



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
środka spożywczego specjalnego przeznaczenia
żywnościowego
Mevalia PKU Motion
we wskazaniu:
Fenyloketonuria
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.18.2019

Data ukończenia: 17 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Dr. Schar AG/SPA).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Dr. Schar AG/SPA 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Dr. Schar AG/SPA

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CZN	cena zbytu netto
DHA	kwas dokozaheksaenowy (ang. docosahexaenoic acid)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPA	kwas eikozapentaenowy (ang. eicosapentaenoic acid)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HPA	hiperfenyloalaninemia
HRQoL	Jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. Health Related Quality of Life)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
kcal	kaloria
kJ	kilodżul
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
LoE	Poziom dowodów naukowych (ang. Level of Evidence)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAH	hydroksylaza fenyloalaniny
Phe	fenyloalanina
PKB	produkt krajowy brutto
PKU	fenyloketonuria
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
śsspż	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
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	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2.2. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.3. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.4. Ocena analityków Agencji	15
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	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	39

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	41
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	41
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	42
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	53
6.4.	Komentarz Agencji	53
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	55
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	56
10.	Kluczowe informacje i wnioski	57
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	60
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	62
13.	Źródła.....	63
14.	Załączniki.....	65
14.1.	Wykaz analiz wnioskodawcy	65
14.2.	Wykaz refundowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego finansowanych we wskazaniu: fenylketonuria	65

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.11.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1430.2019
PLR.4600.1431.2019
PLR.4600.1432.2019
PLR.4600.1433.2019
PLR.4600.1434.2019

Przedmiot wniosku (art. 35 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:
 - Mevalia PKU Motion Red Fruits 10, płyn, 30x70 ml, kod EAN: 8008698021323,
 - Mevalia PKU Motion Red Fruits 20, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698021309,
 - Mevalia PKU Motion Tropical 10, płyn, 30x70 ml, kod EAN: 8008698021286,
 - Mevalia PKU Motion Tropical 20, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698015476,
 - Mevalia PKU Motion Yellow Fruits 20, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698024331.
 - Wnioskowane wskazanie:
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 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Mevalia PKU Motion 10 Red Fruits: 
 - Mevalia PKU Motion 20 Red Fruits: 
 - Mevalia PKU Motion 10 Tropical: 
 - Mevalia PKU Motion 20 Tropical: 
 - Mevalia PKU Motion 20 Yellow Fruits: 
-

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
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Dr. Schar AG/SPA

Winkelau 9

39014 Burgstall/Postal

Włochy

Wnioskodawca

Dr. Schar AG/SPA

Winkelau 9

39014 Burgstall/Postal

Włochy

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.11.2019 r., znak PLR.4600.1430.2019, PLR.4600.1431.2019, PLR.4600.1432.2019, PLR.4600.1433.2019, PLR.4600.1434.2019 (data wpływu do AOTMiT 13.11.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego¹:

- Mevalia PKU Motion Red Fruits 10, Dietetyczny produkt spożywczy do szczególnych celów medycznych (dieta zbilansowana), stosować w dietetycznym leczeniu fenylketonurii i hiperfenylalaninemii, płyn, 30x70 ml, kod EAN: 8008698021323,
- Mevalia PKU Motion Red Fruits 20, Dietetyczny produkt spożywczy do szczególnych celów medycznych (dieta zbilansowana), stosować w dietetycznym leczeniu fenylketonurii i hiperfenylalaninemii, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698021309,
- Mevalia PKU Motion Tropical 10, Dietetyczny produkt spożywczy do szczególnych celów medycznych (dieta zbilansowana), stosować w dietetycznym leczeniu fenylketonurii i hiperfenylalaninemii, płyn, 30x70 ml, kod EAN: 8008698021286,
- Mevalia PKU Motion Tropical 20, Dietetyczny produkt spożywczy do szczególnych celów medycznych (dieta zbilansowana), stosować w dietetycznym leczeniu fenylketonurii i hiperfenylalaninemii, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698015476,
- Mevalia PKU Motion Yellow Fruits 20, Dietetyczny produkt spożywczy do szczególnych celów medycznych (dieta zbilansowana), stosować w dietetycznym leczeniu fenylketonurii i hiperfenylalaninemii, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698024331,

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: do postępowania dietetycznego w fenylketonurii (PKU) i hiperfenylalaninemii (HPA) u dzieci w wieku 3 lat i starszych, młodzieży i dorosłych.²

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 5.12.2019 r., znak OT.4330.18.2019.AKP.2, w którym Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Wnioskodawca w dn. 20.12.2019 r. w piśmie skierowanym do Ministra Zdrowia, dokonał modyfikacji danych w pierwotnie złożonym formularzu wniosku refundacyjnego, w tym zmiany wnioskowanego wskazania refundacyjnego na: fenylketonuria. Uzupełnienie wymagań minimalnych zostało przekazane 30.12.2019 r., tj. po upływie 21-dniowego terminu. W związku z tym, że czas, który pozostał do wydania rekomendacji Prezesa Agencji pozwolił na ocenę analityczną uzupełnień, zostały one uwzględnione w niniejszej ocenie, w zakresie jaki był możliwy biorąc pod uwagę nieterminowe przekazanie uzupełnień.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Preparat białkozastępczy PKU Motion (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problemu decyzyjnego (APD). [REDAKCE], Centrum HTA, Kraków, lipiec 2019 (aktualizacja: grudzień 2019 r.).
- Preparat białkozastępczy PKU Motion (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza

¹ żywność specjalnego przeznaczenia medycznego według nomenklatury EU, <https://rejestrzp.gis.gov.pl/index.php/szukaj/PKU%20Motion> (nazewnictwo obowiązujące od 20 lipca 2016 zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady UE nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r., <https://gis.gov.pl/zywnosc-i-woda/kategorie-zywnosci-dla-okreslonych-grup/>)

² W piśmie zleającym MZ użyto sformułowania „dietetyczny produkt spożywczy do szczególnych celów medycznych”, niemniej jednak z korespondencji firmy z MZ i z AOTMiT oraz z rejestru GIS (<https://rejestrzp.gis.gov.pl/index.php/szukaj/PKU%20Motion>) wynika, że wnioski refundacyjne dotyczą środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

- kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań. [REDACTED], Centrum HTA, Kraków, lipiec 2019 (aktualizacja: grudzień 2019 r.).
- Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. [REDACTED], Centrum HTA, Kraków, sierpień 2019 r. (aktualizacja: grudzień 2019 r.).
 - Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. [REDACTED], Centrum HTA, Kraków, sierpień 2019 r. (aktualizacja: grudzień 2019 r.).
 - Stosowanie środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion we wskazaniu dieta eliminacyjna w Fenyloketonurii. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. [REDACTED], Centrum HTA, Kraków, sierpień 2019 (aktualizacja: grudzień 2019 r.).
 - Preparat białkozastępczy PKU Motion (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenyloketonurię. Uzupełnienie. Centrum HTA, Kraków, grudzień 2019.

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 (śssp)

<p>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mevalia PKU Motion Red Fruits 10, Dietetyczny produkt spożywczy do szczególnych celów medycznych (dieta zbilansowana), stosować w dietetycznym leczeniu fenyloketonurii i hiperfenyloalaninemii, płyn, 30x70 ml, kod EAN: 8008698021323, • Mevalia PKU Motion Red Fruits 20, Dietetyczny produkt spożywczy do szczególnych celów medycznych (dieta zbilansowana), stosować w dietetycznym leczeniu fenyloketonurii i hiperfenyloalaninemii, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698021309, • Mevalia PKU Motion Tropical 10, Dietetyczny produkt spożywczy do szczególnych celów medycznych (dieta zbilansowana), stosować w dietetycznym leczeniu fenyloketonurii i hiperfenyloalaninemii, płyn, 30x70 ml, kod EAN: 8008698021286, • Mevalia PKU Motion Tropical 20, Dietetyczny produkt spożywczy do szczególnych celów medycznych (dieta zbilansowana), stosować w dietetycznym leczeniu fenyloketonurii i hiperfenyloalaninemii, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698015476, • Mevalia PKU Motion Yellow Fruits 20, Dietetyczny produkt spożywczy do szczególnych celów medycznych (dieta zbilansowana), stosować w dietetycznym leczeniu fenyloketonurii i hiperfenyloalaninemii, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698024331.
<p>Kod ATC</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>Skład</p>	<p><u>PKU Motion Red Fruits:</u></p> <p>Składniki: woda, sok winogronowy z koncentratu 23%, sok truskawkowy z koncentratu 12%, sok wiśniowy z koncentratu 6,5%, L-tyrozyna, L-kwas glutaminowy L-prolina, L-arginino-L-asparagininian, L-asparagininian L-argininy, L-leucyna, glicyna, L-glutaminian L-lizyny, aromat (czerwone owoce), L-walina, L-alanina, L-izoleucyna, cytrynian trójwapniowy, sole wapniowe kwasu cytrynowego, L-histydyna, cystyna, koncentrat z marchwi, węglan magnezu, dwuwunian choline, tri-cytrynian potasu, cytrynian potasu, L-metionina, Emulgator: mono- i diglicerydy kwasów tłuszczowych pochodzenia roślinnego, L-tryptofan, Kwasy: kwas cytrynowy, kwas winowy, Zagęszczacz: guma ksantanowa, L-winian-L-karnityny, Substancje słodzące: sukraloza, fosforan potasowy, sole potasowe kwasu ortofosforowego kwas askorbinowy, kwas L-askorbinowy siarczan żelaza (II) siarczan cynku lub n kotynamid, DL-alfa-tokoferol, siarczan manganu, D-pantotenień wapnia, D-pantotenień sodu, dekspantenol, siarczan miedzi (II), ryboflawina, chlorowodorek pirydoksyny, monoazotan tiaminy palmitynian retinyli, octan retinyli, kwas foliowy (kwas pteroiolo-monoglutaminowy), jodek potasu, chlorek chromu (III) i jego heksahydrat, molibdenian (VI) sodu, selenian (VI) sodu, D-biotyna, witamina K filochinon (fitomenadion), cholekalcyferol, cyjanokobalamina.</p> <p><u>PKU Motion Tropical:</u></p> <p>Składniki: sok brzoskwiowy z koncentratu 33,5%, woda, papaja sok z koncentratu 5,6%, sok jabłkowy z koncentratu 4,8%, L-tyrozyna, L-kwas glutaminowy, L-prolina, L-arginino-L-asparagininian, L-asparagininian L-argininy, L-seryna, L-treonina, fosforan di-wapniowy, sole wapniowe kwasu ortofosforowego, L-asparagininian L-lizyny, L-leucyna, glicyna, byc L-glutaminian L-lizyny, L-walina, L-alanina, L-izoleucyna, Aromat (owoce tropikalne), cytrynian trójwapniowy, sole wapniowe kwasu cytrynowego, L-histydyna, cystyna, węglan magnezu, dwuwunian choline, cytrynian tri-potasu, cytrynian potasu, L-metionina, Emulgator: mono-i diglicerydy kwasów tłuszczowych pochodzenia roślinnego, L-tryptofan, ekstrakt z krokosza barwierskiego, Kwasy: kwas cytrynowy, kwas winowy, Zagęszczacz: guma ksantanowa, L-winian L-karnityny, Substancje słodzące: sukraloza, fosforan potasu, sole potasowe kwasu ortofosforowego, kwas askorbinowy, kwas L-askorbinowy, siarczan żelaza (II), siarczan cynku, Barwniki: beta-karoten, nikotynamid, DL-alfa-tokoferol, siarczan manganu, D-pantotenień wapnia, D-pantotenień sodu, dekspantenol, siarczan miedzi (II), ryboflawina, chlorowodorek pirydoksyny, monoazotan tiaminy, palmitynian retinyli, octan retinyli, kwas foliowy (kwas pteroiolo-monoglutaminowy), jodek potasu, chlorek chromu (III) i jego heksahydrat, molibdenian (VI) sodu, selenian (VI) sodu, lub selenian sodu (IV), D-biotyna, filochinon (fitomenadion), cholekalcyferol, cyjanokobalamina.</p> <p><u>PKU Motion Yellow Fruits:</u></p> <p>Składniki: woda, sok jabłkowy z koncentratu 28,5%, sok cytrynowy z koncentratu 8%, L-tyrozyna, L-kwas glutaminowy, L-prolina, L-arginino-L-asparagininian, L-asparagininian L-argininy, L-seryna, L-treonina, fosforan di-wapniowy, sole wapniowe kwasu ortofosforowego, L-asparagininian L-lizyny, L-leucyna, glicyna, L-glutaminian L-lizyny, L-walina, L-alanina, L-izoleucyna, cytrynian trójwapniowy, sole wapniowe kwasu cytrynowego, L-histydyna, cystyna, węglan magnezu, dwuwunian choline, cytrynian tri-potasowy,</p>

	cytrynian potasu, L-metionina, emulgator: L-tryptofan, kwasy: kwas cytrynowy, kwas winowy, Zagęszczacz: guma ksantanowa, barwnik: karoteny (beta-karoten), L-winian-karnityny, substancje słodzące: sukraloza, naturalny aromat (cytryna), sole potasowe kwasu ortofosforowego, kwas L-askorbinowy, siarczan żelaza (II), siarczan cynku, nikotynamid, DL-alfa-tokoferol, siarczan manganu, D-pantotenian wapnia, D-pantotenian sodu, dekspantenol, siarczan miedzi (II), ryboflawina, chlorowodorek pirydoksyny, monoazotan tiaminy, palmitynian retynilu, octan retynilu, Kwas foliowy (kwas pteroiłomonoglutaminowy), jodek potasu, chlorek chromu (III) i jego heksahydrat, molibdenian (VI) sodu, selenian (VI) sodu, biotyna, filochinon (fitomenadion), cholekalcyferol, cyjanokobalamina.
Wartość odżywcza	Patrz: Tabela 2
Wnioskowane wskazanie	Fenyloketonuria
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu zależy od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta i powinna być określona przez lekarza lub dietetyka.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nie dotyczy

Źródło: Ulotka informacyjna produktu: PKU Motion Red Fruits 10, PKU Motion Red Fruits 20, Mevalia PKU Motion Tropical 10, Mevalia PKU Motion Tropical 20, Mevalia PKU Motion Yellow Fruits 20.

