP, PKU Anamix junior, PKU Cooler 10, PKU Cooler 15, PKU Cooler 20, PKU Express 15, PKU Express 20, PKU Gel, PKU Lophlex LQ, XP Maxamum. Dawkowanie dostosowywane indywidualnie dla chorego (pacjenci mogli stosować więcej niż 1 produkt jednocześnie). W przypadku badań jednoramiennych – brak komparatora.	„Nie zgodne z założonymi.”	Brak uwag. Ocena wyboru komparatorów została przedstawiona w rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Punkty końcowe	„Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	„Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka,	W kryteriach włączenia nie uwzględniono jakości życia (wg wytycznych Agencji jest

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	ocenianej technologii tj. m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie Phe we krwi;</li> <li>• stężenie Tyr we krwi i stosunek Phe : Tyr;</li> <li>• stężenie aminokwasów w surowicy;</li> <li>• ocena neuropsychologiczna;</li> <li>• akceptowalność produktu;</li> <li>• spożycie składników odżywczych;</li> <li>• parametry antropometryczne;</li> <li>• parametry biochemiczne;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.”</li> </ul>	farmakodynamika itp.”	to klinicznie istotny punkt końcowy) pacjentów oraz ostrzeżenia diety niskofenyloalaninowej. Zgodnie z opinią eksperta, ankietowanego przez Agencję, „tyko stosowanie niskofenyloalaninowej restrykcyjnej diety pozwala na prawidłowy rozwój”.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa);</li> <li>• Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</li> </ul>	„Przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.”	Brak uwag.
Inne kryteria	„Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim lub angielskim.”	„Materiały konferencyjne. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.”	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach medycznych: Medline, Embase, *The Cochrane Library*. Sprawdzono również strony EMA, FDA, ADRReports, URPL, CDR (*Centre for Reviews and Dissemination*), *The U.S. National Institutes of Health* oraz rejestry *National Institutes of Health* i *EU Clinical Trials Register*. Zastosowano terminy odnoszące się do populacji docelowej oraz badanej interwencji. Jako datę wyszukiwania podano 6.06.2018 r. (w odniesieniu do wyszukiwania w bazach Medline, Embase, *The Cochrane Library*) oraz 23.05.2018 r. (data wyszukiwania w pozostałych źródłach danych).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł, sposobu ich łączenia oraz przeszukanych źródeł.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz *The Cochrane Library* z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanego produktu i wnioskowanego wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 11.10.2018 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie dotyczące preparatów, w których ekwiwalent białka pochodzi z GMP: Daly 2017 – prospektywne badanie eksperymentalne, bez randomizacji, w którym porównywano skuteczność preparatu GMP z białkozastępczymi preparatami bezfenyloalaninowymi u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 16 lat (mediana wieku wynosiła 11 lat, zakres: 6-16 lat), chorych na fenylketonurię;
- 1 badanie RCT dotyczące innych diet zawierających GMP: publikacje Ney 2016, Stroup 2017a, Stroup 2017b oraz dane z ClinicalTrials.gov (NCT01428258) – badanie typu cross-over, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo preparatów zawierających GMP (**produkty Glytactin**) z dietami niskofenyloalaninowymi u pacjentów chorych na fenylketonurię, w wieku powyżej 12 lat (zakres wyniósł: 15-49 lat);

- 1 badanie dotyczące skuteczności praktycznej preparatów GMP: retrospektywne badanie Pinto 2017, w którym pacjentom z fenyloketonurią stosującym preparaty niskofenyloalaninowe wprowadzono dietę zawierającą GMP. Liczba pacjentów wyniosła 11 osób, w wieku  $27 \pm 10$  lat, średni okres stosowania preparatów GMP:  $13 \pm 7$  miesięcy. Ocenę wyjściową stanowiły wyniki uzyskane 6 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania preparatów GMP, gdy u pacjentów głównym źródłem białka były preparaty bezfenyloalaninowe. Ponowna ocena była dokonywana po ponad 12. miesiącach stosowania GMP.

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy przedstawiono informację o trwającym jednoramiennym badaniu eksperymentalnym (NCT03419819), oceniającym PKU Sphere pod względem skuteczności, akceptowalności, tolerancji i zapewnienia uczucia sytości u pacjentów chorych na PKU. Badanie jest w trakcie rekrutacji uczestników, data planowanego zakończenia badania: listopad 2020 r. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03419819?term=PKU+Sphere&rank=1>, data dostępu: 22.11.2018 r.).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Daly 2017</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Vitaflor International	Prospektywne badanie eksperymentalne, bez randomizacji, z grupą kontrolną, w którym oceniano wpływ cGMP na kontrolę poziomu Phe we krwi u dzieci z PKU. - <u>Typ hipotezy:</u> b.d.; - <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy (oraz 12 miesięcy obserwacji pacjentów przed rozpoczęciem badania); - <u>Interwencja:</u> na 5 tygodni przed rozpoczęciem badania, pacjenci przez 7 dni stosowali 20 g ekwiwalentu białka pochodzącego z cGMP. Następnie pacjenci wybierali preferowany przez nich preparat: cGMP lub L-AA, na tej podstawie byli włączani do jednego z dwóch ramion badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>cGMP z lub bez L-AA – każde 20 g ekwiwalentu białka z cGMP dostarczało 30 mg Phe. W przypadku przekroczenia zalecanego poziomu Phe we krwi przez 3 kolejne tygodnie, dawka cGMP była zmniejszana na rzecz L-AA<sup>^</sup>;</li> <li>L-AA: preparaty aminokwasowe, bezfenyloalaninowe przeznaczone dla pacjentów z PKU<sup>^</sup>.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 5 do 16 lat;</li> <li>stężenie Phe we krwi wynoszące 70% zalecanego zakresu stężenia odpowiedniego dla danego wieku (120-360 <math>\mu\text{mol/l}</math> dla dzieci w wieku 5-10 lat, 120-600 <math>\mu\text{mol/l}</math> dla dzieci w wieku 11-16 lat);</li> <li>fenyloketonuria zdiagnozowana zaraz po urodzeniu;</li> <li>dostępne informacje dotyczące stosowania się pacjenta do zaleceń dietetycznych w PKU;</li> <li>brak leczenia sapropteryną.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie wskazano  <u>Liczba pacjentów:</u> 22 pacjentów* cGMP: 12 L-AA: 9	<ul style="list-style-type: none"> <li>poziom Phe we krwi,</li> <li>poziom Tyr we krwi,</li> <li>stosunek poziomu Phe:Tyr,</li> <li>wyniki antropometryczne,</li> <li>akceptowalność śsspż,</li> <li>spożycie składników odżywczych</li> </ul>
<b>Ney 2016</b> NCT01428258  <u>Źródło finansowania:</u> b.d.; autorzy nie zgłosili konfliktów interesów	Randomizowane, dwuramienne badanie eksperymentalne, bez zaślepienia, typu <i>cross-over</i> , w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo diety ubogofenyloalaninowej połączonej ze stosowaniem preparatów GMP lub AA-MF. - <u>Typ hipotezy:</u> b.d. - <u>Okres obserwacji:</u> 11 tygodni Ogólny okres obserwacji wynosił 11 tygodni: I etap: 1 tydz. edukacji pacjentów, 3 tyg. stosowania GMP lub AA-MF, 3 tyg. przerwy, II etap: 1 tydz. edukacji pacjentów, 3 tyg. stosowania AA-MF lub GMP. - <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>GMP: dieta ubogofenyloalaninowa stosowana w połączeniu</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 12</math> r.ż.,</li> <li>rozpoczęcie leczenia dietetycznego krótko po urodzeniu,</li> <li>pacjenci z fenyloketonurią klasyczną lub inną, z udokumentowanym stężeniem Phe we krwi <math>&gt; 600 \mu\text{mol/l}</math>,</li> <li>stosowanie diety dostarczającej <math>&gt; 50\%</math> zapotrzebowania na białko z AA-MF,</li> <li>możliwość stosowania produktów GMP i AA-MF.</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>cięża,</li> <li>inne czynniki mogące zakłócać udział w badaniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>akceptowalność diety,</li> <li>stężenie Phe we krwi,</li> <li>stężenie Tyr we krwi,</li> <li>stosunek Phe : Tyr,</li> <li>stężenie aminokwasów we krwi,</li> <li>ocena neuropsychologiczna,</li> <li>spożycie składników odżywczych,</li> <li>parametry biochemiczne</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	z preparatami opartymi na GMP <sup>#</sup> ; • AA-MF: dieta ubogofenylalaninowa stosowana wraz z żywnością medyczną dostarczającą aminokwasy <sup>##</sup> .	<u>Liczba pacjentów:</u> 32** pacjentów	

\* Jeden pacjent został wykluczony z badania z powodu niespełnienia kryterium włączenia dotyczącego stężenia Phe we krwi stanowiącego 70% zalecanego zakresu stężenia odpowiedniego dla wieku z powodu nieprzestrzegania diety.

\*\* 2 pacjentów początkowo zostało włączonych do badania, ale zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu ograniczeń czasowych uniemożliwiających im wymagane wypełnianie protokołu badania.

^ Pacjenci stosowali: Lophlex PKU (woreczki z płynem; 11 osób), PKU Cooler (woreczki z płynem; 9 osób), XP Maxamum (proszek; 1 osoba).

^^ Pacjenci stosowali: PKU Cooler (woreczki z płynem; 7 osób), LQ Lophlex PKU (woreczki z płynem; 1 osoba), PKU gel (proszek; 1 osoba).

# Pacjenci stosowali: Glytactin Bettermilk (porcjowane saszetki z proszkiem; 20 osób), Glytactin RESTORE (płyn gotowy do spożycia; 18 osób), Glytactin COMPLETE 15 (baton gotowy do spożycia; 14 osób), Glytactin RTD 15 (płyn gotowy do spożycia; 9 osób), Glytactin RESTORE LITE (płyn gotowy do spożycia; 7 osób), CaminoPro Pudding with Glytactin (porcjowane saszetki z proszkiem; 7 osób), Glytactin SWIRL Caramel (porcjowane saszetki z proszkiem; 2 osoby).

## Pacjenci stosowali: PKU Lophlex LQ 20 (płyn gotowy do spożycia; 6 osób), CAMINO PRO PKU (płyn gotowy do spożycia; 5 osób), Phenex-2 (nieporcjowany proszek; 4 osoby), Phenyl-free 2 HP (nieporcjowany proszek; 4 osoby), PhenylAde Essential Drink Mix (nieporcjowany proszek; 3 osoby), Periflex Advance (nieporcjowany proszek; 3 osoby), PhenylAde MTE Amino Acid Blend (nieporcjowany proszek; 3 osoby), Lophlex Powder (nieporcjowany proszek lub porcjowane saszetki z proszkiem; 2 osoby), Phenyl-free 2 (nieporcjowany proszek; 2 osoby), Phlexy-10 Tablets (tabletki; 2 osoby), PKU Cooler 15 (płyn gotowy do spożycia; 2 osoby), Xphe Maxamum Powder (nieporcjowany proszek lub porcjowane saszetki z proszkiem; 2 osoby), Phlexy-10 Drink Mix (nieporcjowany proszek; 1 osoba), Periflex Junior (nieporcjowany proszek; 1 osoba), PKU Cooler 20 (płyn gotowy do spożycia; 1 osoba).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.4. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badanie włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane również w rozdziale 7.4. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Jakość badań eksperymentalnych oceniono według zaleceń GRADE (rozdz. 3.6.3. AKL wnioskodawcy) oraz wg skali Jadad (rozdz. 7.4.1. i 7.4.2. AKL wnioskodawcy), ponadto jakość badania randomizowanego oceniono zgodnie z wytycznymi Cochrane Handbook (rozdz. 3.6.5., tabela 5. AKL wnioskodawcy).

Wnioskodawca większość ryzyk błędów w badaniu Ney 2016 określił jako niskie, jedynie, ze względu na brak zaślepienia, ryzyko związane z wykonaniem i detekcją oceniono na wysokie. W opinii analityków Agencji, ryzyko związane z utajeniem kodu randomizacji, ze względu na nie odniesienie się do tej kwestii w publikacji, należy określić jako niejasne.

**Tabela 15. Ocena błędów systematycznych wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityka Agencji**

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
Ney 2016	niskie	niejasne	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie

Jakość badań wg zaleceń GRADE:

- Daly 2017: niska (ze względu na brak randomizacji, zaślepienia, w większości surogatowe punkty końcowe, wyniki przedstawione głównie w postaci median i ich zakresów).
- Ney 2016: niska (ze względu na brak zaślepienia, zastosowanie metody *cross-over*, w większości surogatowe punkty końcowe. Dane dotyczące badania Ney 2016 pochodzące z rejestru clinicaltrials.gov (NCT01428258) oceniono jako dane bardzo niskiej jakości).

Ocena analityków Agencji była zgodna z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

Do oceny badania dotyczącego skuteczności praktycznej (Pinto 2017) wykorzystano skalę NICE: wynik 5/8 pkt (badanie jednoosrodkowe, brak stwierdzenia w opisie, że pacjenci byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy) (rozdz. 3.6.3. i 7.4.4. AKL wnioskodawcy).



Opis skal wykorzystanych w AKL wnioskodawcy znajduje się w rozdz. 7.6. AKL wnioskodawcy.

#### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 4. AKL wnioskodawcy):**

- „analiza została oparta na 1 badaniu dotyczącym PKU Sphere oraz na badaniach, w których interwencję dietetyczną stanowiły inne produkty zawierające cGMP (głównie produkty Glytactin) (komentarz analityka Agencji: zarówno w badaniu Ney 2016 i Pinto 2017 stosowanymi produktami zawierającymi GMP były preparaty Glytactin dostępne w różnych postaciach, głównie stosowano Glytactin Bettermilk). W analizie problemu decyzyjnego porównano składy PKU Sphere i Glytactin Bettermilk w przeliczeniu na zalecane dzienne spożycie białka (komentarz analityka Agencji: składy obu produktów przedstawiono w tabeli 7. APD wnioskodawcy). Analiza ta wykazała duży stopień podobieństwa ocenianych produktów, jednak wnioskowanie o PKU Sphere na podstawie innych produktów może być obarczone niepewnością”;
- „ograniczona ilość wyników dla podstawowej oceny bezpieczeństwa – prawdopodobnie wiąże się to z faktem, iż nie jest to technologia lekowa a środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego”;
- „nie odnaleziono badań klinicznych dla PKU Sphere (ani dla diety zawierającej cGMP), na podstawie których możliwa byłaby jego ocena względem wszystkich innych środków spożywczych stosowanych jako dieta eliminacyjna w populacji docelowej, przyjętych jako komparator. Niemniej jednak biorąc pod uwagę fakt, że w badaniu Daly 2017 dokonano porównania głównie z PKU Cooler, przyjęto, że zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, spełnione zostało kryterium porównania z co najmniej jedną technologią opcjonalną”.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych dla wszystkich pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.
  - Nie odnaleziono żadnych badań obejmujących pacjentów pediatrycznych w wieku 4-5 lat. W badaniu Daly 2017 kryteria włączenia obejmowały pacjentów w wieku 5-16 lat, jednakże ostatecznie do badania włączono jedynie pacjentów w wieku od 6 do 16 r.ż.
  - Nie odnaleziono żadnych badań obejmujących kobiety w ciąży chore na PKU (we wnioskowanym wskazaniu ta grupa pacjentów została wyszczególniona). Ponadto, w badaniu Ney 2016 ciąża lub planowanie ciąży stanowiło kryterium wykluczające.
- Wszystkie badania dotyczyły mało licznych populacji (zakres w badaniach: od 11 do 30 pacjentów). Należy jednak zauważyć, że fenyloketonuria jest chorobą rzadką.
- Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania Ney 2016 17% stosowało sapropterynę (lek Kuvan: w PKU zwiększa aktywność PAH, w niedoborze BH4 zastępuje BH4).
- W żadnym badaniu włączonym do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie wskazano wprost, że stosowaną interwencją był wnioskowany śsspż PKU Sphere. Jednakże w badaniu Daly 2017 stosowano preparat GMP o niskiej zawartości fenyloalaniny, którego skład w większości jest zgodny ze składem PKU Sphere 20 (drobne różnice w zawartości m. in.: węglowodanów, tłuszczów nasyconych, DHA, glicyny, leucyny, tyrozyny i fenyloalaniny), ponadto sponsorem tego badania jest podmiot odpowiedzialny wnioskowanego śsspż, w związku z czym można przypuszczać, iż w badaniu interwencją stanowiło stosowanie PKU Sphere. Wnioskodawca poinformował także, że w nawiązaniu do powiadomienie o zamiarze wprowadzenia po raz pierwszy do obrotu PKU Sphere nastąpiły w jego składzie nieznaczne zmiany.
- W badaniach Ney 2016 oraz Pinto 2017 interwencję stanowiły inne produkty dostarczające ekwiwalent białka pochodzący z GMP niż wnioskowany śsspż. Należy zwrócić uwagę, że niskofenyloalaninowe preparaty GMP przeznaczone dla pacjentów z PKU mogą się różnić od wnioskowanego PKU Sphere zawartością Phe i innych aminokwasów, składem pozostałych składników, a także pod względem właściwości organoleptycznych czy postaci, co może wpływać na przestrzeganie przez pacjenta diety, jego jakość życia, a także skuteczność i bezpieczeństwo badanej interwencji.

Wskazano, że w badaniu Ney 2016 pacjenci przyjmowali: Glytactin Bettermilk (20 osób), Glytactin RESTORE (18 osób), Glytactin COMPLETE 15 (14 osób), Glytactin RTD 15 (9 osób), Glytactin RESTORE LITE (7 osób), CaminoPro Pudding with Glytactin (7 osób), Glytactin SWIRL Caramel (2 osoby). Jeden pacjent mógł stosować różne śsspż. Natomiast w badaniu Pinto 2017 stosowano Glytactin BetterMilk (10 pacjentów) lub Glytactin RTD (1 pacjent). Należy zauważyć, że wnioskowany PKU Sphere ma postać proszku przeznaczonego do rozpuszczenia w odpowiedniej ilości wody, natomiast inne produkty GMP występują również w innych postaciach, np. Glytactin RESTORE w postaci gotowego do picia napoju czy Glytactin COMPLETE 15 w postaci batonika spożywanego

zamiast posiłku. Może mieć to bezpośredni wpływ na wyniki odnoszące się do akceptowalności i przestrzegania diety ubogofenyloalaninowej i pośredni na poziom Phe we krwi.

- W badaniu Daly 2017 u pacjentów stosujących preparaty GMP, w przypadku przekroczenia zalecanego poziomu Phe we krwi, mierzonego przez 3 kolejne tygodnie, zmniejszono ilość ekwiwalentu białka pochodzącego z produktów GMP i zastępowano je preparatami bezfenyloalaninowymi: dotyczyło to 42% pacjentów. W związku z tym, w grupie GMP na początku badania mediana odsetka ekwiwalentu białka pochodzącego z GMP stanowiła 100%, natomiast po 6 miesiącach obserwacji: 50%.
- Dla grupy pacjentów > 16 r.ż. nie odnaleziono badań oceniających skuteczność wnioskowanego śsspż. Dostępne są jedynie wyniki z badania Ney 2016 i Pinto 2017, w których interwencję stanowiły inne produkty zawierające GMP.
- Nie odnaleziono badań oceniających bezpieczeństwo stosowania PKU Sphere. W badaniu Daly 2017 nie oceniano bezpieczeństwa porównywanych produktów. Przekłada się to na brak jakichkolwiek wyników bezpieczeństwa produktów GMP w populacji pediatrycznej w wieku 4-15 lat. Kryteria włączenia do badania Ney 2016 obejmowały pacjentów  $\geq$  12 r.ż., jednakże ostatecznie do badania włączono 5 pacjentów w wieku 17-18 lat oraz pacjentów dorosłych (18-49 lat), a wyniki zostały przedstawione zbiorczo.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 4. AKL wnioskodawcy):

- „w badaniu Daly 2017 wszystkie wyniki o charakterze ciągłym przedstawiono w postaci mediany, co uniemożliwiło dokonanie właściwych obliczeń wskaźnika różnicy średnich (MD), a przez to dokonania wysokiej jakości oceny istotności statystycznej analizowanych wyników”.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Analizę skuteczności dla produktu PKU Sphere względem syntetycznych białkozastępczych diet bezfenyloalaninowych, przeprowadzono na podstawie publikacji Daly 2017.

Dodatkowo, przedstawiono najważniejsze wyniki odnoszące się do innych preparatów GMP (produktów Glytactin): badanie Ney 2016 oraz Pinto 2017 (szczegółowe wyniki tych badań zostały opisane w rozdz. 3.9. i 3.10. AKL wnioskodawcy). Preparaty Glytactin różnią się od PKU Sphere składem i postacią, jednakże według wnioskodawcy jeden z najczęściej stosowanych preparatów Glytactin, Glytactin Bettermilk, ma podobny skład do PKU Sphere.

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

#### PKU Sphere (Daly 2017)

Na początku badania mediana ilości spożywanego białka pochodzącego z substytutów białkowych w obu porównywanych grupach (cGMP i L-AA) wynosiła 60 g/d (zakres: 60-80 g/d). W obu grupach mediana zalecanej ilości białka pochodzącego z żywności naturalnej wynosiła 5 g/d (zakres: 3-30 g/d).

W grupie stosującej cGMP w przypadku przekroczenia zalecanego poziomu Phe we krwi przez 3 kolejne tygodnie, dawka cGMP była zmniejszana na rzecz L-AA. W momencie rozpoczęcia badania, w grupie cGMP mediana ilości ekwiwalentu białka pochodzącego z produktów cGMP wynosiła 100% (zakres: 30; 100%), natomiast po 6 miesiącach obserwacji, mediany spożycia ekwiwalentu białka z produktów cGMP i z preparatów bezfenyloalaninowych wynosiły po 50%.

Po 6 miesiącach obserwacji pacjenci z grupy cGMP spożywali 45 g (mediana) ekwiwalentu białka pochodzącego z produktów cGMP (zakres: 20; 80 g).

### Stężenie fenyloalaniny (Phe)

Wyniki badania Daly 2017 wskazują, iż w grupie stosującej cGMP po 6 miesiącach obserwacji poziom Phe we krwi istotnie statystycznie wzrósł względem wartości bazowych (osiągniętych 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania) (mediana): z 275  $\mu\text{mol/l}$  do 317  $\mu\text{mol/l}$ . Poziom (mediana) Phe we krwi po 6 miesiącach obserwacji nie przekroczył jednak zalecanego zakresu normy. W grupie GMP 75% (9 z 12 osób) pacjentów miało wyższy poziom Phe po zakończeniu badania niż rok przed badaniem. U 7 pacjentów konieczne było zmniejszenie ilości spożywanego ekwiwalentu białka pochodzącego z cGMP na rzecz L-AA, w celu uniknięcia przekroczenia zakresu normy na Phe. U 3 pacjentów poziom Phe uległ zmniejszeniu, jednakże przyjmowali oni tylko 20 g ekwiwalentu białka pochodzącego z cGMP (30% spożywanego przez nich ekwiwalentu białka pochodziło z cGMP, a pozostałe 70% z L-AA).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między stosowaną dawką cGMP a zmianą poziomu Phe we krwi ( $r=0,068$ ).

W grupie kontrolnej (L-AA) poziom Phe we krwi uległ obniżeniu względem wartości bazowych: z 325  $\mu\text{mol/l}$  do 280  $\mu\text{mol/l}$ , jednak wykazana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – poziom fenyloalaniny we krwi (Daly 2017)**

Parametr		cGMP		L-AA	
Poziom Phe, mediana (zakres) [ $\mu\text{mol/l}$ ]	12 miesięcy przed badaniem	<b>275 (60; 1 120)</b>	<b>p=0,02</b>	325 (70; 880)	NS
	6 miesięcy obserwacji	<b>317 (50; 990)</b>		280 (60; 1 080)	
Liczba pacjentów, u których wzrósł poziom Phe po 6. miesiącach leczenia		9/12		3/9	
Liczba pacjentów, u których poziom Phe po 6. miesiącach leczenia nie zmienił się		0		2/9	
Liczba pacjentów, u których zmniejszył się poziom Phe po 6. miesiącach leczenia		3/12		4/9	
Korelacja między stosowaną dawką ekwiwalentu białka a zmianą poziomu Phe		r=0,068		b.d.	

### Stężenie tyrozyny (Tyr)

W grupie cGMP wykazano istotną statystycznie redukcję stężenia Tyr we krwi po 6. miesiącach obserwacji względem wartości bazowych. Autorzy badania podkreślili, że wyniki uzyskane w 6. miesiącu obserwacji nadal przekraczały dolną granicę normy na stężenie Tyr we krwi.

W grupie stosującej L-AA poziom Tyr we krwi po 6 miesiącach obserwacji względem wartości początkowych nie uległ zmianie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – poziom tyrozyny we krwi (Daly 2017)**

Badana grupa	Tyr 12 mies. przed badaniem (mediana) [ $\mu\text{mol/l}$ ]	Tyr 6. mies. obserwacji (mediana) [ $\mu\text{mol/l}$ ]	Wartość p
cGMP	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>p=0,03</b>
L-AA	40	40	NS

### Stosunek poziomu fenyloalaniny do tyrozyny

W 6. miesiącu obserwacji, w grupie stosującej cGMP stwierdzono istotną statystycznie zmianę stosunku poziomu Phe : Tyr względem wartości bazowych. Natomiast w grupie kontrolnej różnice te nie uzyskały istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – stosunek poziomu fenyloalaniny do tyrozyny (Daly 2017)

Badana grupa	Phe : Tyr 12 mies. przed badaniem (mediana)	Phe : Tyr 6. mies. obserwacji (mediana)	Wartość p
cGMP	1:5,5	1:8	p=0,02
L-AA	1:6	1:7	NS

#### Spożycie składników odżywczych

Całkowite spożycie białka (z różnych źródeł, tj. żywność naturalna, preparaty bez- i niskofenyloalaninowe) było porównywalne pomiędzy grupami cGMP i L-AA. W obu grupach spożywano o 50% więcej białka pochodzenia naturalnego niż ilość zalecana dla danego pacjenta. W grupie cGMP dodatkowe spożycie fenyloalaniny (mediana: 60 mg, co odpowiada zawartości Phe w 1,2 g białka pochodzenia naturalnego) pochodziło z preparatów zawierających cGMP.

Spożycie energii było podobne w obu porównywanych grupach.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – spożycie składników odżywczych (Daly 2017)

Parametr	cGMP		L-AA	
	Wartość początkowa (tydz. 0.)	Wartość końcowa (tydz. 26.)	Wartość początkowa (tydz. 0.)	Wartość końcowa (tydz. 26.)
Energia [MJ/kca]	7,067 / 1689	7,071 / 1690	67,95 / 1624	68,20 / 1630
Białko naturalne [g]	10,8	9,8*	9	10
Tłuszcz [g]	52	59	53	45
Węglowodany [g]	300	300	292	300

\* Zawiera 1,2 g białka pochodzącego z naturalnego białka z cGMP.