Tabela 2. Wartość odżywcza środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Motion

Składniki odżywcze	Jednostka	PKU Motion		
		100 ml	70 ml (porcja)	140 ml (porcja)
Energia	kJ (kcal)	323 (76)*	230 (54)*	459 (108)*
		337 (79)^		
		317 (75)#		
Tłuszcze	g	0	0	0
- w tym nasycone	g	0	0	0
Węglowodany	g	5,0*	3,5*	7,0*
		5,5^		
		3,7#		
- w tym cukry	g	3,3*	2,3*	4,6*
		4,9^		
		3,0#		
Błonnik	g	0	0	0
Równoważnik białka	g	14	10	20
Sól	g	0,08	0,06	0,11
Sód	mg	30	20	40
Aminokwasy				
L-alanina	g	0,83	0,58	1,16
L-arginina	g	0,76	0,53	1,06
Kwas L-asparaginowy	g	1,12	0,78	1,57
L-cysteina	g	0,35	0,25	0,49
L-histydyna	g	0,36	0,25	0,50
Kwas L-glutaminowy	g	2,25	1,58	3,15
Glicyna	g	1,02	0,71	1,43
L-izoleucyna	g	0,74	0,52	1,04
L-leucyna	g	1,13	0,79	1,58
L-lizyna	g	1,02	0,71	1,43
L-metionina	g	0,23	0,16	0,32
L-fenylalanina	mg	<5 ^a	<5 ^a	<5 ^a
L-prolina	g	1,68	1,18	2,35
L-treonina	g	1,17	0,82	1,64

Składniki odżywcze	Jednostka	PKU Motion		
		100 ml	70 ml (porcja)	140 ml (porcja)
L-tryptofan	g	0,23	0,16	0,32
L-tyrozyna	g	1,83	1,28	2,56
L-walina	g	0,85	0,60	1,19
L-seryna	g	1,27	0,89	1,78
Witaminy				
Witamina A	µg	199 200#	139	279 280#
Witamina D	µg	6,00 5,96#	4,20	8,40 8,34#
Witamina E	mg	4,00 3,76#	2,80	5,60 5,26#
Witamina K	µg	12	8,40	17
Witamina C	mg	19	13	27 26#
Tiamina	mg	0,40 0,45#	0,28	0,56 0,63#
Ryboflawina	mg	0,60	0,42	0,84
Niacyna	mg	5,00 4,99#	3,50	7,00 6,99#
Witamina B6	mg	0,60	0,42	0,84
Kwas foliowy	µg	88	62	123
Witamina B12	µg	1,00 1,19#	0,70	1,40 1,67#
Biotyna	µg	15	11	21
Kwas pantotenowy	mg	2,00 1,88#	1,40	2,80 2,63#
Składniki mineralne				
Potas	mg	172* [^] (10)/ 225* 172 [^] (20) 154#	120* [^]	315* 241 [^] 216#
Wapń	mg	352	246	493
Fosfor	mg	280 273#	196	392 382#
Magnez	mg	90 87#	63	126 122#
Pierwiastki śladowe				
Żelazo	mg	5,00 4,60#	3,5	7,00 6,44#
Cynk	mg	3,00 3,40#	2,10	4,20 4,76#
Miedź	mg	0,40 0,42#	0,28	0,56 0,59#
Mangan	mg	0,80	0,56	1,12
Selen	µg	15	11	21
Chrom	µg	12	8	17
Molibden	µg	23	16	32
Jod	µg	67	47	94

Składniki odżywcze	Jednostka	PKU Motion		
		100 ml	70 ml (porcja)	140 ml (porcja)
Inne				
L-karnityna	mg	23	16	32
Cholina	mg	140	98	196
Osmolarność	mOsm/kg	1656*	-	-
		1880^		
		1724#		

Źródło: str. 47-48 APD Wnioskodawcy

Oznaczenia: ^a może zawierać śladowe ilości fenyloalaniny (<5mg/100ml) pochodzące z koncentratu soku owocowego.

* PKU Motion Tropical.

^ PKU Motion Red Fruits.

PKU Motion Yellow Fruits.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego śsspż

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu*	18.07.2019 r., Główny Inspektorat Sanitarny
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Do postępowania dietetycznego w fenylketonurii (PKU) i hiperfenyloalaninemii (HPA) u dzieci w wieku 3 lat i starszych, młodzieży i dorosłych.
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

* przyjęcie do wiadomości powiadomienia złożonego przez firmę Dr Schar AG/SPA w dn. 11.07.2019 o zamiarze wprowadzenia po raz pierwszy do obrotu na terytorium RP

Źródło: Ulotka informacyjna produktu: PKU Motion Red Fruits 10, PKU Motion Red Fruits 20, Mevalia PKU Motion Tropical 10, Mevalia PKU Motion Tropical 20, Mevalia PKU Motion Yellow Fruits 20.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

3.1.2.2. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Mevalia PKU Motion 10 Red Fruits: [redacted] Mevalia PKU Motion 20 Red Fruits: [redacted] Mevalia PKU Motion 10 Tropical: [redacted] Mevalia PKU Motion 20 Tropical: [redacted] Mevalia PKU Motion 20 Yellow Fruits: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.3. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Fenyloketonuria
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.4. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne śsspż Mevalia PKU Motion jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje postępowanie dietetyczne w fenyloketonurii. Natomiast, zgodnie z dokumentami przekazanymi przez wnioskodawcę może być zastosowany w postępowaniu dietetycznym w fenyloketonurii i hiperfenyloalaninemii u pacjentów od 3 r.ż., natomiast wskazanie refundacyjne nie ogranicza wieku pacjentów.

Grupa limitowa

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy ze względu na odmienny skład, postać i wskazania refundacyjne utworzenie nowej grupy limitowej zgodne jest z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym śsspż Mevalia PKU Motion, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie dostępny w aptece na receptę [redacted] Przyjęte założenie, jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 2 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: Jarochowicz 2007, Yi 2015, raport nr OT.4350.14.2016

Klasyfikacja

Hiperfenyloalaninemie dzieli się na:

- fenyloketonurię klasyczną o ostrym przebiegu (aktywność PAH < 1% wartości prawidłowej, stężenie Phe we krwi przed leczeniem > 1200 $\mu\text{mol/l}$);
- fenyloketonurię o łagodnym przebiegu (aktywność PAH 1-3% wartości prawidłowej, stężenie Phe we krwi przed leczeniem 600-1200 $\mu\text{mol/l}$);
- łagodne hiperfenyloalaninemie (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: Jarochowicz 2007, Szablewski 2007, Blau 2015, raport nr OT.4350.14.2016

Epidemiologia

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

Źródło: AOTM-OT.4350.6/JM/2013, Szablewski 2007, B k-Multanowski 2009, raport nr OT.4350.14.2016

Obraz kliniczny

Plód 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 nieleczone niemowlęta z PKU tracą średnio 1 lub 2 punkty IQ na tydzień w ciągu pierwszego roku życia. Charakterystycznym objawem PKU jest „mysi” zapach dziecka spowodowany kwasem ortohydroksyfenylooctowym oraz jasna karnacja skóry, jasne włosy i oczy. Mogą występować wymioty, wysypki skórne, nadpobudliwość, drgawki, hipotonia mięśniowa, małowłowie.

Źródło: Szablewski 2007, Jarochowicz 2007, raport nr OT.4350.14.2016

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 hiperfenyloalaninemi leczenie często nie jest konieczne. Nietypowe postaci PKU wymagają leczenia żywieniowego oraz podawania środków farmakologicznych.

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

Źródło: Sendecka 2001, Szablewski 2007, Jarosz 2012, Yi 2015, raport nr OT.4350.14.2016

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: Jarochowicz 2007, raport nr OT.4350.14.2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) ≥ 3 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: E70.0 (klasyczna fenylketonuria) wynosiła: 1 584 osób w 2017 r. i 1 613 osób w 2018 r. Spośród pacjentów z fenylketonurią ogółem \acute{s} szpż zrefundowano u 88% w 2017 r. i u 86% w 2018 r.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Liczba pacjentów	2017	2018
liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E70.0	1 839	1 861
liczba pacjentów ≥ 3 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10: E70.0	1 584	1 613
liczba pacjentów ≥ 3 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10: E70.0, u których zrefundowano inne \acute{s} szpż refundowane we wnioskowanym wskazaniu	1 621	1 596

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony polskich i ogólnoeuropejskich towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu (PTWWM), <http://pediatrismetaboliczna.pl/polskie-towarzystwo-wrodzonych-wad-metabolizmu/>
 - Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM), <http://www.ssiem.org/home/welcome.asp>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30-31.12.2019 r. Uwzględniano wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy wytyczne dotyczące fenylketonurii: europejskie European guidelines on PKU 2017, Australasian consensus 2017 i amerykańskie wytyczne ACMG 2014. Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie u pacjentów z fenylketonurią mieszanek aminokwasów wolnych od fenylalaniny. W wytycznych nie odniesiono się do konkretnych preparatów.

Produkty zawierające mieszanek aminokwasów wolnych od fenylalaniny są o dawna podstawą terapii dietetycznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących fenyloketonurii

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>European guidelines on PKU – van Wegberg 2017 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia fenyloketonurii</u></p> <p>Substytucja białek niezawierających fenyloalaniny (Phe), w formie L-aminokwasów, powinna obejmować każdego pacjenta z fenyloketonurią (PKU) leczonego dietą z obniżoną zawartością fenyloalaniny, u którego spożycie białek pochodzących z naturalnych źródeł jest niższe niż zalecają normy FAO/WHO/UNU 2007.</p> <p>Suplementy aminokwasów niezawierające Phe powinny być dostarczane równomiernie w ciągu dnia, przynajmniej 3 razy dziennie.</p> <p>W celu ułatwienia stosowania się do zaleceń, wszyscy pacjenci z PKU powinni mieć wybór odpowiednich dostosowanych do wieku suplementów L-aminokwasów niezawierających Phe. (Siła rekomendacji: B/C)</p> <p>Siła rekomendacji: B: główne dowody obejmują badania 2++, bezpośrednio odpowiadające populacji docelowej, o spójnych wynikach lub ekstrapolowane z badań ocenionych jako 1++ lub 1+; C: główne dowody obejmują badania 2+, bezpośrednio odpowiadające populacji docelowej, o spójnych wynikach lub ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2++</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1++: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu; 1+: dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu; 2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badanie z grupą kontrolną lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem zakłóceń lub błędów i wysokim prawdopodobieństwem przyczynowości związku; 2+: dobrze przeprowadzenie badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem zakłóceń lub błędów i umiarkowanym prawdopodobieństwem przyczynowości związku.</p>
<p>Australasian consensus 2017 (Australia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w fenyloketonurii</u></p> <p>Białka syntetyczne - formuły niezawierające fenyloalanin (Phe) są niezbędne do zaspokojenia zapotrzebowania na białka, niezbędne aminokwasy, m. in. kroskładniki odżywcze i zapotrzebowania energetycznego, a także mogą poprawić odczucie sytości. W cięższych przypadkach fenyloketonurii, odpowiedni preparat niezawierający fenyloalaniny jest krytyczny dla zapobiegania niedoborom białka i mikroskładników odżywczych oraz osiągnięcia i utrzymania optymalnej kontroli metabolizmu.</p> <p>Dowody naukowe wskazują, że dostarczenie innych L-aminokwasów zmniejsza absorpcję fenyloalaniny z przewodu pokarmowego i przechodzenie do mózgu dzięki mechanizmowi konkurencji o systemy przekaźnikowe (van Spronsen 2017). Syntetyczne aminokwasy w preparatach niezawierających Phe są przyswajane i utleniane szybciej niż białka w formie nienaruszonej (Ney 2014, Hartnett 2013, Aldamiz-Echeramia 2014), co skutkuje zmniejszeniem ich zużycia do syntezy białek.</p> <p>Odpowiednie suplementy aminokwasów powinny być dostarczane w celu zapewnienia dodatkowego źródła białek niezbędnych do zaspokojenia całkowitego zapotrzebowania na białka w celu zachowania prawidłowego wzrostu pacjentów i kontroli poziomu Phe u pacjentów z PKU (LoE3).</p> <p>Poziom dowodów naukowych: LoE3 – badania quasi-eksperymentalne (np. badania pseudorandomizowane, badania kohortowe, badania jednoramienne).</p>
<p>ACMG 2014 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozy i postępowania w niedoborach hydroksylazy fenyloalaniny</u></p> <p>Produkty zawierające mieszanke aminokwasów wolnych od fenyloalaniny są o dawna podstawą terapii dietetycznej stosowanej w niedoborach hydroksylazy fenyloalaniny (PAH). Opracowano je w celu spełnienia wymogów dietetycznych, jak również zaspokojenie indywidualnych potrzeb (np. odnośnie smaku lub konsystencji).</p> <p>Poziom dowodów naukowych: głównie 3 lub 4</p> <p>Siła wszystkich rekomendacji: C lub G, zgodnie z klasyfikacją Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN; http://www.sign.ac.uk/)</p>

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics; LoE – poziom dowodów naukowych (Level of Evidence); PAH – hydroksylaza fenyloalaniny; Phe – fenyloalanina; PKU – fenyloketonuria

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię 1 eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu³: do postępowania dietetycznego w fenyloketonurii (PKU) i hiperfenyloalaninemii (HPA) u dzieci w wieku 3 lat i starszych, młodzieży i dorosłych według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Phenyl-free 2 Phenyl-free 2 HP PKU Cooler 10,15,20 Milupa PKU z 2 mix PKU Anamix Junior PKU Lophlex La 10,20</i>
Technologia najtańsza	-
Technologia najskuteczniejsza	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	- nietolerancja smaku preparatu - zbyt duża objętość preparatu - zbyt duża kaloryczność i/lub zbyt mała zawartość ekwiwalentu białka - konieczność przygotowywania odpowiedniego roztworu preparatu (uciążliwość) lub wysoka osmolarność (zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego)
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	- obligatoryjne włączenie dietetyka do zespołu leczącego, wymagane zatrudnienie w Poradniach Chorób Metabolicznych do opieki nad pacjentem z PKU
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	-
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	-
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	-
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie</u> korzystają ze stosowania ocenianej technologii	-
Proszę podać jakie dodatkowe korzyści ze stosowania śsspż Mevalia PKU Motion mogą odnieść pacjenci w porównaniu ze stosowaniem aktualnie refundowanych śsspż	- lepsza akceptacja smaku z powodu znacznej zawartości 44% koncentratu soku owocowego – poprawa komfortu życia - lepsze zbilansowanie pod względem zawartości Ca, Mg, P i Fe w porównaniu z innymi preparatami oraz przestrzeganie zaleceń dietetycznych
Czy Pana/Pani zdaniem Mevalia PKU Motion 10 i 20 będą zastępowały wyłącznie aktualnie refundowane śsspż zawierające taką samą ilość ekwiwalentów białka w opakowaniu, tj. 10 i 20 g?	<i>Raczej tak</i>
Czy Mevalia PKU Motion może być stosowany u pacjentów poniżej 3 r.ż.?	<i>Nie</i>
Inne uwagi	<i>Preparaty te nie zawierają DHA i EPA</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105), obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce jest szereg środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniu: fenyloketonuria. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli w załączniku 14.2.

³ Eksperci zostali poproszeni o opinię przed zawężeniem wskazania przez wnioskodawcę.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Główne: PKU Lophlex LQ 10 PKU Lophlex LQ 20 PKU Cooler 10 PKU Cooler 15 PKU Cooler 20</p> <p>Dodatkowe: PKU Express 15 PKU Express 20 PKU Gel 10</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi, obowiązującą praktyką kliniczną w leczeniu fenyloketonurii jest przede wszystkim dieta eliminacyjna, której podstawą są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenyloalaninowe, stanowiące klasę diet syntetycznych.</p> <p>Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 27 czerwca 2019 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, we wskazaniu: fenyloketonuria, ze środków publicznych w Polsce refundowane są diety eliminacyjne przeznaczone do stosowania u niemowląt oraz dzieci poniżej 3 r.ż.: Milupa PKU 1, Milupa PKU 1 Mix, XP Analog LCP. Ponieważ ww. preparaty finansowane są ze środków publicznych w innej populacji niż wnioskowana (którą stanowią chorzy powyżej 3 r.ż.), nie będą one stanowić odpowiednich komparatorów dla ocenianej interwencji (PKU Motion). Wstępnie wykluczono także dietę eliminacyjną Phenyl-Free 1, przeznaczoną do stosowania u niemowląt i małych dzieci tj. w grupach chorych w całości niezawierających się w populacji docelowej. Pozostałe diety eliminacyjne, za wyjątkiem Easiphen, PKU Lophlex LQ, PKU Cooler, mają postać proszku do sporządzania roztworu/ zawiesiny doustnej lub tabletek powlekanych, jak w przypadku produktu Milupa PKU 3, a inną formę (postać) niż interwencja wnioskowana, tj. PKU Motion.</p> <p>Produkt Easiphen dostępny jest w kartoniku o objętości 250 ml, który stanowi pojedynczą porcję diety i zawiera 16,8 g równoważnika białka (opakowanie zbiorcze – 18 kartoników). Ze względu na różną zawartość białka/porcję, jak i wzbogacony skład o dodatkowe składniki energetyczne oraz wskazanie do stosowania u chorych powyżej 8 r.ż., oceniono, że preparat ten również nie będzie odpowiednim komparatorem dla PKU Motion.</p> <p>Podsumowując, w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej, za odpowiedni komparator do porównania z dietą eliminacyjną Mevalia PKU Motion uznano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie diety eliminacyjnej PKU Lophlex LQ 10, PKU Lophlex LQ 20, • stosowanie diety eliminacyjnej PKU Cooler 10, PKU Cooler 15, PKU Cooler 20. <p>Dodatkowo, za hipotetyczne komparatory uznano technologie podobne, takie jak PKU Express 15, PKU Express 20 oraz PKU Gel 10, które prawdopodobnie nie będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji ze względu na odmienną postać (porcjowane preparaty w proszku) lub ograniczenie wiekowe w przypadku wskazania do stosowania produktu PKU Gel, ale mogą być stosowane wśród chorych z analizowanej populacji i są refundowane ze środków publicznych z odpłatnością ryczałtową.</p>	<p>W procesie selekcji odpowiedniego komparatora wnioskodawca w pierwszej kolejności uwzględnił środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego finansowane ze środków publicznych we wskazaniu fenyloketonuria. Następnie wyeliminowano śsspż, które stosowane są w innej populacji niż wnioskowana oraz te, które mają odmienną postać oraz zawartość białka. Po ww. selekcji ustalone zostały komparatory główne (w postaci płynu) i dodatkowe (w postaci proszku). Wybór technologii alternatywnych uznano za prawidłowy, aczkolwiek zasadnym wydaje się być nierozróżnianie komparatorów na dwie grupy. Jednakże w ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet wszystkie technologie alternatywne rozpatrywano równorzędnie, w związku z czym założony przez wnioskodawcę podział nie stanowi ograniczenia.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy


4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa śsspż Mevalia PKU Motion stosowanego w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań pierwotnych zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci powyżej 3. roku życia, młodzież oraz dorośli chorzy na fenylketonurię.	Pacjenci w wieku poniżej 3. roku życia chorzy na fenylketonurię.	Należy zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazanie refundacyjne nie ogranicza wieku pacjentów. Niemniej jednak przyjęte kryterium włączenia jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym.
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Motion, porcjowany, w postaci płynnej i gotowej do spożycia.	Interwencja inna niż śsspż PKU Motion, porcjowany, w postaci płynnej i gotowej do spożycia.	-
Komparatory	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: <ul style="list-style-type: none"> porcjowane w postaci płynnej, gotowej do spożycia (PKU Cooler, PKU Lophlex LQ) porcjowane w proszku do sporządzania roztworu/ pasty (PKU Gel, PKU Express). 	Śsspż: <ul style="list-style-type: none"> w postaciach innych niż produkty porcjowane, w postaci produktów zawierających glikomakropeptyd lub duże neutralne aminokwasy. 	<i>Przy wyborze komparatorów brano pod uwagę kwestie związane z wygodą i łatwością przygotowania posiłku opartego na białkozastępczym preparacie nisko- lub bezfenyloalaninowym, stąd też uznano, że produkty dostępne w takiej samej postaci jak interwencja wnioskowana (w płynie, porcjowane, gotowe do spożycia) będą stanowiły podstawowe komparatory. Jednocześnie, uwzględniając pozostałe właściwości rozpatrywanych diet eliminacyjnych (porcjowane, zawierające taką samą ilość równoważnika białka) stwierdzono że produkty takie jak: PKU Gel (10 g) i PKU Express (15 g lub 20 g) mogą stanowić dodatkowe interwencje alternatywne (dodatkowe komparatory). (Uzupełnienie wnioskodawcy s. 4).</i>
Punkty końcowe	Punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/ nasilenia choroby (ang. <i>morbidity</i>): <ul style="list-style-type: none"> ocena prawidłowego rozwoju fizycznego (pomiar antropometryczny, zmiany współczynnika wzrostu, masy ciała do wieku, wskaźnik BMI), ocena prawidłowego rozwoju umysłowego, kontrola stężenia fenylalaniny we krwi, kontrola spożycia niezbędnych składników odżywczych (energii, 	Niezgodne z kryteriami włączenia.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>białka, węglowodanów, tłuszczów, wartość energetyczna substytutu białka),</p> <ul style="list-style-type: none"> - stopień akceptowalności preparatu białkozastępczego przez chorego, - stopień stosowania się chorego do zaleceń dietetycznych stanowiących podstawę leczenia - compliance, - punkty końcowe odnoszące się do jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i>, HRQoL). <p>W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa oceniane było ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. <i>serious</i>), o dużym natężeniu (ang. <i>severe</i>), związanych ze stosowaniem substytutu białkowego, - wystąpienia poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych, - przerwania stosowania substytutu białkowego ze względu na złą tolerancję. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne), - badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, manuskrypty badań nieopublikowanych, - badania w języku angielskim oraz polskim, - badania przeprowadzone na ludziach. 	<p>Badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne, - przeprowadzone na zdrowych ochotnikach, - oceniające efektywność kosztową, - stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego). 	<p>Należy zwrócić uwagę, że w związku z nieodnalezieniem badań klinicznych, w których oceniano efektywność kliniczną lub praktyczną śspz Mevalia PKU Motion, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu –</p> <p> Mevalia PKU Motion</p>

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach danych PubMed, Cochrane Library, Embase. Jako datę wyszukiwania podano 10-18.07.2019 r. (data ostatniego przeszukania: 18.07.2019 roku).