#### Ocena antropometryczna

Autorzy badania Daly 2017 wskazali, iż nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami cGMP i kontrolną w odniesieniu do masy ciała, wzrostu i wskaźnika BMI, zarówno dla wartości początkowych i końcowych tych parametrów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – ocena antropometryczna (Daly 2017)

Parametr	cGMP	L-AA
Masa ciała – wartość początkowa, mediana (zakres)	0,660 (-0,610; 1,130)	0,752 (-1,082; 2,09)
Masa ciała – wartość końcowa, mediana (zakres)	0,910 (-1,0; 2,460)	0,869 (-1,164; 1,842)
Wzrost – wartość początkowa, mediana (zakres)	0,170 (-0,61; 1,130)	0,465 (-1,164; 1,842)
Wzrost – wartość końcowa, mediana (zakres)	0,145 (-0,670; 1,3)	0,4290 (-1,184; 1,902)

#### Akceptowalność diety

Wszyscy pacjenci, którzy stosowali cGMP określili preparat jako bardziej akceptowalny niż stosowane przez nich konwencjonalne bezfenyloalaninowe substytuty białka. Wskazywano na lepszy smak, teksturę, zapach oraz lepsze odczucia w ustach.

#### Wyniki dla innych preparatów zawierających GMP (Ney 2016)

##### Stężenie fenyloalaniny we krwi

Stężenie Phe we krwi w 3. tygodniu obserwacji nie różniło się między porównywanymi grupami: w grupie GMP wynosiło  $497 \pm 34 \mu\text{mol/l}$ , a w grupie AA-MF:  $444 \pm 34 \mu\text{mol/l}$ .

W populacji ogólnej, niezależnie od stopnia nasilenia choroby, w grupie GMP obserwowano wzrost stężenia Phe we krwi względem wartości początkowych, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej ( $62 \pm 40 \mu\text{mol/l}$ ;  $p=0,136$ ), natomiast w grupie AA-MF stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia Phe we krwi względem wartości początkowych ( $-85 \pm 40 \mu\text{mol/l}$ ;  $p=0,044$ ). Różnica zmian stężenia Phe we krwi względem wartości początkowych między porównywanymi grupami była istotna statystycznie ( $p=0,0008$ ). Wyniki dla subpopulacji pacjentów z klasyczną postacią fenylketonurii (20 pacjentów) były zbieżne z wynikami

dla populacji ogólnej. Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami GMP i AA-MF w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których w trakcie okresu obserwacji wzrósł poziom Phe we krwi oraz do odsetka pacjentów, u których poziom Phe uległ redukcji.

#### Stężenie tyrozyny we krwi

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do poziomu Tyr we krwi (GMP:  $42 \pm 3$  vs AA-MF:  $46 \pm 3$ ) w 3. tygodniowym okresie obserwacji.

#### Stosunek Phe : Tyr

W 3. tygodniowym okresie obserwacji, w grupie pacjentów stosujących GMP stosunek Phe : Tyr w porównaniu z wartościami początkowymi uległ wzrostowi ( $2,42 \pm 1,38$ ;  $p=0,0889$ ), natomiast w grupie AA-MF istotnie statystycznie redukcji ( $-3,65 \pm 1,37$ ;  $p=0,0128$ ). Wykazano istotną statystycznie różnicę między porównywanymi grupami w odniesieniu do zmiany stosunku stężeń Phe : Tyr ( $2,42 \pm 1,38$  vs  $-3,65 \pm 1,37$ ;  $p=0,0006$ ).

#### Spożycie składników odżywczych

W grupie GMP stwierdzono istotną statystycznie większą niż w grupie AA-MF wartość energetyczną dostarczaną z żywności medycznej ( $32\%$  vs  $23\%$ ;  $p<0,002$ ) oraz liczbę porcji przyjmowanych w ciągu doby przez pacjenta oceniana na 3-4 wizycie ( $3,74$  vs  $2,43$ ;  $p=0,001$ ).

W grupie GMP wykazano istotnie statystycznie niższe niż w grupie AA-MF stężenia lizyny (odpowiednio:  $128$  vs  $150$ ;  $p<0,001$ ) i waliny ( $159$  vs  $201$ ;  $p<0,001$ ), natomiast istotnie statystycznie wyższe stężenia treoniny ( $149$  vs  $112$ ;  $p<0,001$ ) i fenyloalaniny ( $777$  vs  $655$ ;  $p=0,001$ ).

W odniesieniu do pozostałych parametrów odnoszących się do spożycia składników odżywczych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

#### Akceptowalność diety

Na podstawie badania kwestionariuszowego (6-stopniowa skala, gdzie 1 = bardzo nie lubię, a 6 = bardzo lubię), wykazano, że w grupie GMP były istotnie statystycznie wyższe oceny niż w grupie AA-MF w odniesieniu do następujących kwestii: lubienia stosowanego produktu ( $4,90 \pm 0,18$  vs  $3,97 \pm 0,24$ ;  $p=0,001$ ), łatwości przestrzegania zaleceń dietetycznych ( $4,69 \pm 0,16$  vs  $4,19 \pm 0,18$ ;  $0,019$ ), komfortu spożywania preparatu w warunkach publicznych ( $4,72 \pm 0,27$  vs  $3,83 \pm 0,26$ ;  $0,003$ ) oraz wygody stosowania produktu poza domem ( $4,47 \pm 0,23$  vs  $3,34 \pm 0,31$ ;  $p=0,001$ ).

*Komentarz analityków Agencji:* należy zauważyć, iż w badaniu Ney 2016 interwencję stanowiły inne niż PKU Sphere produkty GMP (Glytactin), które są dostępne w różnych postaciach, w tym napojów i batonów gotowych do spożycia (patrz rozdz. 4.1.3.2 niniejszej AWA).

#### Ocena neuropsychologiczna

Na podstawie kwestionariusza BRIEF (ang. *Behavior Rating Inventory of Executive Function*) stwierdzono brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do funkcji neuropsychologicznych.

#### Parametry biochemiczne

W grupie GMP w porównaniu do grupy AA-MF wykazano istotnie statystycznie większą zawartość CO<sub>2</sub> we krwi mierzonej podczas 4. wizyty ( $26 \pm 0,6$  vs  $24 \pm 0,6$ ;  $p=0,019$ ) oraz wyższe stężenie albumin (odpowiednio:  $4,35 \pm 0,04$  vs  $4,24 \pm 0,04$ ;  $p=0,027$ ). W odniesieniu do pozostałych parametrów nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

#### **Skuteczność praktyczna preparatów zawierających GMP**

W badaniu Pinto 2017, u pacjentów stosujących GMP mediana poziomu Tyr istotnie statystycznie wzrosła względem wartości początkowych ( $52,0 \pm 19,2$  vs  $63,2 \pm 25,6$ ;  $p=0,033$ ), wykazano też istotne statystycznie zmniejszenie się stosunku poziomu Phe do Tyr ( $10,4$  (zakres:  $7,1$ ;  $23,0$ ) vs  $7,5$  (zakres:  $5,6$ ;  $20,3$ );  $p=0,041$ ). Natomiast wykazano brak istotnych statystycznie różnic w poziomie Phe we krwi w porównaniu do wartości wyjściowych (mediana:  $8,6$  (zakres:  $5,6$ ;  $12,3$ ) vs  $9,0$  (zakres:  $5,8$ ;  $14,6$ );  $p=0,594$ ).

Stężenie hemoglobiny A1C u pacjentów po wprowadzeniu do diety preparatów GMP zmniejszyło się względem wartości początkowych ( $5,1\% \pm 0,4$  vs  $5,0\% \pm 0,3$ ;  $p=0,011$ ). Pozostałe parametry biochemiczne, ciśnienie krwi oraz wyniki pomiarów antropometrycznych i składu ciała nie uległy zmianie.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Wyniki dla innych preparatów zawierających GMP (Ney 2016)

W okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie w żadnej z porównywanych grup (GMP vs AA-MF) nie zaraportowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego ani innego niż ciężkie zdarzenia niepożądanego. W badaniu nie wskazano, czy były raportowane jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

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

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę na stronach URPL, EMA, FDA i ADRReports informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, nie odnaleziono żadnych doniesień na temat zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu ssspż PKU Sphere. Jako datę wyszukiwania wskazano 23.05.2018 r.

Dnia 31.10.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizujące na stronach URPL, EMA, FDA i ADRReports. Nie odnaleziono żadnych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere.

#### Informacje na podstawie etykiet PKU Sphere oraz protokołu dot. PKU Sphere

##### Ogólne zalecenia dotyczące stosowania PKU Sphere

PKU Sphere należy wprowadzać stopniowo, z równoczesnym monitorowaniem stężenia Phe we krwi. Należy zwrócić uwagę, iż ze względu na indywidualną tolerancję Phe, u niektórych pacjentów możliwe jest tylko częściowe zastąpienie preparatów zawierających L-aminokwasy przez PKU Sphere.

Bezpieczeństwo stosowania GMP zostało potwierdzone w przedklinicznych modelach zwierzęcych oraz małych próbach klinicznych na ludziach i w analizach przypadków. W badaniu van Calcar 2009 (badanie cross-over, GMP-AA vs L-AA, 11 pacjentów, 2 okresy obserwacji po 4 dni) nie stwierdzono żadnych fizycznych problemów, żaden z pacjentów nie wskazał, by GMP-AA negatywnie wpływał na zdrowie.

### Stany chorobowe

W trakcie współwystępujących chorób nie należy zaprzestawać stosowania PKU Sphere. Możliwe jest podzielenie dziennej dawki produktu na mniejsze, częściej podawane porcje.

Źródło: Etykieta PKU Sphere 15, Etykieta PKU Sphere 20, PKU Sphere - protokół

## 4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań obejmujących całą wnioskowaną populację. Ponadto w żadnym z włączonych badań bezpośrednio nie wskazano, że zastosowaną interwencję stanowił śsspż PKU Sphere. W badaniu Daly 2017 stosowano preparat GMP o niskiej zawartości fenyloalaniny, którego skład w większości jest zgodny ze składem PKU Sphere 20 (drobne różnice w zawartości m. in.: węglowodanów, tłuszczów nasyconych, DHA, glicyny, leucyny, tyrozyny i fenyloalaniny), ponadto sponsorem tego badania jest podmiot odpowiedzialny wnioskowanego śsspż, w związku z czym można przypuszczać, iż w badaniu interwencję stanowiło stosowanie PKU Sphere. Natomiast w badaniu RCT Ney 2017 oraz w badaniu oceniającym skuteczność praktyczną (Pinto 2017) ocenianymi interwencjami były inne niż PKU Sphere śsspż, w których ekwiwalent białka pochodził z glikomakropeptydu (GMP).

Przedstawione wyniki skuteczności produktów GMP obejmują populację węższą niż wnioskowana: pacjentów > 6. roku życia oraz brak wyników dla populacji kobiet w ciąży. Ponadto, wyniki dotyczące bezpośrednio wnioskowanej technologii (PKU Sphere), a nie innych produktów GMP (śsspż Glytactin), obejmują populację w wieku od 6 do 16 lat.

Należy podkreślić brak wyników odnoszących się do bezpieczeństwa u dzieci w wieku 4-15 lat i kobiet w ciąży. W badaniu Ney 2016 wyniki dotyczące bezpieczeństwa (pacjenci  $\geq 15$  r.ż.) przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, bez względu na wiek, ponadto w badaniu tym ciąża lub planowanie ciąży stanowiły kryterium wykluczające. Należy zauważyć, iż zgodnie z wytycznymi szczególnie ważne jest utrzymanie zalecanego poziomu Phe we krwi szczególnie u dzieci w wieku poniżej 12 r.ż., ze względu na ryzyko niepełnosprawności intelektualnej. W związku z tym, istotnym może być przedstawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej produktu przeznaczonego dla pacjentów z fenyloketonurią, zawierającego w składzie fenyloalaninę.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych, w wyniku którego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce śsspż PKU Sphere stosowanego u chorych na fenylketonurię od 4. roku życia, 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.

Śsspż PKU Sphere porównano z dietami syntetycznymi opartymi „na białkozastępczych preparatach nisko- lub bezfenyloalaninowych”.

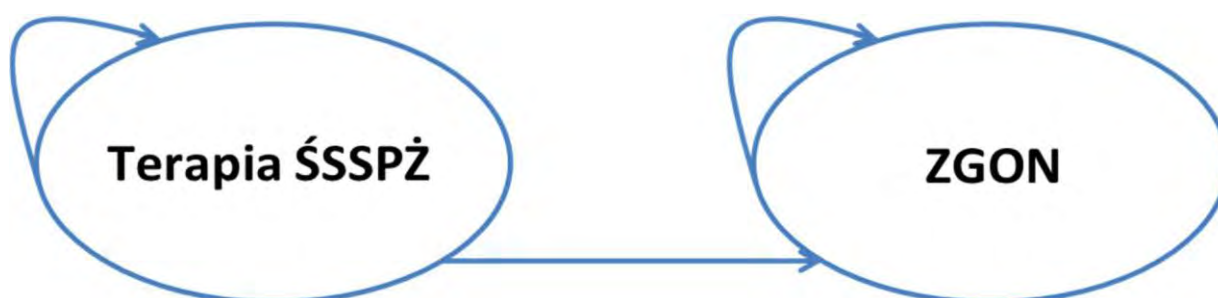
Jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów-użyteczności. Wnioskodawca argumentował takie podejście, wykazaniem istotnych statystycznie różnic „pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz” możliwością „wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY).” Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów-konsekwencji.