Podczas procesu wyszukiwania sprawdzono również rejestry badań klinicznych oraz przeszukano piśmiennictwo zawarte w badaniach pierwotnych.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Cochrane Library, Embase z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianego wskazania i ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15.01.2020 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań dla komparatorów włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gokmen-Ozel 2011, MacDonald 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych**</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowanie badanie kliniczne, w schemacie krzyżowym (ang. <i>cross-over</i>) Interwencja: gotowy do spożycia (ang. <i>ready to drink</i>) produkt białkozastępczy PKU Cooler Okres obserwacji: 5 tygodni</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7-dniowa faza wstępna, - dwutygodniowa Faza A – dotychczas stosowany produkt białkozastępczy,* - dwutygodniowa Faza B – stosowanie gotowego do spożycia produktu białkozastępczego. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek od 3 do 10 lat, - utrzymywanie stężenia feniloalaniny we krwi w zakresie rekomendowanym dla danej grupy wiekowej przez 70% czasu w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, - stosowanie substytutu białkowego z dodatkiem węglowodanów, - możliwość pobierania przez rodziców próbek krwi z kciuka chorego dziecka, - pisemna zgoda rodziców/ opiekunów prawnych i przyzwolenie dziecka. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> stosowanie substytutów białkowych w płynie lub substytutów z dodatkiem tłuszczów w momencie rozpoczęcia leczenia</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> 14 (12 chłopców i 2 dziewczynki)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - współczynnik: węglowodanów do równoważnika białka, - stężenie feniloalaniny we krwi, - parametry antropometryczne (m.in. wzrost, masa ciała), - podaż energii i składn ków odżywczych, - zachowania żywieniowe, zachowania związane ze spożywaniem produktu białkozastępczego.
<p>MacDonald 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych^</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowanie badanie kliniczne, w schemacie krzyżowym (ang. <i>cross-over</i>), Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PKU Express Cooler zawierający 15 g równoważnika białka, - PKU Express proszek 15 g. <p>Okres obserwacji: 6 tygodni Faza 1: produkt białkozastępczy w proszku PKU Express lub w postaci płynu gotowego do spożycia PKU Cooler, Faza 2: produkt białkozastępczy, który nie był stosowany w fazie 1, Faza 3: wybrany, preferowany produkt białkozastępczy w proszku lub płynie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie fenylketonurii wymagającej przyjmowania substytutów białka, - wiek \geq 8 lat, - możliwość stosowania komparatora, tj. produktu białkozastępczego w postaci proszku, PKU Express, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie zdefiniowano</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> 27 (15 kobiet i 12 mężczyzn)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - preferencje odnośnie postaci stosowanego produktu, - stężenie feniloalaniny i tyrozyny we krwi, - praktyczne aspekty związane z przyjmowaniem produktów białkozastępczych w różnych postaciach (m.in. łatwość spożycia, czas potrzebny do spożycia zalecanej porcji, wygoda stosowania, poczucie skrępowania związane z koniecznością spożycia produktu itp.).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Gokmen-Ozel 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Brak	Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne Interwencja: produkt białkozastępczy w płynie, gotowy do spożycia PKU Cooler (10g, 15g, 20g) Okres obserwacji: 2,4 roku (mediana; zakres: 6 miesięcy – 4,1 roku)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie preparatów białkozastępczych w postaci płynnej, gotowej do spożycia przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy, - wcześniejsze stosowanie preparatów białkozastępczych w postaci innej niż płynna, - dostępność co najmniej 6 oznaczeń stężenia fenyloalaniny we krwi przed oraz po rozpoczęciu stosowania produktu w płynie, gotowego do spożycia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - ciąża lub stosowanie eliminacyjnej diety w okresie prekonceptyjnym, - jednoczesne stosowanie tetrahydrobiopteryny, - stosowanie preparatów białkozastępczych w postaci płynnej, gotowej do spożycia przez okres krótszy niż 6 miesięcy, - brak wyników 6 pomiarów stężenia fenyloalaniny we krwi wykonanych przed i po rozpoczęciu badania. <u>Liczba pacjentów</u> 34 (17 kobiet i 17 mężczyzn)	<ul style="list-style-type: none"> - stężenie fenyloalaniny we krwi, - parametry antropometryczne (m.in. wzrost, masa ciała, wskaźnik BMI z-score), - stężenie markerów odżywczych tj. w tym seleniu, cynku, wapnia, witaminy B12 oraz albumin we krwi, - stężenie ferrytyny i hemoglobiny, wartość hematokrytu, średnia objętość krwinek.

* PKU Gel (Vitaflor International) (n=10), kombinacja XP Maxamaid (SHS International) i Aminogran Food Supplement Powder (UCB Pharma) (n=3), kombinacja XP Maxamum (SHS International) i Aminogran Food Supplement Powder (n=1).

** żaden członek zespołu badawczego nie otrzymał wynagrodzenia za przeprowadzenie badania, ale granty naukowe badaczy były częściowo sfinansowane przez firmy Vitaflor International i Nutricia.

^ Konflikt interesów: nie zadeklarowano

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 5-7 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego zostały opisane w rozdziale 8 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań RCT porównujących komparator PKU Cooler względem substytutów białkowych w proszku (Gokmen-Ozel 2011, MacDonald 2008, MacDonald 2006) metodą *Cochrane* (*Cochrane Handbook* 2011) oraz ocenę jakości badania [redacted] dotyczącego wnioskowanej interwencji, w oparciu o skalę opracowaną przez NICE. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

W obu randomizowanych badaniach kontrolnych ryzyka błędu systematycznego w większości domen oceniono jako niejasne lub wysokie. Ocena analityków Agencji była zgodna z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy, jednak ze względu na to, że oba badania RCT były badaniami w układzie naprzemiennym (ang. *cross-over*) ocenę błędu systematycznego zdecydowano się dodatkowo zweryfikować zgodnie z metodą *Cochrane* zalecaną dla tego typu badań (*Cochrane RoB* 2.0 2016).

W badaniach naprzemiennych dodatkowymi czynnikami, które mogą wpłynąć na ryzyko błędu systematycznego (ang. *bias*) są ryzyko błędu przeniesienia (ang. *carry-over effects*) oraz efekty związane z systematycznymi zmianami w czasie badania nie wynikające z zastosowanych interwencji (ang. *period effects*). W obu badaniach ryzyko błędu przeniesienia uznano za stosunkowo niskie ze względu na specyfikę preparatów białkozastępczych oraz oceniane punkty końcowe. Natomiast krótki okres obserwacji znacząco zmniejsza ryzyko pojawienia się istotnych zmian w czasie (ang. *period effects*). Zatem ocena wiarygodności badań metodą dla grup naprzemiennych jest zbliżona do oceny dla grup równoległych. Podsumowując, dla obu badań RCT ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego zostało określone jako wysokie.

Jedynie odnalezione badanie dotyczące ocenionej interwencji, [redacted]

Ocenę przeglądów systematycznych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2 (Rozdział 14.8 AKL). Badanie Rutherford 2005 oceniono jako niskiej jakości, Poustie 2010 było badaniem o jakości umiarkowanej, natomiast badanie Yi 2015 miało wysoką jakość.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg metody Cochrane (Rozdział 14.6 AKL)

Kategoria	Gokmen-Ozel 2011, MacDonald 2008	MacDonald 2006
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne/ wysokie ryzyko błędu systematycznego	Niejasne/ wysokie ryzyko błędu systematycznego
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne/ wysokie ryzyko błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Wysokie ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Wysokie ryzyko błędu systematycznego
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Niejasne/ niskie ryzyko błędu systematycznego
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego

Tabela 14. Ocena [redacted] zgodnie z kryteriami NICE (Rozdział 14.7 AKL)

Oceniane kryterium	[redacted]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	[redacted]
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	[redacted]
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	[redacted]
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	[redacted]
Czy dane zbierane były prospektywnie?	[redacted]
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	[redacted]
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	[redacted]
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	[redacted]
Ocena maksymalna	[redacted]

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (Rozdział 10 AKL):

- [redacted]
2. *Randomizowane badania Gokmen-Ozel 2011-MacDonald 2008 oraz MacDonald 2006 były przeprowadzone bez zamaskowania, obejmowały niewielką liczbę pacjentów (odpowiednio 14 oraz 27), a okres stosowania porównywanych produktów wynosił 2 tygodnie;*
3. [redacted] *a badania Gokmen-Ozel 2011-MacDonald 2008 oraz MacDonald 2006 – dwuośrodkowe;*
4. *W dostępnym abstrakcie badania Gokmen-Ozel 2017 nie podano rodzaju/ nazw porównywanych produktów białkozastępczych w postaci proszku i postaci płynnej, gotowej do spożycia; ponadto nie podano informacji o braku lub zastosowaniu randomizacji w badaniu, a także charakterze porównania (grupy równoległe, skrzyżowane lub tzw. self-control);*
5. *Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej (typu self-control study) obejmowało relatywnie małą liczbę pacjentów (N=34) i było przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym;*

6. Ze względu na niekompletne dane przedstawione w referencyjnych publikacjach [redacted], Gokmen-Ozel 2011-MacDonald 2008, MacDonald 2006, Gokmen-Ozel 2017, Gokmen-Ozel 2009 niemożliwe było przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej uzyskanych wyników;
7. Wszystkie wyniki dla parametrów ciągłych w badaniach RCT Gokmen-Ozel 2011, MacDonald 2008, MacDonald 2006 przedstawiono w postaci mediany, co uniemożliwiało oszacowanie średniej różnicy (MD) między grupami, a tym samym przeprowadzenie oceny istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W publikacji [redacted] zidentyfikowano pewne nieścisłości oraz błędy:

3. W badaniach RCT, porównujących PKU Cooler z substytutami białkowymi w proszku, w ramionach komparatora nie wszyscy pacjenci stosowali wybrane komparatory: w badaniu Gokmen-Ozel 2011, MacDonald 2008, 10 z 14 pacjentów (71,4%) stosowało preparat PKU Gel, a w badaniu MacDonald 2006, 23 z 27 pacjentów (85,2%) stosowało preparat PKU Express. Wnioskodawca odniósł się do tych ograniczeń w rozdziale 9 s. 78 AKL jednak nie ustosunkowano się do tych informacji w ograniczeniach analizy klinicznej.
4. W badaniu Gokmen-Ozel 2009 oceniającego długoterminowe efekty stosowania preparatu PKU Cooler nie odniesiono się do optymalnego (indywidualnego) rozwoju psychoruchowego, wskazanego przez Konsultanta Krajowego prof. dr hab. n. med. Jolantę Sykut-Cegielską, istotnie klinicznego punktu końcowego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (Rozdział 10 AKL):

1. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne interwencji wnioskowanej tj. produktu białkozastępczego PKU Motion, stosowanego w ramach diety eliminacyjnej u chorych na fenylketonurię;

2. [redacted]

3. [redacted]

4. [redacted]

5. [redacted]

6. [REDACTED]
7. Ze względu na brak wiarygodnych badań dotyczących stosowania produktu białkozastępczego PKU Motion w ramach niniejszej analizy przedstawiono oddzielnie wyniki badań, w których oceniano produkty białkozastępcze w postaci analogicznej do interwencji wnioskowanej tj. porcjowane, w płynie i gotowe do spożycia (ang. ready-to-drink);
 8. W wyniku szerokiego wyszukiwania zidentyfikowano 2 prospektywne, randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność, tolerancję i akceptowalność produktu białkozastępczego PKU Cooler (stanowiącego jednocześnie jeden z komparatorów dla PKU Motion) względem porcjowanych produktów białkozastępczych dostępnych w postaci proszku (głównie PKU Gel oraz PKU Express) Gokmen-Ozel 2011, MacDonald 2008, MacDonald 2006;
 9. Ze względu na różny charakter badań oraz rozbieżność ocenianych punktów końcowych, jak i sposób przedstawienia wyników możliwość zestawienia wyników badania dotyczącego interwencji wnioskowanej (PKU Motion) i wyników dostępnych badań dotyczących zastosowania komparatorów tj. PKU Cooler, PKU Express oraz PKU Gel, była bardzo ograniczona;
 10. Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty stosowania produktu białkozastępczego PKU Lophlex LQ tj. porcjowanego substytutu białkowego w płynie, gotowego do spożycia i stanowiącego komparator dla interwencji wnioskowanej;
 11. Odnaleziono 1 retrospektywne badanie typu self-control study, w którym analizowano skuteczność oraz komfort stosowania produktu PKU Cooler Gokmen-Ozel 2009, a także 1 prospektywne badanie dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego, w którym oceniano preferencje pacjentów w zakresie stosowania substytutów białkowych w postaci proszku lub w postaci płynnej, gotowej do spożycia (nie podano rodzaju/nazw porównywanych produktów) Gokmen-Ozel 2017;

12. [REDACTED]
13. Ze względu na dostępne dane oraz niejednorodność badań oraz analizowanych punktów końcowych niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników badań RCT dotyczących stosowania produktu PKU Cooler;
 14. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych opracowań (badań) wtórnych, w których oceniano efekty stosowania produktów białkozastępczych w płynie, porcjowanych i gotowych do spożycia. W niniejszej analizie uwzględniono 3 przeglądy systematyczne, w których ogólnie oceniano efekty stosowania produktów białkozastępczych w ramach ubogofenyloalaninowej diety eliminacyjnej u chorych na fenylketonurię;
 15. Nie zidentyfikowano badań i komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania PKU Motion, jak i stosowania interwencji alternatywnych tj. PKU Cooler oraz PKU Lophlex LQ, spełniających kryteria włączenia do zasadniczej części analizy, jak i dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W AKL wnioskodawcy w ramach zestawienia składu i właściwości wnioskowanej interwencji i wybranych komparatorów (Rozdział 5.4 AKL), zaznaczono, że „badany produkt tj. PKU Motion w przeciwieństwie do preparatów PKU Cooler, PKU Lophlex QL oraz PKU Express i PKU Gel nie zawiera tłuszczów i tauryny” jednak nie określono, jakie może mieć to znaczenie w kontekście pokrycia zapotrzebowania organizmu na składniki odżywcze oraz zapewnienia prawidłowego wzrostu i rozwoju. W tym nie odniesiono się do braku w produkcie kwasów tłuszczowych omega-3: EPA i DHA, na który to brak zwróciła uwagę w swoim stanowisku eksperckim prof. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki odnalezione w badaniach włączonych do analizy zostały zestawione w tabeli poniżej (Tabela 15.) Z uwagi na niejednorodność badań oraz nieprecyzyjne definicje punktów końcowych nie jest możliwe porównanie technologii wnioskowanej z komparatorami.

W jednym odnalezionym badaniu dotyczącym ocenianej interwencji, [REDACTED]

[REDACTED]

Pozostałe badania eksperymentalne włączone do analizy wnioskodawcy dotyczyły komparatorów. W badaniach porównywano PKU Cooler, preparat białkozastępczy w postaci płynnej, porcjowany i gotowy do spożycia, do produktów w postaci proszku do sporządzania roztworu bądź pasty, głównie PKU Gel i PKU Express.

W badaniu opisanych w publikacjach Gokmen-Ozel 2011 i MacDonald 2008, dla porównania PKU Cooler 10 (n=14) vs PKU Gel (n=10) dla 7-dniowego okresu leczenia nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie poziomu stężenia fenyloalaniny we krwi, zmiany masy ciała oraz podaży energii, białka, węglowodanów oraz tłuszczów z naturalnych źródeł pokarmowych. Wykazano natomiast statystycznie istotną różnicę w ilości spożywanej energii dostarczanej przez substytut białka na korzyść produktu PKU Cooler, który dostarczał mniej energii. U wszystkich chorych przyjmujących gotowy do spożycia substytut białkowy w postaci płynnej zaobserwowano całkowitą samodzielność w jego przyjmowaniu względem 58% chorych stosujących produkt w proszku. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

W badaniu MacDonald 2006, w którym porównywano PKU Cooler 15 (n=27) z PKU Express (n=23) i innymi produktami w postaci proszku (n=4), wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść produktu białkozastępczego w postaci płynnej, tj. PKU Cooler, w zakresie stężenia fenyloalaniny we krwi. Ponadto, stwierdzono statystycznie istotne różnice na korzyść produktu PKU Cooler w odniesieniu do lepszego wykorzystania porcji substytutu, większego odsetka pacjentów oceniających preparat jako łatwiejszy i wygodniejszy do stosowania (również poza domem), większego odsetka pacjentów zgłaszających brak skrępowania związany z przyjmowaniem preparatów białkozastępczych.

Długotrwałe efekty stosowania PKU Cooler oceniano w retrospektywnym jednoramiennym badaniu obserwacyjnym Gokmen-Ozel 2009, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 2,4 roku, zakres czasu obserwacji wynosił od 6 miesięcy do 4,1 lat. W badaniu oceniano zmianę stężenia fenyloalaniny we krwi, markery odżywcze oraz parametry antropometryczne. Analiza skuteczności została przeprowadzona w podziale na pacjentów poniżej i powyżej 18. roku życia.

W grupie pacjentów poniżej 18. roku życia stężenie fenyloalaniny we krwi utrzymywało się na takim samym poziomie przed rozpoczęciem i w czasie trwania badania (nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic).

⁴ [REDACTED] (Patrz: Rozdział 4.2.1.2).

⁵ Obliczenia własne ze względu na błąd w publikacji [REDACTED] (patrz: Ograniczenia jakości badań punkt 1 w rozdziale 4.1.3.2).


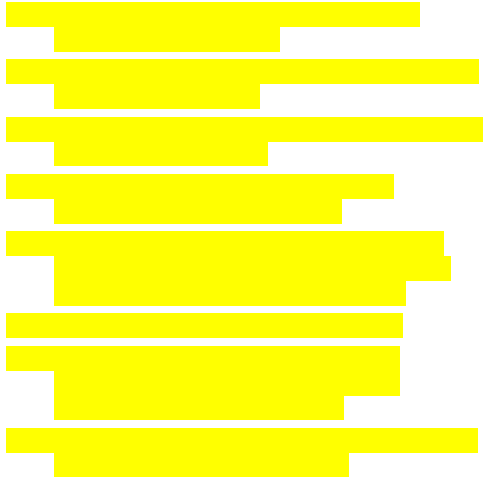

Wśród parametrów biochemicznych, stwierdzono statystycznie istotny wzrost mediany stężenia wapnia, albumin, hemoglobiny i hematokrytu oraz spadek stężenia selenu we krwi. Wszystkie parametry były w normie. Parametry antropometryczne nie uległy zmianie.


W grupie pacjentów powyżej 18. roku życia nastąpiła istotna statystycznie redukcja stężenia fenyloalaniny w osoczu w odniesieniu do wartości przed rozpoczęciem badania. Wzrost wartości stężenia parametrów biochemicznych raportowano dla witaminy B12, wapnia i albumin. U dorosłych pacjentów stosujących PKU Cooler nastąpił wzrost mediany BMI, różnica jednak nie była istotna statystycznie. Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 7 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 15. Zestawienie dostępnych danych z badań oceniających interwencję wnioskowaną (Mevalia PKU Motion) oraz komparatory (PKU Cooler, PKU Express, PKU Gel) – łatwość przyjmowania i tolerancja produktów

Preparat	Mevalia PKU Motion	PKU Cooler vs PKU Gel	PKU Cooler vs PKU Express
Badanie		Gokmen-Ozel 2011, MacDonald 2008	MacDonald 2006
Badane produkty i liczebność grup		PKU Cooler 10 (n=14) vs PKU Gel (n=10) oraz inne produkty w postaci proszku (n=4)	PKU Cooler 15 (n=27) vs PKU Express (n=23) oraz inne produkty w postaci proszku (n=4)
Wiek chorych		Mediana 6,3 lat (3-9,7 lat)	Mediana 30 lat (8-49 lat)
Okres stosowania preparatów		7 dnia fazy wstępnej + 14 dni Okres obserwacji: 5 tygodni	14 dni + 14 dni Okres obserwacji: 6 tygodni
Dostępne wyniki badań			
		bd	bd
Czas potrzebny do spożycia produktu		<ul style="list-style-type: none"> - 64% chorych spożywało porcję preparatu PKU Cooler, jak i preparatu w postaci proszku (głównie PKU Gel) w czasie 5 minut lub krócej, - 29% szybciej spożywało preparat Cooler niż preparat kontrolny w postaci proszku stosowany przed badaniem oraz w pierwszej fazie badania, - 1 pacjent spożywał porcję preparatu PKU Cooler, jak i preparatu w postaci proszku (głównie PKU Gel) w czasie 21-30 minut 	bd
Łatwość przyjmowania produktu*		86% opiekunów wskazało na łatwiejsze podawanie preparatu PKU Cooler w porównaniu do podawania preparatu dostępnego w postaci proszku (głównie PKU Gel). Oszacowana korzyść względna w tym zakresie nie osiągnęła jednak poziomu istotności statystycznej (RB=1,50; 95% CI: 0,91; 2,48; p=0,11).	<ul style="list-style-type: none"> - preparat PKU Cooler został oceniany jako łatwiejszy do stosowania w porównaniu do preparatu w postaci proszku (głównie PKU Express), a różnica między grupami była statystycznie istotna (p<0,001), - 92% pacjentów wskazało na łatwość spożycia preparatu PKU Cooler, a 38% chorych tak samo oceniło zarówno produkt PKU Cooler, jak o preparat w postaci proszku (głównie PKU Express).

Preparat	Mevalia PKU Motion	PKU Cooler vs PKU Gel	PKU Cooler vs PKU Express
Odsetek chorych wskazujących na wygodę stosowania produktu	■	bd	<ul style="list-style-type: none"> - 62% chorych wskazało na większą wygodę stosowania preparatu PKU Cooler, - 12% chorych wskazało na większą wygodę stosowania preparatu w postaci proszku (głównie PKU Express). - Różnica między grupami była statystycznie istotna ($p=0,002$). - 72% chorych wskazało na wygodę stosowania preparatu PKU Cooler poza domem, - 1 pacjent wskazał na większą wygodę stosowania preparatu w postaci proszku (głównie PKU Express) poza domem.
Ocena stopnia skrępowania pacjentów z powodu konieczności spożywania substytutu białkowego	■	bd	<ul style="list-style-type: none"> - stosowanie preparatu PKU Cooler w porównaniu do preparatu w formie proszku (głównie PKU Express) istotnie zmniejszało stopień skrępowania pacjentów z powodu konieczności spożywania substytutu białkowego ($p=0,003$), - 50% chorych wskazało na brak skrępowania w czasie spożywania preparatu PKU Cooler i uczucie skrępowania w czasie konsumowania preparatu w postaci proszku (głównie PKU Express), - 21% chorych raportowało brak skrępowania w czasie stosowania substytutów białkowych niezależnie od postaci, - 25% chorych odczuwało skrępowanie w trakcie przyjmowania obu preparatów.
Czas potrzebny do przygotowania porcji substytutu w postaci proszku	■	bd	<ul style="list-style-type: none"> - 64% chorych: 0-2 minuty, - 28% chorych: 3-5 minut, - 8% chorych: >5 minut.
Stopień wykorzystania saszetki; strata produktu w czasie przygotowania lub spożywania	■	bd	<ul style="list-style-type: none"> - stosowanie preparatu PKU Cooler wiązało się z istotnie lepszym ($p<0,001$) wykorzystaniem całej zawartości porcji w porównaniu do preparatu w postaci proszku (głównie PKU Express)
Zaangażowanie w przygotowywanie porcji substytutu dostępnego w postaci proszku	■	bd	<ul style="list-style-type: none"> - 54% chorych samodzielnie przygotowywało porcję preparatu (głównie PKU Express), - 23% chorych raportowało przygotowywanie porcji preparatu wyłącznie przez rodzica/ partnera.

Preparat	Mevalia PKU Motion	PKU Cooler vs PKU Gel	PKU Cooler vs PKU Express
		bd	bd
Preferencje pacjentów		bd	<ul style="list-style-type: none"> - u 96,3% chorych produktem pierwszego wyboru w 3. fazie badania był preparat PKU Cooler (względem preparatu w postaci proszku, głównie PKU Express), stanowiący jedyny stosowany substytut białkowy u 69% chorych, jak i częściowe źródło białka w przypadku 27% pacjentów

* Oszacowania własne ze względu na błąd w publikacji  (patrz: Ograniczenia jakości badań punkt 1 w rozdziale 4.1.3.2)

bd – brak danych

Tabela 16. Zestawienie dostępnych danych z badań oceniających interwencję wnioskowaną (Mevalia PKU Motion) oraz komparatory (PKU Cooler, PKU Express, PKU Gel) – wyniki dotyczące skuteczności

Preparat	Mevalia PKU Motion	PKU Cooler vs PKU Gel	PKU Cooler vs PKU Express
Badanie		Gokmen-Ozel 2011, MacDonald 2008	MacDonald 2006
Badane produkty i liczebność grup		PKU Cooler 10 (n=14) vs PKU Gel (n=10) oraz inne produkty w postaci proszku (n=4)	PKU Cooler 15 (n=27) vs PKU Express (n=23) oraz inne produkty w postaci proszku (n=4)
Wiek chorych		Mediana 6,3 lat (3-9,7 lat)	Mediana 30 lat (8-49 lat)
Okres stosowania preparatów		7 dnia fazy wstępnej + 14 dni Okres obserwacji: 5 tygodni	14 dni + 14 dni Okres obserwacji: 6 tygodni
Dostępne wyniki badań			
Stężenie fenyloalaniny we krwi		<ul style="list-style-type: none"> - mediana stężenia fenyloalaniny we krwi przed rozpoczęciem badania wynosiła 240 $\mu\text{mol/l}$ (zakres: 150 - 420 $\mu\text{mol/l}$), - stężenie fenyloalaniny w czasie przyjmowania kontrolnego preparatu w postaci proszku (głównie PKU Gel) wynosiło 275 $\mu\text{mol/l}$ (mediana, zakres: 150 - 590 $\mu\text{mol/l}$), - stężenie fenyloalaniny w czasie przyjmowania preparatu PKU Cooler wynosiło 230 $\mu\text{mol/l}$ (mediana, zakres: 41 - 710 $\mu\text{mol/l}$). - Różnica między grupami nie była statystycznie istotna ($p=0,783$). 	<ul style="list-style-type: none"> - mediana stężenia fenyloalaniny we krwi uległa zwiększeniu o 39 $\mu\text{mol/l}$ w wyniku stosowania preparatu w postaci proszku (głównie PKU Express) względem okresu stosowania preparatu PKU Cooler. Raportowana różnica między grupami była statystycznie istotna ($p=0,027$). - 75% chorych raportowało wyższe stężenie fenyloalaniny we krwi w czasie stosowania preparatu w formie proszku (głównie PKU Express) niż preparatu PKU Cooler, a efekt ten był niezależny od kolejności przyjmowania preparatów.
Stężenie tyrozyny we krwi		bd	stężenie tyrozyny we krwi wzrosło o 10 $\mu\text{mol/l}$ (CI: - 0,5 - 25 $\mu\text{mol/l}$) czasie stosowania preparatu w formie proszku (głównie PKU Express), niemniej różnica między grupami nie była istotna statystycznie
Parametry antropometryczne		<ul style="list-style-type: none"> - zmiana masy ciała w czasie stosowania preparatu PKU Cooler w porównaniu do wartości przed badaniem - 0 kg (mediana, zakres: -1; 0,7), - zmiana masy ciała w czasie stosowania preparatu w postaci proszku (głównie PKU Gel) w porównaniu do wartości przed badaniem +0,05 kg mediana, zakres: -0,6; 0,9). 	bd