Analizę wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej w dożywotnim (74-letnim) horyzoncie czasowym.

Oszacowania przeprowadzono w niejednorodnym modelu Markowa (zaadaptowano model przedstawiony w ramach oceny śsspż PKU Gel). Model wykonano w programie MS Excel 2016.

W modelu uwzględniono 2 stany:

- 1) terapia z wykorzystaniem śsspż,
- 2) zgon.



Rysunek 2. Schemat modelu ekonomicznego

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

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

Przyjęto, że cykl to 1 rok. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.



## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Przyjęto, że prawdopodobieństwo śmierci w populacji docelowej będzie takie samo jak w populacji generalnej. Powyższe założono na podstawie publikacji NIH 2000, w której podano, że szybko zdiagnozowane niemowlęta chore na fenylketonurię, u których natychmiast wdrożono leczenie, uzyskując dobrą kontrolę metaboliczną choroby, pozostawały zdrowe, prawidłowo się rozwijały, a ich oczekiwana długość życia będzie prawdopodobnie taka sama jak w populacji ogólnej.

Krzywą przeżycia w kolejnych cyklach terapii oszacowano za pomocą dopasowania rozkładu Gomperta (najlepsze dopasowanie z rozważanych funkcji parametrycznych) do tablic trwania życia GUS z 2016 r.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.: koszty śsspż. Uznano, że są to jedyne koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Do oszacowania kosztu stosowania poszczególnych śsspż wykorzystano:

- średnie dobowe zapotrzebowanie na białko (śdzb) z preparatów białkozastępczych u chorych na PKU w poszczególnych przedziałach wiekowych (publikacja Cabalska 2000, Sendicka 2001),
- zawartość białka w opakowaniach śsspż stosowanych w PKU i przedziały wiekowe, w których mogą być one przyjmowane (opisów poszczególnych śsspż i obwieszczenie MZ – 26.04.2018 r.),
- liczby zrefundowanych gramów białka w poszczególnych śsspż (komunikat DGL I-II.2018 r.),
- liczby chorych osób na PKU w podziale na wiek (dane z IMiD, GUS 2017),
- łączne dzienne zapotrzebowanie na białko w przedziałach wiekowych chorych na PKU w Polsce (śdzb i danych o liczbie chorych).

Obliczono również m.in. średnie udziały poszczególnych śsspż w terapii chorego w poszczególnych przedziałach wiekowych, czy roczne zapotrzebowanie na gram białka odpowiednich śsspż w poszczególnych przedziałach wiekowych.

**W kosztach uwzględniono jedynie śsspż o „zawartości 600 g oraz 450 g białka w opakowaniu, ponieważ w ramach analizy założono, że PKU Sphere będzie zastępować w praktyce klinicznej wyłącznie diety syntetyczne o takiej samej zawartości białka w opakowaniu”.**

Ceny PKU Sphere zaczerpnięto od wnioskodawcy, natomiast ceny komparatorów z obwieszczenia MZ – 26.04.2018 r.

### Użyteczności stanów zdrowia

„Szacowanie jakości życia w populacji docelowej w przypadku wykorzystania produktu PKU Sphere oraz diet syntetycznych oparto na odnalezionej zależności pomiędzy poziomem fenylalaniny (Phe) w osoczu osoby chorej przyjmującej jedną z porównywanych interwencji, a jakością życia mierzoną w skali EQ-5D (*European Quality of Life-5 Dimensions*).

W poniższej tabeli podano źródła danych i założenia dla średnich stężeń Phe u pacjentów w zależności od wieku i przyjmowania interwencji lub komparatora.

**Tabela 21. Dane wejściowe do modelu dotyczące średniego stężenia Phe**

Średnie stężenie Phe - założenie	Źródło danych	
304 $\mu\text{mol/l}$ – dla chorego w wieku 4-15 lat, przyjmującego PKU Sphere	Założenie wnioskodawcy, że stosowanie PKU Sphere pozwoli na osiągnięcie poziomu Phe takiego jak u chorych z wysokim <i>compliance</i> (spożycie całej zalecanej dawki białka)	na podstawie danych z badania Daly 2017 (średnie stężenie Phe z <i>baseline</i> w grupie wiekowej 6-15 lat) oraz założenia wnioskodawcy, że będzie ono takie samo dla osób w wieku 4-5 lat jak dla osób z powyższej grupy wiekowej
867 $\mu\text{mol/l}$ – dla chorego w wieku >15 lat, przyjmującego PKU Sphere		na podstawie danych z badania Ney 2016 (średnie stężenie Phe z <i>baseline</i> w grupie wiekowej 15-49 lat)
	Założenie wnioskodawcy, że „w grupie stosującej diety syntetyczne 100% chorych wykazuje problemy związane z przyjmowaniem zalecanej	dane z badania Daly 2017 (średnie stężenie Phe z początku okresu obserwacji w badaniu ( <i>baseline</i> ) w grupie wiekowej 6-15 lat)

Średnie stężenie Phe - założenie	Źródło danych	
	dobowej dawki preparatu PKU (problemy z <i>compliance</i> ).” (spożywanie mniejszej niż zalecana dawka białka)	
		dane z badania Ney 2016 (średnie stężenie Phe z baseline w grupie wiekowej 15-49 lat)

„Przyjęto, że chorzy z niestabilnym poziomem Phe i problemami z *compliance* będą kandydatami do stosowania PKU Sphere w praktyce klinicznej.”

Poniżej podano wartości użyteczności zastosowane w modelu wnioskodawcy.

Tabela 22. Dane wejściowe do modelu dotyczące użyteczności

Użyteczność	Wartość w skali EQ-5D
Chorego w wieku 4-15 lat spożywającego PKU Sphere	
Chorego w wieku >15 lat spożywającego PKU Sphere	
Chorego w wieku 4-15 lat spożywającego diety syntetyczne	
Chorego w wieku >15 lat spożywającego diety syntetyczne	

### Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej – analiza kosztów-użyteczności

Parametr	PKU Sphere	diety syntetyczne
Efekt [QALY]		

<sup>1</sup> założono zgodnie z modelem dla śsspz PKU Gel, w którym wartość tę oszacowano na podstawie ankiety eksperckiej, przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

<sup>2</sup> Skala ocenia następujące objawy/stany: lęk, nastrój przygnębienia, ogólny pozytywny dobrobyt psychiczny, samokontrola (kontrola emocji), ogólny stan zdrowia, witalność. Zakres skali waha się od 0 do 110 (lub od 22 do 132). Aby móc ją porównać z innymi skalami oceny jakości życia, normalizuje się jej wartości do przedziału 0 – 100 (np. Bik-Multanowski 2008).

<sup>3</sup> po 9 miesiącach zaprezentowano wyniki dla tylko 10 chorych.

Parametr	PKU Sphere	diety syntetyczne
Efekt inkrementalny [QALY]		
<b>Perspektywa NFZ bez RSS / z RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		
<b>Perspektywa wspólna bez RSS / z RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PKU Sphere w miejsce diet syntetycznych w perspektywie NFZ i wspólnej, bez względu na zastosowanie lub niezastosowanie RSS, jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem wyniósł:

- w perspektywie NFZ: [redacted] PLN/QALY (z RSS: [redacted] PLN /QALY);
- w perspektywie wspólnej: [redacted] PLN/QALY (z RSS: [redacted] PLN /QALY).

Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wnioskodawca opracował również zestawienie kosztów i konsekwencji. W jego przygotowaniu pominięto wyniki generowane przez model w sytuacji doboru alternatywnych wartości stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej – analiza kosztów i konsekwencji**

Parametr	PKU Sphere	diety syntetyczne
	zakres zmienności (min; max)	
Efekt [QALY]		
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia bez RSS [PLN]		
Koszt leczenia z RSS [PLN]		
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Koszt leczenia bez RSS [PLN]		
Koszt leczenia z RSS [PLN]		

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej wnioskodawcy oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto śsspz, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou<sup>4</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- z perspektywy NFZ:

- za opakowanie PKU Sphere 15: [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS);

<sup>4</sup> Wnioskodawca oszacował cenę progową przy uwzględnieniu nieaktualnego progu opłacalności (tj. 134 514 PLN/QALY). Analitycy Agencji w toku weryfikacji analiz wnioskodawcy, uaktualnili obliczenia wnioskodawcy zgodnie z progiem wynoszącym 139 953 PLN/QALY.

- za opakowanie PKU Sphere 20: [REDACTED] PLN ([REDACTED] PLN z RSS);

- z perspektywy wspólnej:

- za opakowanie PKU Sphere 15: [REDACTED] PLN ([REDACTED] PLN z RSS);

- za opakowanie PKU Sphere 20: [REDACTED] PLN ([REDACTED] PLN z RSS).

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto produktów PKU Sphere 15 i PKU Sphere 20.

PKU Sphere jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego i w związku z tym zapisy z **art. 13. ust. 3. ustawy o refundacji** nie dotyczą niniejszego produktu.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- brak dyskutowania dla kosztów i wyników zdrowotnych;
- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED];
- wariant alternatywny odsetka chorych z brakiem *compliance* wśród stosujących diety syntetyczne ([REDACTED]);
- warianty skrajne (minimalny i maksymalny) kosztów diet syntetycznych (uwzględniające minimalne i maksymalne koszty za gram białka oraz roczne zapotrzebowanie na białko w przedziałach wiekowych; szczegółowy opis podano w rozdz. 11. AE wnioskodawcy);
- warianty skrajne (minimalny i maksymalny) oraz alternatywny wartości stężenia Phe u chorych w przypadku spożywania całej zalecanej dawki białka (szczegółowy opis podano w rozdz. 11. AE wnioskodawcy);
- alternatywne użyteczności chorego spożywającego dietę PKU Sphere (szczegółowy opis podano w rozdz. 11. AE wnioskodawcy).

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 11. AE wnioskodawcy.

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości bez RSS / z RSS

Testowany parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR [PLN/QALY]	Zmiana % ICUR w odniesieniu do analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana % ICUR w odniesieniu do analizy podstawowej
Analiza podstawowa		[redacted]	-	[redacted]	-
Stopa dyskontowa dla kosztów i wyników zdrowotnych	0%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek chorych z brakiem <i>compliance</i> wśród stosujących diety syntetyczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stężenia Phe u chorych w przypadku spożywania całej zalecanej dawki białka	alternatywna <sup>A</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczności chorego spożywającego diety PKU Sphere	alternatywna 1 <sup>B</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	alternatywna 2 <sup>C</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	alternatywna 3 <sup>D</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

<sup>A</sup> na podstawie danych z wytycznych ESPKU z 2017 r. o maksymalnym dopuszczalnym stężeniu Phe;

<sup>B</sup> średnia wartość oszacowań dot. jakości życia w PKU dla poszczególnych przedziałów wiekowych na podstawie Bosch 2015 (w PedsQL lub Sf36 z wykorzystaniem funkcji mapującej na EQ-5D)

<sup>C</sup> minimalna wartość oszacowań dot. jakości życia w PKU dla poszczególnych przedziałów wiekowych na podstawie Bosch 2015 (w PedsQL lub Sf36 z wykorzystaniem funkcji mapującej na EQ-5D) - jako dolna granica 95% przedziału ufności dla średniej;

<sup>D</sup> maksymalna wartość oszacowań dot. jakości życia w PKU dla poszczególnych przedziałów wiekowych na podstawie Bosch 2015 (w PedsQL lub Sf36 z wykorzystaniem funkcji mapującej na EQ-5D) - jako górna granica 95% przedziału ufności dla średniej;

Warto zauważyć, że w analizie podstawowej stu procentowy odsetek chorych z brakiem *compliance* jest założeniem przyjętym przez wnioskodawcę, a jego alternatywna wartość powoduje [redacted] ICUR. Parametr ten obciążony jest największą niepewnością.