Preparat	Mevalia PKU Motion	PKU Cooler vs PKU Gel	PKU Cooler vs PKU Express
Podaż wartości odżywczych	■	<ul style="list-style-type: none"> - podaż energii z substytutu w przypadku stosowania PKU Cooler wynosiła 372 kcal/dobę (mediana, zakres: 248 - 434), - podaż energii z substytutu w postaci proszku (głównie PKU Gel) wynosiła 479 kcal/dobę (mediana, zakres: 308 - 550). - Różnica między grupami była statystycznie istotna ($p < 0,001$). - Wartości p dla różnicy zmian w zakresie podaży energii i makroskładników z naturalnych źródeł pokarmu w czasie stosowania preparatu PKU Cooler i preparatu PKU Gel względem wartości sprzed badania: - podaż energii: $p = 0,272$, - podaż białka: $p = 0,683$, - podaż tłuszczów: $p = 0,300$, - podaż węglowodanów: $p = 0,300$. <p>Różnice nie były statystycznie istotne</p>	bd
Zachowania żywieniowe	■	<ul style="list-style-type: none"> - w czasie stosowania preparatu PKU Cooler wykazano zwiększenie ilości zjedanego posiłku wieczornego w porównaniu do okresu stosowania preparatu w postaci proszku (głównie PKU Gel); 92% oraz 75%, jakkolwiek różnica między grupami nie była statystycznie istotna. - w czasie stosowania preparatu PKU Cooler wykazano zmniejszenie nasilenia stresu odczuwanego przez rodziców/ opiekunów w czasie wspólnego posiłku wieczornego względem wartości przed rozpoczęciem badania w porównaniu do okresu stosowania preparatu w postaci proszku (głównie PKU Gel); zmiana w 5-punktowej skali: - 1 vs 0 [mediana], jakkolwiek różnica między grupami nie była statystycznie istotna. 	bd
Zachowania związane z przyjmowaniem substytutów białkowych	■	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana nasilenia stresu u rodziców/ opiekunów w czasie 3 dni podawania preparatu PKU Cooler 3 punkty (mediana, zakres: 3 - 9), - zmiana nasilenia stresu u rodziców/ opiekunów w czasie 3 dni podawania preparatu w postaci proszku (głównie PKU Gel) - 7,5 punktu (mediana, zakres: 3 - 15). - [wyższa punktacja wskazuje na silniejszy stres] 	bd

bd – brak danych

Zestawienie składu produktów

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie składów preparatu Mevalia PKU Motion z komparatorami podstawowymi PKU Cooler oraz PKU Lophlex LQ (Tabela 17). W rozdziale 5.4 AKL wnioskodawcy przedstawiono również zestawienie składu Mevalia PKU Motion względem komparatorów dodatkowych PKU Gel i PKU Express. W przeliczeniu na jednorazowe porcje preparatów białkozastępczych występują niewielkie różnice w odniesieniu do zawartości węglowodanów, aminokwasów, witamin, składników mineralnych i pierwiastków śladowych, pomiędzy interwencją wnioskowaną a komparatorami. Preparat Mevalia PKU Motion dostarcza mniej energii niż preparaty PKU Cooler, PKU Lophlex oraz PKU Gel. W odniesieniu do najbardziej kalorycznej prezentacji – Mevalia PKU Motion Red Fruits, różnicę w energii, względem odpowiednich preparatów zawierających 10 g i 20 g równoważnika białka, wynoszą: 11% dla PKU Cooler 10 i 17% dla PKU Cooler 20; 7% dla PKU Lophlex 10 i 8% dla PKU Lophlex 20; 36% dla PKU Gel 10. W porównaniu do preparatu PKU Express 20, Mevalia PKU Motion Red Fruits 20 dostarcza o 14% więcej energii. Zbytu duża kaloryczność preparatu może prowadzić do wzrostu masy ciała, zatem dostarczanie mniejszej ilości kalorii wraz z substytutem białkowym jest korzystne.

Produkt Mevalia PKU Motion nie zawiera: konserwantów, sztucznych aromatów, lecytyny sojowej (alergen), acesulfamu K (substancja słodząca), sztucznych barwników typu Karmin (czerwień koszenilowa, która występuje w produkcie PKU Cooler i PKU Lophlex QL), syropu kukurydzianego (glukozowo-fruktozowego) oraz sproszkowanego syropu glukozowego, skrobi modyfikowanej.

W skład produktu Mevalia PKU Motion wchodzi sok owocowy z koncentratów (obecny także w produkcie PKU Lophlex QL). Preparat zawiera dodatek kwasu glutaminowego, nie zawiera natomiast tauryny i tłuszczów, w tym kwasu dokozaheksaenowego (DHA), składnika zawartego w produktach PKU Cooler oraz PKU Lophlex LQ.

Tabela 17. Zestawienie składu produktów Mevalia PKU Motion (interwencji wnioskowanej) oraz PKU Cooler oraz PKU Lophlex LQ (komparatorów)

Składniki odżywcze	Jedn.	Mevalia PKU Motion			PKU Cooler				PKU Lophlex LQ		
		100 ml	70 ml (porcja)	140 ml (porcja)	100 ml	87 ml (porcja)	130 ml (porcja)	174 ml (porcja)	100 ml	62,5 ml (porcja)	125 ml (porcja)
Energia	kJ (kcal)	323 (76)* 337 (79)^ 317 (75)#	230 (54)* 236 (56)^	459 (108)* 471 (111)^ 444 (105)#	316 (75)	274 (62)	410 (97)	549 (130)	407 (96) ¹ 406 (96) ²	254 (60) ¹	509 (120) ¹ 508 (120) ²
Tłuszcze	g	0	0	0	0,9	0,8	1,2	1,6	0,35	0,22	0,44
- w tym nasycone	g	-	-	-	0,2	0,2	0,3	0,3	0,08	0,05	0,10
- w tym DHA	g	-	-	-	77	67	100	134	120	75	150
Węglowodany	g	5,0* 5,5^ 3,7#	3,5* 3,9^	7,0* 7,7^ 5,2#	5,1	4,4	6,6	8,9	7,0	4,4	8,8
- w tym cukry	g	3,3* 4,9^ 3,0#	2,3* 3,4^	4,6* 6,9^ 4,2#	3,4	3,0	4,4	5,9	7,0 ³ 3,1 ² 4,9 ⁴	4,4 ³ 1,9 ² 3,1 ⁴	8,8 ³ 3,9 ² 6,1 ⁴
Błonnik	g	0	0	0	-	-	-	-	0,40 ¹ 0,29 ²	0,25 ¹ 0,20 ²	0,50 ¹ 0,40 ²
Równoważnik białka	g	14	10	20	11,5	10	15	20	16,0	10	20
Sól	g	0,08	0,06	0,11	0,16	0,13	0,20	0,26	<0,05	<0,03	<0,06
Sód	mg	30	20	40	60	52	78	104	<20,0	<15,0	<25,0
Aminokwasy											
L-alanina	g	0,83	0,58	1,16	0,53	0,46	0,69	0,92	0,93	0,58	1,16
L-arginina	g	0,76	0,53	1,06	0,86	0,75	1,12	1,50	1,60	1,00	2,00
Kwas L-asparaginowy	g	1,12	0,78	1,57	1,36	1,18	1,77	2,37	1,40	0,88	1,75
L-cysteina	g	0,35	0,25	0,49	0,35	0,30	0,46	0,61	0,41	0,26	0,51
L-histydyna	g	0,36	0,25	0,50	0,53	0,46	0,69	0,92	0,63	0,39	0,79

Składniki odżywcze	Jedn.	Mevalia PKU Motion			PKU Cooler				PKU Lophlex LQ		
		100 ml	70 ml (porcja)	140 ml (porcja)	100 ml	87 ml (porcja)	130 ml (porcja)	174 ml (porcja)	100 ml	62,5 ml (porcja)	125 ml (porcja)
Kwas L-glutaminowy	g	2,25	1,58	3,15	-	-	-	-	-	-	-
L-glutamina	g	0	0	0	-	-	-	-	0	0	0
Glicyna	g	1,02	0,71	1,43	1,35	1,17	1,76	2,35	1,50	0,94	1,88
L-izoleucyna	g	0,74	0,52	1,04	0,93	0,81	1,21	1,62	0,99	0,62	1,24
L-leucyna	g	1,13	0,79	1,58	1,46	1,27	1,90	2,54	1,70	1,06	2,13
L-lizyna	g	1,02	0,71	1,43	0,96	0,84	1,25	1,67	1,30	0,81	1,63
L-metionina	g	0,23	0,16	0,32	0,26	0,23	0,34	0,45	0,27	0,17	0,34
L-feniloalanina	mg	<5 ^a	<5 ^a	<5 ^a	0 ^{**}	0 ^{**}	0 ^{**}	0 ^{**}	0 ^{^^}	0 ^{^^}	0 ^{^^}
L-prolina	g	1,68	1,18	2,35	0,97	0,84	1,26	1,69	1,60	1,00	2,00
L-treonina	g	1,17	0,82	1,64	0,93	0,81	1,21	1,62	0,83	0,52	1,04
L-tryptofan	g	0,23	0,16	0,32	0,29	0,25	0,38	0,50	0,33	0,21	0,41
L-tyrozyna	g	1,83	1,28	2,56	1,37	1,19	1,78	2,38	1,50	0,94	1,88
L-walina	g	0,85	0,60	1,19	1,07	0,93	1,39	1,86	1,10	0,69	1,38
L-seryna	g	1,27	0,89	1,78	0,60	0,52	0,78	1,04	0,87	0,54	1,09
Witaminy											
Witamina A	µg	199 200 [#]	139	279 280 [#]	150	131	195	261	228	143	285
Witamina D	µg	6,00 5,96 [#]	4,20	8,40 8,34 [#]	5,8	5,0	7,5	10	6,4	4,0	8,0
Witamina E	mg	4,00 3,76 [#]	2,80	5,60 5,26 [#]	3,0	2,6	3,9	5,2	2,5	1,6	3,2
Witamina K	µg	12	8,40	17	14	12	18	24	19,9	12,4	24,9
Witamina C	mg	19	13	27 26 [#]	21	18	27	37	14,2	8,9	17,8
Tiamina	mg	0,40 0,45 [#]	0,28	0,56 0,63 [#]	0,40	0,35	0,52	0,70	0,34	0,21	0,43
Ryboflawina	mg	0,60	0,42	0,84	0,44	0,38	0,57	0,77	0,40	0,25	0,50
Niacyna	mg	5,00 4,99 [#]	3,50	7,00 6,99 [#]	2,0	1,7	2,6	3,5	5,7	3,6	7,1
Witamina B6	mg	0,60	0,42	0,84	0,50	0,44	0,65	0,87	0,46	0,29	0,58
Kwas foliowy	µg	88	62	123	58	50	75	101	96,0	60,0	120
Witamina B12	µg	1,00 1,19 [#]	0,70	1,40 1,67 [#]	0,90	0,78	1,2	1,6	1,4	0,88	1,8
Biotyna	µg	15	11	21	7,5	6,5	9,8	13	42,7	26,7	53,4
Kwas pantotenowy	mg	2,00 1,88 [#]	1,40	2,80 2,63 [#]	1,1	0,96	1,4	1,9	1,4	0,88	1,8
Składniki mineralne											
Potas	mg	172 ^{*^} (10)/ 225 [*] 172 [^] (20) 154 [#]	120 ^{*^}	315 [*] 241 [^] 216 [#]	140	122	182	244	80,0 ¹ <20,0 ²	50,0 ¹ <15,0 ²	100 ¹ <25,0 ²
Wapń	mg	352	246	493	230	200	299	400	285	178	356
Fosfor	mg	280	196	392	205	178	267	357	221	138	276

Składniki odżywcze	Jedn.	Mevalia PKU Motion			PKU Cooler				PKU Lophlex LQ				
		100 ml	70 ml (porcja)	140 ml (porcja)	100 ml	87 ml (porcja)	130 ml (porcja)	174 ml (porcja)	100 ml	62,5 ml (porcja)	125 ml (porcja)		
		273 [#]		382 [#]									
Magnez	mg	90 87 [#]	63	126 122 [#]	63	55	82	110	85,6	53,5	107		
Pierwiastki śladowe													
Żelazo	mg	5,00 4,60 [#]	3,5	7,00 6,44 [#]	4,2	3,7	5,5	7,3	4,2	2,6	5,3		
Cynk	mg	3,00 3,40 [#]	2,10	4,20 4,76 [#]	3,2	2,8	4,2	5,6	3,1	1,9	3,9		
Miedź	mg	0,40 0,42 [#]	0,28	0,56 0,59 [#]	0,42	0,37	0,55	0,73	0,42	0,26	0,53		
Mangan	mg	0,80	0,56	1,12	0,29	0,25	0,38	0,50	0,42	0,26	0,53		
Selen	µg	15	11	21	15	13	20	26	21,4	13,4	26,8		
Chrom	µg	12	8	17	8,0	7,0	10	14	8,5	5,3	10,6		
Molibden	µg	23	16	32	13	11	17	23	20,0	12,5	25,0		
Jod	µg	67	47	94	49	43	64	85	46,7	29,2	58,4		
Inne													
L-karnityna	mg	23	16	32	13	11	17	23	10,3	6,44	12,9		
Cholina	mg	140	98	196	115	100	150	200	122	76,3	153		
Inozytol	mg	-	-	-	-	-	-	-	32,5	20,3	40,6		
Tauryna	mg	-	-	-	25	22	33	44	77,1	48,2	96,4		
Osmolarność	mOsm/kg	1656* 1880^ 1724 [#]	-	-	1550	-	-	-	2460	-	-		
Dodatkowe składniki	-	<ul style="list-style-type: none"> - substancja słodząca: sukraloza, - soki owocowe z koncentratów (Tropical: 44% soku z koncentratu brzoskwiowego, papai, jabłkowego; Red Fruits: 1,5% soku z koncentratu winogronowego, truskawkowego, wiśniowego; Yellow Fruits: 36,5% soku z koncentratu jabłkowego, cytrynowego), - barwniki: beta-karoten, ekstrakt z krokosza barwierskiego, - emulgator: mono i diglicerydy roślinnych kwasów tłuszczowych, - zagęszczacz: guma ksantanowa, - regulator kwasowości: kwas cytrynowy, kwas winowy. Nie zawiera konserwantów. 			<ul style="list-style-type: none"> - substancja słodząca: acesulfam K - modyf kowana skrobia kukurydziana - sztuczne i naturalne aromaty - barwniki: karmin (E-120), karoteny, antocyjany - emulgator: lecytyna sojowa, kazeinian sodu (z mleka) - zagęszczacz: guma ksantanowa - sproszkowany syrop glukozowy - maltodekstryna - konserwanty: askorbinian sodu, sorbinian potasu, benzoosan sodu, mieszanina naturalnych tokoferoli, palmitynian askorbylu - rafinowany olej z tuńczyka. 				<ul style="list-style-type: none"> - substancja słodząca: acesulfam K, sukraloza, - soki owocowe z koncentratów (Orange: 45,5% soku z koncentratu pomarańczowego, syrop kukurydziany; Berry: 44,1% soku z koncentratu jabłkowego, winogronowego, czarnej porzeczki, owoców czarnego bzu; Tropical: 28,4% soku z koncentratu pomarańczowego, mango, mandarynki, syrop kukurydziany), - sztuczne aromaty, - barwniki: karmin (E-120), - emulgator: lecytyna słonecznikowa, - stabilizator/ zagęszczacz: m krokrystaliczna celuloza, guma guar, guma ksantanowa, - regulator kwasowości: kwas cytrynowy, - konserwanty: sorbinian potasu, benzoosan sodu, mieszanina tokoferoli, - olej z alg. 				

^a może zawierać śladowe ilości fenyloalaniny (<5mg/100ml) pochodzące z koncentratu soku owocowego.

* Mevalia PKU Motion Tropical. ^ Mevalia PKU Motion Red Fruits. # Mevalia PKU Motion Yellow Fruits. ¹ wartości dla smaków Berries, Orange i Tropical. ² wartości dla smaku Citrus. ³ wartości dla smaków Berries, Orange. ⁴ wartości dla smaku Tropical

** brak dodatku fenyloalaniny. Śladowe ilości fenyloalaniny (<3mg/100ml) mogą pochodzić z innych składników preparatu. ^^ wersje smakowe Orange oraz Berries mogą zawierać śladowe ilości fenyloalaniny (<5mg/100ml) pochodzące z koncentratu soku owocowego.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniach włączonych do przeglądu informacje dotyczące bezpieczeństwa ocenianego preparatu odnaleziono [redacted], w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono natomiast żadnej informacji o bezpieczeństwie stosowania wybranych komparatorów.

W badaniu [redacted]

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18. [redacted] preparatu PKU Motion

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

bd – brak danych

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 Mevalia PKU Motion we wnioskowanym wskazaniu.

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

Na stronach internetowych URPL, EMA i FDA nie odnaleziono oceny bezpieczeństwa produktu Mevalia PKU Motion.

W broszurze produktu PKU Motion zawarto następujące informacje:

- Stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza.
- Produkt przeznaczony dla osób z PKU / HPA w wieku 3 lat i starszych.
- Produkt nieodpowiedni dla osób nie chorujących na fenyloketonurię i hyperfenyloalaninemię.
- Produkt nie jest odpowiedni do stosowania jako jedyne źródło pożywienia.
- Produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych oceniających skuteczność preparatu Mevalia PKU Motion. Jedyne dostępne badanie –



Włączone do przeglądu wnioskodawcy badania dotyczące komparatorów są badaniami wyższej jakości niż badanie dotyczące ocenianej interwencji, ponadto przedstawiono w nich wyniki dotyczące skuteczności komparatorów. Jednakże niejednorodność badań, m.in. ze względu na różnicę w ocenianych punktach końcowych, uniemożliwiła porównanie interwencji wnioskowanej z wybranymi komparatorami czy nawet wiarygodne wnioskowanie w oparciu o zestawienie wyników.

Zestawienie składu ocenianej interwencji i komparatorów wykazało pewne różnice, z których część może mieć znaczenie dla tolerancji i skuteczności leczenia. Zdaniem Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, prof. dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, pacjenci mogą odnieść pewne dodatkowe korzyści ze stosowania śsspż Mevalia PKU Motion ze względu na lepsze zbilansowanie pod względem zawartości Ca, Mg, P i Fe w porównaniu z innymi preparatami oraz przestrzeganie zaleceń dietetycznych. Konsultant Krajowa wskazała również, że lepsza akceptacja smaku z powodu znacznej zawartości 44% koncentratu soku owocowego może poprawiać komfort życia. Należy jednak zwrócić uwagę, że jeden z komparatorów, tj. PKU Lophlex LQ, również zawiera koncentrat soku owocowego.

Preparat Mevalia PKU Motion zawiera dodatek kwasu glutaminiowego, nie ma jednak tauryny i tłuszczów, w tym kwasu dokozaheksaenowego (DHA), składnika zawartego w produktach PKU Cooler oraz PKU Lophlex LQ. W wytycznych European guidelines on PKU – van Wegberg 2017 zaznacza się, że w przypadku braku EPA i DHA w stosowanych substytutach białkowych, powinna być rozważona odpowiednia suplementacja.

Preparat Mevalia PKU Motion dostarcza mniej energii niż preparaty PKU Cooler, PKU Lophlex oraz PKU Gel. W odniesieniu do najbardziej kalorycznej prezentacji – Mevalia PKU Motion Red Fruits, różnicę w energii, względem odpowiednich preparatów zawierających 10 g i 20 g równoważnika białka, wynoszą: 11% dla PKU Cooler 10 i 17% dla PKU Cooler 20; 7% dla PKU Lophlex 10 i 8% dla PKU Lophlex 20; 36% dla PKU Gel 10. W porównaniu do preparatu PKU Express 20, Mevalia PKU Motion Red Fruits 20 dostarcza o 14% więcej energii. Zbyt duża kaloryczność preparatu może prowadzić do nadmiernego wzrostu masy ciała, zatem dostarczanie mniejsze ilości kalorii przez substytut białkowy może być dla pacjentów korzystne.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) Mevalia PKU Motion we wskazaniu diety eliminacyjnej w fenylketonurii u chorych w wieku powyżej 3 lat.*

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano ze *stosowaniem opcjonalnych technologii refundowanych (śsspż w płynie dostępne w porcjach 10 i 20 g: PKU Cooler, PKU Lophlex LQ) oraz podobnych technologii (śsspż w proszku dostępne w porcjach 10 lub 20 g: PKU Express, PKU Gel).*

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

1 miesiąc (w modelu przyjęto, że horyzont czasowy wynosi 0,08 roku).

Dyskontowanie

W analizie nie dyskontowano kosztów i efektów zdrowotnych ze względu na horyzont czasowy nieprzekraczający jednego roku.

Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model został przygotowany w postaci skoroszytu programu MS Excel, w którym oceniano zużycie zasobów medycznych w określonym horyzoncie, a także dopasowano koszty jednostkowe oraz koszty całkowite porównywanych technologii.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy skuteczności klinicznej dla wnioskowanej technologii medycznej przedstawiono [redacted]. Włączone do przeglądu wnioskodawcy badania dotyczące komparatorów są badaniami wyższej jakości niż badanie dotyczące ocenianej interwencji, aczkolwiek znaczne różnice w ocenianych punktach końcowych, uniemożliwiły porównanie czy chociażby zestawienie wyników dla interwencji wnioskowanej z wynikami dla komparatorów. Szczegółowe informacje podsumowujące skuteczność kliniczną wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego przedstawione zostały w rozdz. 4.3 AWA.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty stosowania analizowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, tj. preparatów Mevalia PKU Motion i wybranych komparatorów. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 19. Koszty preparatu Mevalia PKU Motion

CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Tabela 20. Koszt jednostkowy komparatorów⁶ (na podstawie AE wnioskodawcy, str. 25)

Koszt za 1 g	Porcja 10 g [zł]		Porcja 20 g [zł]		Łącznie porcja 10 i 20 g [zł]	
	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna
PKU Cooler	2,0651	2,0758	2,0496	2,0550	2,054	2,060
PKU Express	nd	nd	2,1077	2,1131	2,108	2,113
PKU Gel	2,2588	2,2695	nd	nd	2,259	2,270
PKU Lophlex LQ	1,7728	1,7781	1,7728	1,7781	1,773	1,778

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	Mevalia PKU Motion	PKU Cooler	PKU Lophlex LQ	PKU Express	PKU Gel
Koszt leczenia [zł]					
Koszt inkrementalny [zł]					

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Mevalia PKU Motion

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca zaznaczył w analizie, że *niniejszy problem decyzyjny nie dotyczy technologii lekowej. Tym samym okoliczności, o których mowa w art. 13 ust.3 ustawy o refundacji bezpośrednio nie dotyczą analizowanego środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego.* W opinii analityków Agencji powyższe uzasadnienie jest prawidłowe w związku z czym **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.** Jednocześnie przy oszacowaniach wnioskodawcy istnieje zapis, że podana cena „progowa” dotyczy art. 13 ust. 3, co jest sprzeczne z wcześniej przedstawionym uzasadnieniem. Jednakże biorąc pod uwagę sposób wyliczenia tej ceny, tj. oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem jej stosowania a kosztem stosowania najtańszej technologii opcjonalnej jest równa zero, podane przez wnioskodawcę ceny „progowe” są prawidłowe i obliczone zgodnie z Rozporządzeniem w sp. wymagań minimalnych (§ 5 ust. 4).

⁶ Ceny poszczególnych prezentacji preparatów wybranych jako komparatory znajdują się w załączniku 14.2 AWA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ceny zbytu netto dla poszczególnych prezentacji analizowanej interwencji, przy których różnica między kosztem ich stosowania a kosztem stosowania najtańszej technologii alternatywnej jest równa zero, wynoszą:

[Redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała 45 scenariuszy.