### Analiza probabilistyczna

W opinii wnioskodawcy wykonanie analizy probabilistycznej nie było możliwe.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W opisie analizy populację określono zgodnie z wnioskiem. Jednak w modelu uwzględniono populację pacjentów z niestabilnym poziomem Phe i problemami z <i>compliance</i> , czyli zawężoną w stosunku do wnioskowanego wskazania (pacjenci od 4 r.ż. z fenylketonurią). Wnioskodawca dokonał niniejszego zawężenia na podstawie założenia, które może nie odzwierciedlać rzeczywistości.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W opisie analizy wskazano, że komparatorem są diety syntetyczne. Jednak w szacowaniu kosztów komparatora uwzględniono tylko aktualnie refundowane śsspż, które zawierają w opakowaniu taką samą ilość białka co wnioskowane produkty (450 g i 600 g). Biorąc pod uwagę, opinie ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, wydaje się że wnioskowane technologie będą mogły zastępować także pozostałe refundowane śsspż (nieuwzględnione w analizie wnioskodawcy). Tym samym wnioskodawca powinien co najmniej przetestować taki wariant w analizie wrażliwości.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws wymagań minimalnych oraz ustawą o refundacji.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Warto jednak zauważyć, że tylko 1 z 3 przedstawionych w analizie klinicznej badań prawdopodobnie dotyczyło środka PKU Sphere (choć w publikacji nie podano jego nazwy, skład ocenianego produktu był zbliżony do PKU Sphere 20); pozostałe publikacje odnosiły się do innego środka Glytactinu, który zawierał gl komakropeptyd, ale różnił się kalorycznością, zawartością niektórych składników w przeliczeniu na 60 g białka <sup>5</sup> oraz postaciami (większość była w postaci płynu gotowego do spożycia – nie wymagała przygotowania i mieszania). Ponadto komparatorem były kombinacje różnych śsspż, nie zawsze refundowanych w Polsce (głównie w postaci proszku, który wymagał odmierzenia porcji i mieszania, a także płynów gotowych do spożycia lub proszku do mieszania). Jak wskazano w badaniu Ney 2016 pozytywna odpowiedź dotycząca większej wygody podczas stosowania produktu Glytactin niż produktów nie zawierających fenylalaniny prawdopodobnie była wynikiem różnic w opakowaniach (8 z 15 tych produktów było dostępnych w postaci proszku i wymagało przygotowania, podczas gdy produkt Glytactin dostępny był w postaciach gotowych do spożycia: saszetkach, płynie lub batonach). W Polsce są aktualnie refundowane śsspż w PKU w postaciach gotowych do spożycia, w związku z czym komparator uwzględniony w badaniach może nie odzwierciedlać w pełni praktyki klinicznej w Polsce.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy, co biorąc pod uwagę fakt, że leczenie pacjentów z PKU trwa całe życie jest poprawnym założeniem.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

<sup>5</sup> Patrz tabela 7 w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy, w której porównano skład produktów PKU Sphere z Glytactin Bettemilk w przeliczeniu na 60 g białka.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	„W ramach wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji, w których przedstawiono jakość życia dla chorych na PKU w skali EQ-5D we wnioskowanej populacji docelowej.” W związku z czym użyteczność oszacowano w inny sposób opisany w rozdziale 5.1.2. niniejszej AWA.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wykonano jednokierunkową analizę deterministyczną.

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

### Ograniczenia wnioskodawcy

- Założenie o takim samym prawdopodobieństwie śmierci w grupie docelowej, jak w populacji generalnej Polski.
- [REDAKTOWANE] Podstawą do takiego wniosku było założenie, że w grupie poddanej terapii z wykorzystaniem diet syntetycznych 100% chorych wykazuje problemy związane z przyjmowaniem zalecanej dobowej dawki preparatu PKU (problemy z *compliance*). Przyjęto, że tylko chorzy z niestabilnym poziomem Phe i problemami z *compliance* będą kandydatami do stosowania PKU Sphere® w praktyce klinicznej. PKU Sphere® jest skierowane do chorych, którzy mają długookresowy brak wysokiego *compliance* w związku z różnego rodzaju problemami z przyjmowaniem diet syntetycznych, dlatego też w ramieniu komparatora chorzy mają wynik odpowiedni dla braku *compliance*. W przypadku gdy poziom Phe jest kontrolowany i nie ma problemów z przyjmowaniem całej zalecanej dawki białka z diet syntetycznych, nie ma potrzeby, by takiemu choremu zmieniać reżim dietetyczny, tym bardziej że chorzy przyzwyczajają się do dotychczasowej formy żywienia.”
- W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań umożliwiających oszacowanie użyteczności w zależności od typu interwencji. W związku z czym oparto ją na [REDAKTOWANE]
- „Do obliczenia kosztu stosowania diet syntetycznych konieczne było oszacowanie średnich udziałów poszczególnych diet w terapii chorego w analizowanych przedziałach wiekowych”. „Nie ma dostępu do danych, w których wymienione byłyby dokładne udziały poszczególnych diet w przedziałach wiekowych populacji docelowej, szacowanie tychże udziałów wiąże się z niepewnością. W związku z tym, w celu ograniczenia tejże niepewności, w oszacowaniach wykorzystano najlepsze możliwe dane – najbardziej aktualne dane NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań poszczególnych diet syntetycznych przy uwzględnieniu przedziałów wiekowych, w których poszczególne diety mogą być stosowane.”
- „Wszelkie obliczenia zostały wykonane przy założeniu średniego dobowego zapotrzebowania na białko z preparatu w analizowanym przedziale wiekowym wyznaczonego na podstawie dwóch publikacji: Cabalska 2000 i Sendek 2001”.
- „W modelu opisującym koszty oraz wyniki zdrowotne w ramieniu PKU Sphere oraz diet syntetycznych w przyjętym horyzoncie czasowym przyjęto, że chorzy kontynuują terapię z wykorzystaniem ŚSSPŻ do końca życia, a jedyną możliwością opuszczenia terapii jest śmierć chorego.”

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na wyniki analizy klinicznej. Warto zauważyć, że w badaniach włączonych do analizy klinicznej nie oceniono jakości życia pacjentów. W badaniu Daly 2017 nie dokonano analizy porównawczej między analizowanymi grupami dla większości punktów końcowych, w tym stężenia Phe (w większości porównano wartości końcowe i początkowe w każdej z grup). Natomiast w badaniu Ney 2016 wykazano różnice istotne statystycznie między porównywanymi grupami (np. w niektórych pytaniach dotyczących akceptowania diety), przy czym trzeba zauważyć, że oceniono w nim produkt Glytactin, który co prawda zawiera Phe (ok 21 mg mniej na 60 g produktu), ale różni się kalorycznością, zawartością niektórych składników odżywczych w przeliczeniu na 60 g białka w porównaniu

ze środkiem PKU Sphere (patrz tabela 7 w APD wnioskodawcy), a także postaciami (nie tylko dostępny w postaci saszetek z właściwą ilością proszku, ale również w płynie gotowym do spożycia czy batonie; pacjenci mogli otrzymywać więcej niż 1 postać produktu). Tym samym różnice te mogły wpływać na uzyskane wyniki w badaniu.

**W analizie ekonomicznej różnice w użyteczności między porównywanymi technologiami oparto o założenie**, że produkt PKU Sphere pozwoli na przyjęcie zalecanej dobowej dawki białka, natomiast stosowanie komparatora będzie związane z dostarczeniem mniejszej dawki niż zalecana w populacji pacjentów, którzy mają problem z *compliance* (a tym samym problemy z utrzymaniem prawidłowego poziomu Phe). Niniejsze założenie nie ma odzwierciedlenia w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej. W modelu wnioskodawcy zawarto wyższe wartości stężenia Phe, np. dla komparatora, niż te wynikające z badań po zastosowaniu porównywanych terapii. Miało to przełożenie na oszacowane użyteczności, a tym samym uzyskane QALY.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazywali, że środki zawierające glikomakropeptyd na bazie białek serwatkowych (np. PKU Sphere) ze względu na smak, powinny być postrzegane jako bardziej akceptowalne przez pacjentów. Ze względu na korzystniejsze właściwości organoleptyczne środek PKU Sphere może przypuszczalnie poprawić skuteczność stosowania diety niskofenylalaninowej. „O ile przedmiotowy preparat będzie dobrze tolerowany przez pacjentów, jego stosowanie korzystnie wpłynie na osiąganie celów terapeutycznych”. W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości braku tolerancji produktu PKU Sphere przez pacjentów, co może wpłynąć na zawyżenie oszacowanego efektu zdrowotnego.

W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym ok. [redacted] pacjentów miało problemy z *compliance* (a pozostali nie mieli). Wartość tę określono na podstawie [redacted]

[redacted] Testowana wartość wpływała w największym stopniu na wyniki analizy (poprzez wzrost QALY dla komparatora, a tym samym współczynnik ICUR o ok. [redacted] w porównaniu z wynikiem analizy podstawowej).

W analizie wnioskodawcy podano, że „przeciętna jakość życia dzieci chorych na PKU zmienia się w kolejnych latach życia (w publikacji Thimm 2013 wykazano, że średnia jakość życia chorych na PKU różni się w poszczególnych przedziałach wiekowych), wobec czego przyjęcie oszacowań jakości życia dla przedziałów wiekowych np. z badania Bosch 2015 nie byłoby do końca uprawnione dla populacji docelowej wnioskowanej technologii medycznej. Te oszacowania zostały włączone do analizy wrażliwości. Jednocześnie w analizie podstawowej wykorzystano dane z badania Bik-Multanowski 2008, przeprowadzonego na populacji dorosłych pacjentów z PKU w Polsce. Tym samym argumentacja podana w analizie wnioskodawcy jest niezrozumiała.

Wszelkie założenia przyjęte w analizie wnioskodawcy są niepewne.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dowody naukowe, które wykorzystano w analizie ekonomicznej przeprowadzono na niewielkich grupach pacjentów z PKU i w krótkich okresach obserwacji, co w kontekście dożywotniej terapii stanowi ograniczenie. Ponadto dotyczą one węższej populacji pacjentów niż wnioskowana (brak danych dla pacjentów w wieku 4-6 lat oraz kobiet w ciąży). Brak jest badań wysokiej jakości dotyczących pacjentów z PKU przyjmujących środek PKU Sphere, w związku z czym w obliczeniach wnioskodawca oparł się na założeniach.

Ograniczenia badań wskazane w rozdziale 4.1.3. niniejszej AWA mają zastosowanie w ocenie analizy ekonomicznej.

W analizie ekonomicznej nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na zmapowanie jakości życia w skali PGWBI (z badania Bik-Multanowski 2008) na skalę EQ-5D, w związku z czym wnioskodawca dokonał własnych estymacji, które związane są z niepewnością.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z 26 listopada 2018 r. w sprawie leków refundowanych zmieniły się (obniżyły) ceny pięciu produktów PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym, neutralnym, owoców leśnych, pomarańczowym i waniliowym), przy czym zmiana ta nie ma wpływu na wyniki analizy (niniejszych produktów nie uwzględniono w obliczeniach, gdyż zawierały inną ilość białka w opakowaniu niż wnioskowane śsspż).

W obliczeniach wnioskodawcy wykorzystano oficjalne ceny komparatorów, które nie zawierają ewentualnych RSS, w związku z czym mogą one nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ.



### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawca poinformował o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej, konwergencji i zewnętrznej, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono czy wprowadzenie zerowych bądź skrajnych wartości poszczególnych parametrów „(rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości)” wpływa na zachowanie prawidłowego kierunku w wynikach, głównie kosztach całkowitych. Przedstawiono raport z przeprowadzonej walidacji, który można uznać za wystarczający. „Sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.”

W ramach walidacji konwergencji nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, które dotyczyły ocenianej technologii medycznej. W analizie wnioskodawcy podano, że przedmiotowy model jest zaadoptowanym modelem wcześniej ocenianego śsspż PKU Gel, zwalidowanym przez Agencję. „W celu dostosowania się do wnioskowanego wskazania zmieniono: przedział wiekowy, w którym analizowana technologia może być stosowana a także wyniki badań z analizy klinicznej, na podstawie których oszacowano efekty zdrowotne. Ponadto zaktualizowano dane refundacyjne oraz demograficzne

W związku z powyższym, wnioskodawca uznał zastosowany sposób modelowania za właściwy.

Ze względu na brak danych długoterminowych w ramach walidacji zewnętrznej przeanalizowano wpływ alternatywnej wartości odsetka chorych z brakiem *compliance* wśród stosujących diety syntetyczne na wyniki analizy. W analizie wrażliwości wartość tego parametru oszacowano (w analizie podstawowej przyjęto 100%). Parametr ten determinował wartości użyteczności w ramieniu komparatora i powodował największy wzrost ICUR wśród parametrów testowanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na przedstawione przez wnioskodawcę wyniki. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że środek PKU Sphere w porównaniu z komparatorem w ocenianym wskazaniu jest technologią bez względu na perspektywę czy zastosowanie RSS. Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniły wnioskowania z analizy podstawowej.

Warto zauważyć, że różnice w wynikach zdrowotnych między porównywanymi technologiami oparto na założeniu (oceniana technologia pozwoli na spożycie zalecanej dawki białka wyłącznie u pacjentów z brakiem *compliance*, dzięki czemu pacjent utrzyma stężenie Phe w normie), które jest niepewne. Ograniczeniem przedstawionych wyników jest także brak danych wysokiej jakości oraz długoterminowych dotyczących ocenianego zagadnienia.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) związanych z objęciem refundacją śsspż PKU Sphere u chorych z fenylketonuria od 4 r.ż. Założono, iż PKU Sphere będzie dostępny w ramach refundacji aptecznej.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ). W AWB wnioskodawcy wskazano, iż: „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”.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy na lata 2019-2020 zakładając, że śsspż PKU Sphere zostaną objęte refundacją od 1 stycznia 2019 r.

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkty PKU Sphere nie są finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci z populacji docelowej przyjmują aktualnie refundowane śsspż. W scenariuszu nowym środek 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 będzie wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

AWB wnioskodawcy uwzględniała warianty skrajne (opisane w rozdz. 6.1.2. AWA) oraz analizę wrażliwości, w której testowano niepewne parametry analizy (patrz rozdz. 3 AWB wnioskodawcy i 6.3.2. AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2013.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową zgodną z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym, stanowią chorzy z PKU od 4 r.ż. Liczebność tej populacji została oszacowana na podstawie: danych GUS z 2017 r. dotyczących liczebności populacji Polski oraz danych epidemiologicznych dotyczących PKU w Polsce, pochodzących z Instytutu Matki i Dziecka.

Przy szacowaniu liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskodawca założył, iż preparaty PKU Sphere będą stosowane jedynie przez pacjentów, którzy aktualnie stosują finansowane ze środków publicznych preparaty dietetyczne, zawierające taką samą ilość białka w opakowaniu zbiorczym, co wnioskowane preparaty PKU Sphere, czyli: 450 g białka dla preparatów PKU Sphere 15 oraz 600 g białka dla preparatów PKU Sphere 20.

W związku z powyższym założeniem, w celu wykonania oszacowań liczebności populacji, konieczne było oszacowanie liczby osób, które aktualnie stosują refundowane preparaty z zawartością białka w opakowaniu zbiorczym wynoszącą 450 g i 600 g oraz ilości białka przyjmowanego przez pacjentów. Zostały one oszacowane na podstawie danych NFZ dotyczących liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych diet syntetycznych w okresie styczeń 2015 – luty 2018 oraz danych literaturowych dotyczących zapotrzebowania na białko w populacji docelowej (Cabalska 2000 i Sendek 2001).

Zidentyfikowane preparaty z zawartością białka w opakowaniu zbiorczym wynoszącą 450 g i 600 g są wskazane do stosowania u pacjentów w wieku: Lophlex od 8 r.ż., PKU Cooler i PLU Express od 3 r.ż., natomiast PKU Lophlex LQ od 4 r.ż. Wnioskowane preparaty PKU Sphere można stosować od 4 r.ż. W związku z powyższym w AWB wnioskodawca przyjął następujące założenie: „... 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 powyższym założono iż liczba gramów białka zrefundowana w preparatach Lophlex, PKU Cooler, PLU Express i PKU Lophlex LQ jest w przybliżeniu równa liczbie gramów białka w DIETACH 600 oraz DIETACH 450 (tak wnioskodawca zdefiniował refundowane preparaty z zawartością białka w opakowaniu zbiorczym wynoszącą 450 g i 600 g) zrefundowanych w populacji chorych na fenylketonurię od 4. roku życia.

Przy uwzględnieniu powyższych założeń na podstawie danych NFZ obliczono liczbę gramów białka zrefundowanych w poszczególnych miesiącach między styczniem 2015 a lutym 2018 i na ich podstawie wyznaczono linię trendu, dzięki której oszacowano ilość białka zrefundowanego w horyzoncie czasowym AWB wnioskodawcy. W obliczeniach użyto krzywą logarymiczną (testowano również trend wyznaczony na podstawie krzywej liniowej, jednak był on gorzej dopasowany do danych NFZ, niż trend wyznaczony na podstawie krzywej logarymicznej).

W celu oszacowania liczby chorych, którzy spożyją wcześniej oszacowaną refundowaną liczbę gram białka, obliczono średnie zapotrzebowanie na białko z preparatów białkozastępczych u pacjentów z PKU, z uwzględnieniem różnic wynikających z wieku chorych. Wykorzystano do tego celu dane z:

- publikacji Cabalska 2000 dotyczącej źródeł białka u chorych na PKU (przyjęto iż 85% białka pochodzi z preparatów białkozastępczych),
- publikacji Sendeka 2001 dotyczącej średniego dziennego zapotrzebowania na białko w różnych grupach wiekowych (szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli 6 rozdz. 2.5.4 AWB wnioskodawcy).

„Na podstawie danych GUS o liczbie ludności w Polsce w 2017 roku w rocznych przedziałach wiekowych 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). Uwzględniając te obliczenia oszacowano udziały chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych w całej populacji chorych na PKU.”

Na podstawie oszacowanej liczby pacjentów w poszczególnych przedziałach wiekowych, obejmujących całość wnioskowanej populacji docelowej (4-6 lat, 7-9 lat, 10-12 lat oraz > 12 lat) oraz danych o średnim dobowym zapotrzebowaniu na białko z preparatów białkozastępczych, obliczono średnią ważoną dobową dawkę białka w populacji docelowej.

„Wykorzystując dane o rocznym spożyciu białka z DIET 600 oraz DIET 450 (tak wnioskodawca zdefiniował refundowane preparaty z zawartością białka w opakowaniu zbiorczym wynoszącą 450 g i 600 g – komentarz analityka Agencji) w horyzoncie czasowym analizy (...) oraz średnią ważoną dobową dawkę białka z preparatów białkozastępczych w populacji docelowej (...), obliczono wielkość populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 w I i II roku analizy.”

Oszacowania wydatków w scenariuszu istniejącym i nowym w AWB wnioskodawcy zostały przeprowadzone dla populacji obliczonej na podstawie liczebność chorych stosujących aktualnie refundowane preparaty z zawartością białka w opakowaniu zbiorczym wynoszącym 450 g i 600 g. Wnioskowane śspż przejmą udziały w tak oszacowanym rynku.

#### Udziały w rynku

„W ramach analizy założono, że udziały preparatu PKU Sphere będą rosły proporcjonalnie zgodnie z trendem liniowym (w AWB wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru trendu liniowego – komentarz analityka Agencji) w horyzoncie czasowym od stycznia 2019 r. do grudnia 2020 r. (...) 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). (...) założono, iż PKU Sphere jako piąta zrefundowana 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 (a AWB wnioskodawcy nie przedstawiono innego uzasadnienia dla przyjęcia powyższego założenia).

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.

Uwzględniając udziały w rynku (...) oraz wielkość populacji stosującej DIETY 600 i DIETY 450 (...) oszacowano średnią liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną w I i II roku analizy."

### Koszty

W AWB wnioskodawcy jako koszty różniące uwzględniono jedynie koszty środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

„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.”

Dawkowanie uwzględnionych w AWB wnioskodawcy ŚSSPŻ oszacowano na podstawie:

- oszacowanej w AE wnioskodawcy struktury populacji chorych na PKU w Polsce;
- dobowego zapotrzebowaniu na białko z preparatów białkozastępczych w poszczególnych grupach wiekowych oraz łącznego zapotrzebowania całej populacji docelowej;
- obliczenia udziałów zapotrzebowania na białko poszczególnych grup wiekowych w całkowitym zapotrzebowaniu na białko populacji docelowej;
- obliczenia udziałów poszczególnych śsspż w terapii pacjentów z poszczególnych grup wiekowych;
- obliczenia udziału „DIET 600 oraz DIET 450” w poszczególnych przedziałach wiekowych populacji docelowej oraz oszacowania struktury teoretycznej populacji stosującej „DIETY 600 i DIETY 450”.

Na podstawie powyższych obliczeń i założeń oszacowano całkowite koszty leczenia dietetycznego pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym.

Cenę jednostkową poszczególnych preparatów PKU Sphere uzyskano od wnioskodawcy. Ceny pozostałych śsspż uwzględnionych w AWB wnioskodawcy ustalono na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 26 kwietnia 2018 r. Poziom odpłatności w przypadku wszystkich finansowanych diet eliminacyjnych to ryczałt. Każdy ze śsspż stosowanych w fenyloketonurii jest finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli podano liczby pacjentów w wariancie podstawowym, a w nawiasie w wariantach skrajnych (dla których wyniki przedstawiono w tab. 30 niniejszej AWA).

**Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok
<b>Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku</b>	4 944 (4 614 – 5 273)	4 944 (4 614 – 5 273)
<b>Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana</b>	0	0
<b>Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym</b>	42* (41 – 43)	130* (126 - 134)

\* W związku z przyjęciem przez wnioskodawcę założenia o liniowym i równomiernym wzroście udziałów wnioskowanych preparatów w analizowanym rynku, podane liczebności populacji dotyczą ostatniego miesiąca danego roku.

Łączna liczba pacjentów uwzględnionych w oszacowaniach AWB wnioskodawcy wynosi 837 chorych w I roku i 842 chorych w II roku horyzontu czasowego analizy. Jest to oszacowana liczebność populacji pacjentów stosujących aktualnie refundowane preparaty z zawartością białka w opakowaniu zbiorczym wynoszącą 450 g i 600 g.

Ze względu na niewielkie różnice między perspektywą płatnika publicznego i wspólną, w AWB wnioskodawcy przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika.

**Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (perspektywa NFZ)**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty PKU Sphere	■	■	■	■
Koszty pozostałych diet	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty PKU Sphere	■	■	■	■
Koszty pozostałych diet	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty PKU Sphere	■	■	■	■
Koszty pozostałych diet	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianych śsspż będzie związane z ■■■■■■■■■■

- ■■■■■■■■■■

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany ŚSSPŻ zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Przy szacowaniu liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana nie przedstawiono wiarygodnego uzasadnienia dla założenia, iż preparaty PKU Sphere będą stosowane jedynie przez pacjentów, którzy aktualnie stosują finansowane ze środków publicznych śsspż, zawierające taką samą ilość białka w opakowaniu zbiorczym, co wnioskowane preparaty PKU Sphere. Informacje zawarte w opinii eksperta otrzymanej przez Agencję również nie potwierdzają powyższego założenia.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że założenie to jest zgodne z zapisami ustawy o refundacji.
Czy założenia dotyczące finansowania ŚSSPŻ (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku ŚSSPŻ zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założono, iż preparaty PKU Sphere będą konkurowały jedynie z innymi preparatami zawierającymi w opakowaniu zbiorczym taką samą ilość białka – jednocześnie nie przedstawiono żadnego uzasadnienia dla takiego założenia. Oszacowania zmian rynku zostały wykonane przy uwzględnieniu powyższego założenia. Odnaleziono 4 takie preparaty. „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”. Informacje zawarte w opinii eksperta otrzymanej przez Agencję również podważają powyższe założenie.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku ŚSSPŻ są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL wnioskodawcy wskazano jako komparator wszystkie refundowane we wnioskowanym wskazaniu śsspż, podczas gdy w AWB wnioskodawcy przyjmuje się jako komparatory jedynie śsspż, zawierające taką samą ilość białka w opakowaniu zbiorczym, co wnioskowane preparaty PKU Sphere. W AE wnioskodawcy przyjęto takie same założenia jak w AWB wnioskodawcy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Zgodnie z danymi NFZ refundowane śsspż we wnioskowanym wskazaniu otrzymuje w Polsce rocznie ~1 700 pacjentów, natomiast w AWB wnioskodawcy oszacowana populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia mogła by być finansowana w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi ~800 pacjentów (liczba pacjentów stosujących aktualnie diety z zawartością białka w opakowaniu zbiorczym wynoszącą 450 g i 600 g, zgodnie z założeniami wnioskodawcy wnioskowane śsspż przejmą 20% udziałów w tej populacji).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Na przedmiotowych wnioskach refundacyjnych zadeklarowano, względem oszacowań AWB, dostawę wystarczającej liczby opakowań PKU Sphere 15 oraz niewystarczającej liczby opakowań PKU Sphere 20.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego ŚSSPŻ spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Uzasadnienie podano w rozdziale 3.1.2.3. niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie podano w rozdziale 3.1.2.3. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych i wrażliwości. Zdaniem analityków Agencji testowane wartości parametrów są zbyt wąskie i nie pozwalają na prawidłową ocenę ryzyk i niepewności związanych z przyjętymi w AWB wnioskodawcy założeniami dotyczącymi oszacowań liczebności populacji pacjentów stosujących wnioskowane preparaty i poziomu przejścia rynku. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne Agencji.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „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 (*na podstawie danych z Instytutu Matki i Dziecka z 2018 r. – komentarz analityka Agencji*) oraz strukturę populacji Polski (*dane GUS z 2017 r. - komentarz analityka Agencji*). 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.”;
- „(...) 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 (...) 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 fenylketonurię 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.”;
- „(...) 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. AWB wnioskodawcy). 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”.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Niepewne jest oszacowanie liczby pacjentów w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Wnioskodawca przyjął założenie, iż wnioskowane preparaty będą stosowane jedynie przez pacjentów aktualnie stosujących śsspż o takiej samej zawartości białka w zbiorczym opakowaniu (450 g białka dla preparatów PKU Sphere 15 oraz 600 g białka dla preparatów PKU Sphere 20). W ten sposób oszacowana liczebność populacji wynosi ~800, natomiast zgodnie z danymi NFZ refundowane śsspż we wnioskowanym wskazaniu otrzymywało w Polsce: 1 677 pacjentów w 2015 r., 1 706 pacjentów w 2016 r., 1 748 pacjentów w 2017 r. oraz 1 699 pacjentów w I, II i III kwartale 2018 r.

Zgodnie z opinią prof. J. Sykut-Cegielskiej pacjenci z PKU rzadko korzystają wyłącznie z jednego preparatu dietetycznego, lecz zwykle korzystają z 2-3 różnych produktów o zróżnicowanej konsystencji, objętości zapachu i smaku. Ekspert wskazała również, iż wnioskowane śsspż mogły by być stosowane również przez m.in. pacjentów z łagodną postacią PKU, którzy aktualnie nie stosują żadnych śsspż. W związku z powyższym, przyjęte przez wnioskodawcę założenie, iż preparaty PKU Sphere będą stosowane wyłącznie przez pacjentów aktualnie przyjmujących refundowane śsspż o takiej samej zawartości białka w zbiorczym opakowaniu, jest wątpliwe. Wnioskowane preparaty będą mogły być stosowane przez wszystkich pacjentów z PKU w wieku powyżej ≥4 r.ż., niezależnie od aktualnie stosowanego lub niestosowanego leczenia za pomocą refundowanych we wnioskowanym wskazaniu śsspż.

W AWB wnioskodawcy założono, iż przejmowanie rynku będzie następowało stopniowo i stan równowagi (w wariacie podstawowym wynoszący 20% udziałów) zostanie osiągnięty w ostatnim miesiącu II roku horyzontu czasowego. W związku z powyższymi wynikami AWB dla I i II roku analizowanego horyzontu czasowego przedstawiają wydatki płatnika publicznego ponoszone w trakcie przejmowania rynku przez wnioskowane preparaty. Wyniki AWB wnioskodawcy nie przedstawiają rocznych wydatków płatnika publicznego po przejściu, założonych w analizie, udziałów w rynku.

Oszacowanie docelowych udziałów w rynku również przeprowadzono przy uwzględnieniu założenia o stosowaniu wnioskowanych preparatów tylko przez pacjentów aktualnie stosujących śsspż o takiej samej zawartości białka w zbiorczym opakowaniu. Odnaleziono 4 tego typu preparaty i na tej podstawie założono, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, na rynku będzie 5 preparatów o takiej samej zawartości białka w opakowaniu i podzielą się one udziałami równomiernie (20%). Przyjęcie tego założenia może zawyżać wyniki AWB wnioskodawcy, gdyż wnioskowane preparaty mogą teoretycznie konkurować z kilkunastoma aktualnie refundowanymi w Polsce we wnioskowanym wskazaniu preparatami.

W obliczeniach wnioskodawcy wykorzystano oficjalne ceny komparatorów, które nie zawierają ewentualnych RSS, w związku z czym mogą one nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

**Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne**

Parametry		Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
Wariant podstawowy					
Udziały PKU Sphere	10% - minimalny				
	30% - maksymalny				
Koszty 1 g białka z diet syntetycznych	minimalny				
	maksymalny				

Największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miała zmiana udziału preparatów PKU Sphere w rynku. W wariantcie minimalnym bez i z RSS wydatki inkrementalne zmniejszyły się o [ ] w I i II roku refundacji, natomiast w wariantcie maksymalnym bez i z RSS wydatki inkrementalne zwiększyły się o [ ] w I i II roku refundacji w porównaniu do wyników analizy podstawowej.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę opinię eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, obliczono, że u ok 400 pacjentów rocznie, będzie można zastosować wnioskowaną technologię, po objęciu jej refundacją. Tym samym przeprowadzono obliczenia własne Agencji, w których do modelu wnioskodawcy zaimplementowano ww. liczbę pacjentów. Poniższe oszacowania przedstawiono dla jednego roku, w którym wnioskowana technologia osiągnęłaby nasycenie rynku (czyli jest stosowana u 400 pacjentów).

**Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji (perspektywa NFZ)**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]	Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Scenariusz aktualny	[ ]	[ ]
Scenariusz nowy	[ ]	[ ]
Koszty sumaryczne	[ ]	[ ]

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazały, że objęcie refundacją ocenianych śsspz będzie związane [ ] z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w wysokości:

- bez RSS: [ ] PLN rocznie;
- z RSS: [ ] PLN rocznie.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanych śsspz w perspektywie płatnika publicznego i bez względu na zastosowanie RSS. Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności założeń przyjętych na potrzeby oszacowania populacji, w której wnioskowane preparaty będą stosowane w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej i wielkości rynku przez nie przejętego. Należy zaznaczyć jednocześnie, że to alternatywne wartości dotyczące udziałów w rynku preparatów PKU Sphere, badane w analizie wrażliwości wnioskodawcy, miały największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było „wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) PKU Sphere® stosowanego u osób od 4. roku życia, chorujących na fenyloketonurię (PKU, ang. phenylketonuria), finansowanego w ramach Wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w 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”.

W AR wnioskodawcy przyjęto taki sam horyzont czasowy jak w AWB wnioskodawcy.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania PKU Sphere we wskazaniu fenyloketonuria przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.10.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: PKU Sphere, glicomacropetide, GMP. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje australijskie: PBAC z 2016 i 2017 roku. Rekomendacja z 2016 r. dotyczyła PKU Sphere stosowanego u pacjentów z fenyloketonurią, w wieku 10 lat i powyżej. Natomiast rekomendacja z 2017 r. dotyczyła PKU Sphere 15 stosowanego u pacjentów z fenyloketonurią (nie wskazano ograniczenia wiekowego) oraz zmiany nazwy PKU Sphere (oceniał w 2016 r.) na PKU Sphere 20.

W odnalezionych dokumentach zwrócono głównie uwagę na ograniczone korzyści ze stosowania PKU Sphere dla pacjentów z fenyloketonurią oraz wskazano, iż produkt ten można stosować wymiennie z innymi podobnymi środkami spożywczymi, indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta. W obu rekomendacjach wskazano na brak badań klinicznych dotyczących PKU Sphere.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla PKU Sphere**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2017 i PBAC 2016	fenyloketonuria (PKU)	<p><u>2017</u>  <b>Rekomendacja pozytywna</b>            PBAC rekomenduje finansowanie PKU Sphere 15 jako produktu o ograniczonej korzyści dla pacjentów z fenyloketonurią. Wskazano, iż PKU Sphere można stosować wymiennie z innymi podobnymi środkami spożywczymi, indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta, co może wpłynąć na <i>compliance</i>. Produkt ma być wydawany na receptę. W dokumencie wskazano, iż nie przedłożono żadnych badań klinicznych dotyczących PKU Sphere.            Jako główne komparatory wskazano Camino Pro Bettermilk i PKU Sphere (oceniał przez PBAC w 2016 r.). Rekomendację oparto o analizę minimalizacji kosztów oraz równoważną cenę za gram białka. W dokumencie zwrócono również uwagę na pozytywną opinię Grupy Roboczej ds. Produktów Odżywczych (NPWP, ang. Nutritional Products Working Party) dot. PKU Sphere 15.            Ponadto, w dokumencie odnotowano zmianę nazwy produktu z PKU Sphere na PKU Sphere 20.</p> <p><u>2016</u>  <b>Rekomendacja pozytywna</b>            PBAC rekomenduje finansowanie PKU Sphere jako produktu o ograniczonej korzyści dla pacjentów z fenyloketonurią, w wieku 10 lat i starszych. Ograniczenie wiekowe było zgodne z propozycją wnioskodawcy i wiązało się z dostępnymi danymi klinicznymi dotyczącymi pacjentów powyżej 10 r.ż. Wskazano, iż PKU Sphere można stosować wymiennie z innymi podobnymi środkami spożywczymi, indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta. Produkt ma być wydawany na receptę.            W dokumencie wskazano, iż nie przedłożono żadnych badań klinicznych dotyczących PKU Sphere.            Jako główny komparator wskazano Camino Pro Bettermi k oraz jako pozostałe komparatory: PKU Glylactin 10 i PKU Glylactin 15. Rekomendację oparto o analizę minimalizacji kosztów</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>oraz równoważną cenę za gram białka. W dokumencie zwrócono również uwagę na pozytywną opinię Grupy Roboczej ds. Produktów Odżywczych (ang. Nutritional Products Working Party, NPWP) dot. PKU Sphere.</p> <p>Wskazano, iż w produkcie PKU Sphere była większa ilość Phe (24 mg na 100 ml) niż w Camino Pro Bettermilk (14,4 mg na 100 ml), jednakże, za opinią NPWP, stwierdzono, że nie powinno to prowadzić do klinicznie istotnego wzrostu Phe we krwi., a także mniejsza wartość kaloryczna niż w Camino Pro Bettermilk (co może być korzystne dla niektórych pacjentów). Zwrócono również uwagę, tak, jak w podobnych produktach, na niską zawartość manganu w PKU Sphere.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

W poniższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB (+/- 15%).

**Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego śsspż ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
<b>Chorwacja</b>			
Cypr			
Czechy			
Dania			
<b>Estonia</b>			
Finlandia			
Francja			
<b>Grecja</b>			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
<b>Litwa</b>			
Luksemburg			
<b>Łotwa</b>			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
<b>Portugalia</b>			
<b>Rumunia</b>			
<b>Słowacja</b>			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
<b>Węgry</b>			
Wielka Brytania			
Włochy			

\* Jeśli nie zaznaczono inaczej, wskazany poziom refundacji / informacja o braku w obrocie dotyczy zarówno PKU Sphere 15 i PKU Sphere 20.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę PKU Sphere 15 jest finansowany w 31 krajach UE i EFTA, natomiast PKU Sphere 20 jest finansowany w 31 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. We wszystkich krajach finansowanie PKU Sphere jest

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku było przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- PKU Sphere 15 o smaku waniliowym, proszek, proszek w porcjowanych saszetkach, 27 g (w tym 15 g białka), 30 saszetek, EAN 5060385940112,
- PKU Sphere 15 o smaku czerwonych owoców, proszek w porcjowanych saszetkach, 27 g (w tym 15 g białka), 30 saszetek, EAN 5060385940105,
- PKU Sphere 20 o smaku czerwonych owoców, proszek w porcjowanych saszetkach, 35 g (w tym 20 g białka), 30 saszetek, EAN 5060014059840,
- PKU Sphere 20 o smaku waniliowym, proszek w porcjowanych saszetkach, 35 g (w tym 20 g białka), 30 saszetek, EAN 5060014059857

we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat oparty na glikomakropeptydach (GMP) w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży (zgodnie ze zleceniem MZ: fenyloketonuria).

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

### Problem zdrowotny

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

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

Fenyloketonuria należy do chorób rzadkich. W Polsce PKU występuje ze średnią częstością ok. 1:7 500 żywych urodzeń, co oznacza, że rocznie rodzi się około 60 dzieci chorych na PKU, a co 46 osoba dorosła jest nosicielem zmutowanego genu.

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

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

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał białkozastępcze preparaty bezfeniloalaninowe (diety syntetyczne) stosowane w ramach diety eliminacyjnej: Easiphen, Lophlex, Milupa PKU 2 Mix, Milupa PKU 2 Prima, Milupa PKU 2 Secunda, Milupa PKU 2 Shake, Milupa PKU 3, Milupa PKU 3 Advanta, Milupa PKU 3 Tempora, Phenyl-Free 1, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2HP, PKU Anamix junior, PKU Cooler, PKU Cooler 15, PKU Cooler 20, PKU Express 15, PKU Express 20, PKU Gel, PKU Lophlex LQ, XP Maxamum. Są to śspż aktualnie refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów z fenyloketonurią, powyżej 4 r.ż. W AE i AWB spośród ww. preparatów uwzględniono jedynie te preparaty, które zawierają równoważną ilość białka w opakowaniu, co PKU Sphere (tj. 450 g lub 600 g).

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) PKU Sphere z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, u pacjentów w wieku od 4. roku życia, chorych na fenyloketonurię.

Do analizy włączono 1 prospektywne badanie eksperymentalne (Daly 2017), bez randomizacji, w którym porównywano skuteczność preparatu GMP (składem odpowiadał PKU Sphere 20) z białkozastępczymi preparatami bezfenyloalaninowymi (L-AA) u dzieci i młodzieży w wieku 6-16 lat. Ponadto, włączono 1 badanie RCT (Ney 2016), typu *cross-over*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo preparatów zawierających GMP (produkty Glytactin) z dietami niskofenyloalaninowymi u pacjentów chorych na fenyloketonurię, w wielu powyżej 12 lat oraz 1 badanie dotyczące skuteczności praktycznej (Pinto 2017) preparatów GMP (produktów Glytactin).

Najważniejszymi ograniczeniami analizy są: brak badań obejmujących całą wnioskowaną populację: dzieci w wieku 4-5 lat i kobiet w ciąży. W badaniach Ney 2016 i Pinto 2017 ocenianymi interwencjami były inne niż wnioskowany śsspż, w których ekwiwalent białka pochodził z glikomakropeptydu (GMP) - produktów Glytactin (główne różnice PKU Sphere vs Glytactin Bettermilk: w PKU Sphere mniejsza zawartość węglowodanów, tłuszczów, potasu oraz większa zawartość DHA, Phe, witamin A i D, sodu, wapnia, fosforu i jodu). Ponadto, nie ma żadnych wyników odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania śsspż PKU Sphere, a w odniesieniu do innych produktów zawierających GMP: u dzieci w wieku 4-15 lat i kobiet w ciąży.

W badaniu Daly 2017 wykazano, iż w grupie stosującej cGMP po 6. miesiącach obserwacji poziom Phe we krwi istotnie statystycznie wzrósł względem wartości bazowych (osiągniętych rok przed rozpoczęciem badania), ale nie przekroczył zalecanego zakresu normy. 75% pacjentów miało > poziom Phe po zakończeniu badania niż rok przed badaniem. W grupie L-AA poziom Phe we krwi uległ obniżeniu względem wartości bazowych (wynik NS). W grupie cGMP stężenie Tyr we krwi uległo istotnej statystycznie redukcji względem wartości bazowych, jednak nadal przekraczało zalecaną normę dla tego parametru. Natomiast w grupie L-AA stężenie Tyr nie zmieniło się. W 6. miesiącu obserwacji, w grupie stosującej cGMP stwierdzono istotną statystycznie zmianę stosunku poziomu Phe : Tyr względem wartości bazowych, w grupie kontrolnej różnice te były NS. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do masy ciała, wzrostu i wskaźnika BMI, zarówno dla wartości początkowych i końcowych tych parametrów. Wszyscy pacjenci, którzy stosowali cGMP określili preparat jako bardziej akceptowalny niż stosowane przez nich konwencjonalne bezfenyloalaninowe substytuty białka (lepszy smak, tekstura, zapach oraz lepsze odczucia w ustach).

W badaniu Ney 2016 stężenie Phe we krwi (3. tygodniowy okres obserwacji) nie różniło się między porównywanymi grupami. W grupie GMP obserwowano wzrost stężenia Phe we krwi względem wartości początkowych (różnica NS), natomiast w grupie AA-MF stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia Phe. Różnica zmian stężenia Phe we krwi względem wartości początkowych między porównywanymi grupami była istotna statystycznie. Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poziomu Tyr we krwi. W odniesieniu do stosunku Phe : Tyr, w porównaniu z wartościami początkowymi, w grupie GMP uległ on wzrostowi (NS), natomiast w grupie AA-MF istotnej statystycznie redukcji. Wykazano, że w grupie GMP były IS wyższe oceny niż w grupie AA-MF w odniesieniu do następujących kwestii: lubienia stosowanego produktu, łatwości przestrzegania zaleceń dietetycznych, komfortu spożywania preparatu w warunkach publicznych oraz wygody stosowania produktu poza domem (należy jednak zaznaczyć, że produkty Glytactin w odróżnieniu od PKU Sphere są dostępne w różnych postaciach, w tym napojów i batonów gotowych do spożycia).

W badaniu Pinto 2017, u pacjentów stosujących GMP wykazano IS wzrost poziomu Tyr (mediana) względem wartości początkowych, IS zmniejszenie się stosunku poziomu Phe : Tyr oraz brak istotnych statystycznie różnic w poziomie Phe we krwi w porównaniu do wartości wyjściowych. Wyniki pomiarów antropometrycznych i składu ciała nie uległy zmianie.

## Analiza bezpieczeństwa

W jedynym badaniu oceniającym bezpieczeństwo GMP (produkty Glytactin), w badaniu Ney 2016, w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie, w żadnej z porównywanych grup (GMP vs AA-MF) nie zareportowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego ani innego niż ciężkie zdarzenia niepożądanego.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania śsspż PKU Sphere w porównaniu do aktualnie refundowanych śsspż u osób od 4. roku życia, chorujących na fenyloketonurię.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że śsspż PKU Sphere w porównaniu z komparatorem w ocenianym wskazaniu jest technologią [REDACTED]. Oszacowany ICUR wyniósł [REDACTED] PLN/QALY (z RSS: [REDACTED] PLN/QALY) z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] PLN/QALY (z RSS: [REDACTED] PLN/QALY) z perspektywy wspólnej. Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniały wnioskowania z analizy podstawowej.

Najważniejszym ograniczeniem analizy ekonomicznej było przyjęcie założenia o różnicach w użyteczności między porównywanymi technologiami (założono, że produkt PKU Sphere pozwoli na przyjęcie zalecanej dobowej dawki białka, a stosowanie komparatora będzie związane z dostarczeniem mniejszej dawki niż zalecana w populacji pacjentów, którzy mają problem z *compliance*). Ponadto, analizowane dowody naukowe cechowały się niską jakością i nie zawierały danych długoterminowych dotyczących ocenianej technologii.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatów PKU Sphere w leczeniu pacjentów z PKU w wieku  $\geq 4$  r.ż.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianych preparatów będzie związane z [REDACTED]. Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ bez RSS wyniosą: [REDACTED] PLN w I roku i [REDACTED] PLN w II roku (z RSS w I i II roku odpowiednio: [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN).

Analiza wariantu minimalnego i maksymalnego (przyjęcie odpowiednio minimalnych i maksymalnych wartości dla udziałów preparatów PKU Sphere) wykazała, że wydatki w porównaniu do wyników analizy podstawowej mogą się zmniejszyć lub zwiększyć o [REDACTED] w obu latach horyzontu czasowego analizy.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych ŚSSPŻ refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, co przekłada się na niepewność przedstawionych oszacowań.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (z 2016 i 2017 r.), jedną dotyczącą PKU Sphere 15 i jedną dotyczącą PKU Sphere 20. W odnalezionych dokumentach zwrócono głównie uwagę na ograniczone korzyści ze stosowania PKU Sphere dla pacjentów z fenylketonurią oraz wskazano, iż produkt ten można stosować wymiennie z innymi podobnymi środkami spożywczymi, indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta. W obu rekomendacjach wskazano na brak badań klinicznych dotyczących PKU Sphere. W odniesieniu do PKU Sphere 20 zastosowano ograniczenie dotyczące wieku: produkt stosowany u pacjentów od 10 r.ż.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Nie przedstawiono analizy ekonomicznej dla całej wnioskowanej populacji pacjentów, tj. chorych z fenylketonurią. Dostarczoną analizę ekonomiczną wykonano na chorych „z niestabilnym poziomem Phe i problemami z compliance”, którzy w opinii wnioskodawcy „będą kandydatami do stosowania PKU Sphere w praktyce klinicznej”. Ponadto wydzielenie takiej podgrupy pacjentów nie ma odzwierciedlenia ani w analizie klinicznej ani w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.</p>	<p>NIE</p>	<p>Wnioskodawca potwierdził, że wykonał analizę ekonomiczną na podstawie założenia. W jego opinii założenie to „jest spójne z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy, dotyczącego spożycia preparatów PKU przez dzieci chore na fenylketonurię”. „W przypadku gdy poziom Phe jest kontrolowany i nie ma problemów z przyjmowaniem całej zalecanej dawki białka z diet syntetycznych, w opinii wnioskodawcy nie ma potrzeby, by takiemu choremu zmieniać reżim dietetyczny na PKU Sphere, tym bardziej, że chorzy przyzwyczajają się do dotychczasowej formy żywienia. Preparat PKU Sphere jest skierowany do chorych, którzy mają długookresowy brak wysokiego <i>compliance</i> w związku z różnego rodzaju problemami z przyjmowaniem diet syntetycznych, dlatego też w ramieniu komparatora chorzy mają wynik odpowiedni dla braku <i>compliance</i>.”</p> <p>W opinii analityków Agencji, założenie wnioskodawcy jest niepewne i może nie odzwierciedlać rzeczywistości. Niniejsze założenie nie koresponduje z populacją, zgodną z wnioskowanym wskazaniem, która jest szersza niż ta wynikająca z założenia wnioskodawcy.</p>

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak uwag.

Analiza problemu decyzyjnego:

- w APD wnioskodawcy nie wskazano kodu ATC wnioskowanego śsspż (został wskazany we wniosku refundacyjnym);
- nie zachowano spójności komparatorów między analizami wnioskodawcy: w APD i AKL jako komparatory wskazano aktualnie refundowane diety syntetyczne stosowane w ramach diety eliminacyjnej we wnioskowanym wskazaniu: Easiphen, Lophlex, Milupa PKU 2 Mix, Milupa PKU 2 Prima, Milupa PKU 2 Secunda, Milupa PKU 2 Shake, Milupa PKU 3, Milupa PKU 3 Advanta, Milupa PKU 3 Tempora, Phenyl-Free 1, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2HP, PKU Anamix junior, PKU Cooler 10, PKU Cooler 15, PKU Cooler 20, PKU Express 15, PKU Express 20, PKU Gel, PKU Lophlex LQ, XP Maxamum. Natomiast w AE i AWB uwzględniono jedynie śsspż, które zawierają 450 g lub 600 g białka w opakowaniu;
- badanie włączone do analizy bezpieczeństwa dotyczyło innego śsspż zawierającego GMP niż PKU Sphere. Przeprowadzone było na nielicznej populacji (30 pacjentów), w krótkim okresie obserwacji (3. tygodniowym), należy jednak zauważyć, że fenylketonuria należy do chorób rzadkich.

Analiza kliniczna:

- populacja w badaniach klinicznych jest węższa niż populacja docelowa z wniosku, w badaniach objęto pacjentów od 6 r.ż., natomiast wnioskowane wskazuje dotyczy pacjentów od 4 r.ż.

Analiza ekonomiczna:

- w analizie nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości oraz nie podano zrozumiałego wytłumaczenia dla braku jej uwzględnienia.

Wnioskodawca w swojej analizie podał, że „W analizie wrażliwości będącej częścią niniejszego raportu w większości przypadków bada się łączny wpływ przyjęcia alternatywnych wartości przez kilka parametrów jednocześnie (Tabela 17.). W związku z tym, że analiza wrażliwości jest w tym przypadku zbliżona do analizy scenariuszy, modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów z wykorzystaniem funkcji parametrycznych nie jest możliwe, dlatego też nie wykonano analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu.” Warto zauważyć, że tabeli 17 analizy wnioskodawcy podano wartości parametrów testowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości, w której bada się jednocześnie wpływ jednego parametru na wyniki. W związku z czym nie jest jasne przedstawione wytłumaczenie.

Analiza wpływu na budżet:

- w AWB wnioskodawcy nie przedstawiono sposobu wyszukiwania, kryteriów wyboru źródeł danych, zalety i wady wykorzystanych źródeł oraz kryteriów doboru danych i metod ich analizowania.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Daly 2017	Daly A., et al.: Glycomacropeptide in children with phenylketonuria: does its phenylalanine content affect blood phenylalanine control? <i>J Hum Nutr Diet.</i> 2017; 30 (4): 515-523. Doi:10.1111/jhn.12438
Ney 2017	Ney D. M., et al.: Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial. <i>Am J Clin Nutr</i> 2016; 104: 334-345
Pinto 2017	Pinto A., et al.: Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. <i>Eur J Clin Nutr</i> 2017; 71 (10): 1230-1234

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACMG 2014	Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, et al.: Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. <i>Genet Med</i> 2014; 16: 188-200
ACOG 2015	The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion: Management of Women With Phenylketonuria. Number 636; June 2015
AFDPHE 2005	Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, et al.: Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the French guidelines. <i>Archives de pediatrie</i> 2005; 12: 594-601
ESPKU 2017	Van Wegberg A.M.J, et al.: The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. <i>Orphanet J. Rare Dis.</i> 2017; 12: 162
NIH 2000	The National Institutes of Health: Consensus Development Conference on Phenylketonuria (PKU): Screening and Management. 2000
NIH 2001	Hellekson KL: NIH Consensus Statement on Phenylketonuria. <i>American Family Physician</i> 2001; 63(7): 1430-1432
NSPKU 2014	The National Society for Phenylketonuria (UK) Ltd: Management of Phenylketonuria. 2014
PBAC 2016	Public Summary Document: Glycomacropeptide and essential amino acids with vitamins and mineral. Sachet containing oral powder 35 g, 30, PKU Sphere, Vitaflo Australia Pty Ltd., November 2016 PBAC Meeting <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/glycomacropeptide-formula-pku-sphere-psd-november-2016.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/glycomacropeptide-formula-pku-sphere-psd-november-2016.pdf</a> (data dostępu: 30.10.2018 r.)
PBAC 2017	Public Summary Document: Glycomacropeptide formula with long chain polyunsaturated fatty acids and docosahexaenoic acid and low phenylalanine. Sachets containing oral powder 27 g, 30 (PKU Sphere15) PKU Sphere15; Glycomacropeptide formula with long chain polyunsaturated fatty acids and docosahexaenoic acid and low phenylalanine. Sachets containing oral powder 35 g, 30 (PKU Sphere20) PKU Sphere20, Vitaflo Australia Pty Ltd.; July 2017 PBAC Meeting <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/glycomacropeptide-formula-pku-sphere-psd-july-2017.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/glycomacropeptide-formula-pku-sphere-psd-july-2017.pdf</a> (data dostępu: 30.10.2018 r.)
Sendecka 2001	Sendecka E, Cabalska B: Standardy rozpoznawania i leczenia fenyloketonurii. <i>Med. Wieku Rozwoj</i> 2001; V(1): 77-94

### Pozostałe publikacje

AWA OT.4350.14.2016	Analiza Weryfikacyjna Agencji dot. PKU Gel we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, 2016 r.
Bik-Multanowski 2008	Bik-Multanowski M, et al., Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet, <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2008, 31 Suppl 2:S415-8
Bosch 2015	Bosch AM, et al., Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries, <i>Bosch et al. Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (2015) 10:80
Cabalska 2000	Cabalska B, Characteristics of proteins in dietary treatment of phenylketonuria, <i>Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka</i> 2000, 2(2), s. 125-128
Etykieta PKU Sphere 15	Etykieta produktu PKU Sphere 15 <a href="https://www.nestlehealthscience.us/asset-library/documents/vitaflousa/product%20datasheets/pku-sphere15_datasheet-april-2018.pdf">https://www.nestlehealthscience.us/asset-library/documents/vitaflousa/product%20datasheets/pku-sphere15_datasheet-april-2018.pdf</a> (data dostępu: 10.10.2018 r.)
Etykieta PKU Sphere 20	Etykieta produktu PKU Sphere 20 <a href="https://www.nestlehealthscience.us/asset-library/documents/vitaflousa/product%20datasheets/pkusphere20_datasheet-final-june-12.pdf">https://www.nestlehealthscience.us/asset-library/documents/vitaflousa/product%20datasheets/pkusphere20_datasheet-final-june-12.pdf</a> (data dostępu: 10.10.2018 r.)
Matza 2007	Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes, <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2007, 31;5:47

---

Obwieszczenie MZ z 26.10.2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.
PKU Sphere - protokół	Vitaflo International Ltd.: The introduction and use of PKU sphere, a Glycomacropeptide (GMP) based protein substitute, in children and adults with PKU. January 2017
Thimm 2013	Thimm E, Schmidt LE, Heldt K, Spiekerkoetter U, Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents. J Inherit Metab Dis. 2013, 36(5): 767-72

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla preparatu PKU Sphere (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenyloketonurii, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 31.10.2018 r.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla preparatu PKU Sphere (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenyloketonurii, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 31.10.2018 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla preparatu PKU Sphere (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenyloketonurii, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 31.10.2018 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla preparatu PKU Sphere (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenyloketonurii, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 31.10.2018 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla preparatu PKU Sphere (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowanego w fenyloketonurii, [REDACTED], Wersja 1.0, Warszawa, 25.06.2018 r.