[Redacted] Poniżej przedstawiono wykresy tornado dla poszczególnych porównań.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populacja jest zawężona względem wnioskowanej, gdyż obejmuje pacjentów powyżej 3. roku życia, co jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem, natomiast we wniosku refundacyjnym nie uwzględniono kryterium wieku pacjentów.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto technikę minimalizacji kosztów ze względu na brak badań, w których wykazano by wyższość technologii wnioskowanej nad komparatorami. Jednocześnie nie wykazano braku różnic między porównywanymi interwencjami, w związku z czym najwłaściwszym podejściem wydaje się być przeprowadzenie analizy kosztów konsekwencji. Badania włączone do AKL charakteryzują się dużą heterogenicznością oraz różnorodnymi punktami końcowymi i nie jest możliwe przeprowadzenie miarodajnego

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		porównania uzyskanych wyników, dlatego też nie było możliwe zestawienie efektów zdrowotnych. Wnioskodawca dodatkowo przeprowadził przegląd systematyczny dla wartości użyteczności w analizowanym problemie zdrowotnym, aczkolwiek odnalezione wartości dotyczą kontroli przebiegu choroby, a żadne z badań włączonych do AKL nie posiada dowodów naukowych potwierdzających przewagę jednego śsspż nad innymi w obrębie ww. aspektów wpływających na wagi użyteczności, w związku z czym wnioskodawca przyjął dla każdej interwencji tę samą wagę użyteczności. Powyższe podejście w dalszym ciągu nie umożliwia porównania efektów zdrowotnych analizowanych interwencji, dlatego też w ramach niniejszej AWA zestawiono wyłącznie koszty w miesięcznym horyzoncie czasowym.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W ramach AKL wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny, jednakże [redacted] (szczegóły w rozdz. 4 AWA).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 miesiąc, co jest właściwe ze względu na wybraną technikę analityczną oraz przewlekły charakter choroby i konieczność ciągłego przyjmowania analizowanych preparatów.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	Horyzont czasowy AE nie przekracza jednego roku.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia oraz wybór poszczególnych wartości zostały przeprowadzone dodatkowo (zgodnie z pismem Agencji w sprawie niespełniania wymagań minimalnych przez analizy załączone do wniosku nr OT.4330.18.2019.AKP.2).
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz wielokierunkową analizę wrażliwości testującą łącznie 45 scenariuszy.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono porównanie preparatu Mevalia PKU Motion z komparatorami: PKU Cooler, PKU Lophlex LQ, PKU Express oraz PKU Gel. Przyjęcie takiej strategii analitycznej może budzić pewne wątpliwości ze względu na brak dowodów klinicznych potwierdzających skuteczność analizowanej interwencji (jedynie odnalezione badanie [redacted] oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania do wybranych technologii alternatywnych. Brak dowodów na skuteczność śsspż Mevalia PKU Motion stanowi poważne ograniczenie analizy ekonomicznej, gdyż żadna z technik analitycznych (tj. analiza użyteczności kosztów, analiza minimalizacji kosztów lub analiza konsekwencji kosztów) nie ma w powyższym przypadku zastosowania. Zgodnie z pismem Agencji w sprawie niespełniania wymagań minimalnych przez analizy załączone do wniosku (nr OT.4330.18.2019.AKP.2) zwrócono się z prośbą o dodatkowe przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów oraz przeprowadzenie przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. Wnioskodawca odnalazł wartości użyteczności dotyczące kontroli fenyloketonurii, aczkolwiek nie było możliwe przypisanie wag do poszczególnych interwencji ze względu na niemożność zestawienia wyników zdrowotnych i przeprowadzenia porównania. Zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych analiza weryfikacyjna Agencji musi zawierać analizę ekonomiczną, w związku z powyższym w zaistniałej sytuacji przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów wydaje się być jedynym rozwiązaniem i spełnieniem formalnego warunku. Należy jednak podkreślić, że wnioskowanie z niniejszej AE jest obciążone dużymi ograniczeniami.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej (patrz rozdz. 4.1.4 AWA)*

Komentarz analityka Agencji:

Brak dowodów na skuteczność analizowanej interwencji jest podstawowym i jednocześnie poważnym ograniczeniem AE. Wiarygodność przedstawionych wyników jest niewielka, co uniemożliwia wnioskowanie na temat efektywności kosztowej preparatu Mevalia PKU Motion (szczegóły w rozdz. 5.3.1).

- *Do ograniczeń należy również zaliczyć dostępne informacje na temat średniego zużycia analizowanych śspż w praktyce klinicznej w Polsce. Pomimo braku takich danych w analizie uwzględniono najbardziej wiarygodne założenia i wartości parametrów dotyczących dawkowania. Dane te pochodziły z kilku źródeł, a syntezę odrębnych źródeł informacji należy traktować jako ograniczenie. (...)*

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Model wnioskodawcy został poddany walidacji wewnętrznej, w ramach której systematycznie testowano model wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji oraz testowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

Walidacja konwergencji

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie zidentyfikował opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników analizy w warunkach polskich.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych, gdyż nie odnaleziono żadnych danych wejściowych mogących wpłynąć na bardziej wiarygodne wnioskowanie z niniejszej analizy ekonomicznej. Nie zidentyfikowano również dodatkowych parametrów, które mogłyby wpłynąć na przedstawione przez wnioskodawcę wyniki.

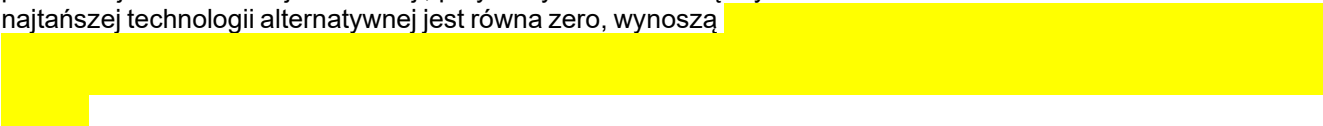
5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując terapię preparatem Mevalia PKU Motion z komparatorami: PKU Cooler, PKU Lophlex LQ, PKU Express oraz PKU Gel przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Mevalia PKU Motion

Największym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak dowodów klinicznych potwierdzających skuteczność analizowanej interwencji (jedyne odnalezione badanie)

oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania do wybranych technologii alternatywnych. Wnioskodawca przedstawił dodatkowo analizę konsekwencji kosztów oraz przeprowadził przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia. W ramach tego przeglądu odnaleziono publikacje, w których prezentowano wartości użyteczności dotyczące kontroli fenylketonurii, aczkolwiek nie było możliwe przypisanie wag do poszczególnych interwencji ze względu na niemożność zestawienia wyników zdrowotnych i przeprowadzenia porównania. Zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych analiza weryfikacyjna Agencji musi zawierać analizę ekonomiczną, w związku z powyższym w zaistniałej sytuacji przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów wydaje się być jedynym rozwiązaniem i spełnieniem formalnego warunku. Należy jednak podkreślić, że wnioskowanie z niniejszej AE jest obarczone dużymi ograniczeniami.

W związku z faktem, iż wnioskowaną technologię stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nie zaś technologia lekowa, w opinii analityków Agencji **okoliczności art. 13 ustawy o refundacji nie mają zastosowania**. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ceny zbytu netto dla poszczególnych prezentacji analizowanej interwencji, przy których różnica między kosztem ich stosowania a kosztem stosowania najtańszej technologii alternatywnej jest równa zero, wynoszą



6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) Mevalia PKU Motion we wskazaniu diety eliminacyjnej w fenylketonurii u chorych w wieku powyżej 3 lat.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i świadczeniobiorcy). W analizie głównej przedstawiono wyniki perspektywy wspólnej, w analizie wrażliwości – perspektywy płatnika.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z fenylketonurią w wieku powyżej 3 lat.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak finansowania śsspż Mevalia PKU Motion ze środków publicznych.

Scenariusz nowy zakłada finansowania śsspż Mevalia PKU Motion ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej, [REDACTED].

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów takich jak udział w rynku leków, liczebność populacji czy grupa limitowa.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie:

- wskaźników zapadalności na fenylketonurię w Polsce;
- wyników analizy medycznych baz danych pacjentów z Polski (Szypowska 2019, Szypowska 2018)
- wielkości sprzedaży opcjonalnych technologii refundowanych.

Dawkowanie

Uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z fenylketonurią w warunkach polskich.

W pierwszej kolejności określono wysokość sprzedaży opcjonalnych technologii z podziałem na prezentacje zawierające porcje 10 g, 15 g i 20 g w latach 2015 – 2018. Następnie wykorzystując średnie spożycie dzienne ekwiwalentu białka (67,2 g/d) i liczbę dni w roku określono liczbę osobo-lat spożycia śsspż w horyzoncie analizy. Wartość tą następnie ekstrapolowano na kolejne lata refundacji.

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki populacji docelowej w celu określenia średniego dobowego zapotrzebowania na białko i oczekiwanego zużycia analizowanych śsspż uwzględniono zależną od wieku średnią masę ciała oraz strukturę wieku.

Koszty

Uwzględniono finansowanie śsspż Mevalia PKU Motion w oddzielnej grupie limitowej.

W analizie podstawowej przyjęto wyznaczanie limitu refundacji w obrębie nowej grupy przez prezentację wnioskowanej technologii o najniższym koszcie jednostkowym (1 g ekwiwalentu białka) na poziomie ceny zbytu netto. W analizowanej grupie preparatów prezentacja ta cechować się będzie najwyższym kosztem po uwzględnieniu wszystkich marż i stawki VAT ze względu na obecność degresywnej marży detalicznej. W przypadku wyznaczania limitu przez prezentację o najwyższym koszcie z uwzględnieniem marży detalicznej, limity finansowania wszystkich analizowanych prezentacji będą na poziomie własnych cen detalicznych zgodnie z zapisami ustawy o refundacji (AE s. 9).

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne, różniące porównywane schematy leczenia – koszt analizowanych śsspż.

W AWB wnioskodawcy uwzględniono dane wejściowe dla kosztów analogiczne, jak w przypadku analizy ekonomicznej. Szczegóły opisano w ocenie AE (patrz: rozdz. 5.1.2).

W opracowaniu wykorzystano strukturę sprzedaży poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii na podstawie prognozy wnioskodawcy (w analizie podstawowej wykorzystano dane dotyczące 1 roku refundacji; tabela poniżej).

Tabela 23.

Udziały w rynku

W ramach nowego scenariusza założono przejęcie przez wnioskowaną technologię części rynku sprzedaży refundowanych śsspż. Przyjęto, że zmiana statusu refundacyjnego wnioskowanej technologii spowoduje wzrost jej wykorzystania kosztem tylko refundowanych śsspż, które mają podobną postać, tj. preparatów dostępnych pod postacią gotowych porcji zawierających 10 lub 20 g ekwiwalentu białka w płynie (PKU Cooler, PKU Lophlex LQ) oraz dodatkowo porcje zawierające 15 g ekwiwalentu białka.

W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo technologie podobne (PKU Express, PKU Gel), które prawdopodobnie nie będą zastępowane (lub będą zastępowane w niewielkim stopniu) przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji ze względu na odmienną postać (proszki porcjowane), ale mogą być stosowane wśród chorych z analizowanej populacji i są refundowane ze środków publicznych.

Testowano 3 warianty dotyczące szacunkowej sprzedaży wnioskowanej technologii po objęciu refundacją. W wariantcie podstawowym prognozy oparto o docelowe wykorzystanie PKU Gel wśród wszystkich analizowanych skondensowanych preparatów porcjowanych (w tym wariantcie uwzględniono faktyczny udział nowego śsspż po uzyskaniu refundacji).

W wariantach analizy wrażliwości testowano: założenia dotyczące innego śsspż ocenianego przez AOTMiT (PKU Sphere) i stosowanego w analizowanym wskazaniu; prognozy wnioskodawcy w zakresie docelowej liczby sprzedanych opakowań wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji (opierające się na porównaniu rynku sprzedaży skondensowanych preparatów porcjowanych w płynie w Polsce i innych krajach europejskich).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1	1
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ^a		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	1	1	1	1
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

^a wyniki z perspektywy NFZ pochodzą z elektronicznego modelu BIA

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją śsspz Mevalia PKU Motion spowoduje [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o ok. [redacted] w I roku refundacji i o ok. [redacted] w II roku refundacji. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone – objęcie refundacją śsspz Mevalia PKU Motion spowoduje [redacted] wydatków z perspektywy wspólnej – o ok. [redacted] w I roku refundacji i o ok. [redacted] w II roku refundacji. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 17 w rozdz. 3.2 analizy wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W BIA wśród komparatorów oprócz preparatów zawierających ekwiwalent 10 g i 20 g białka uwzględniono preparaty zawierające 15 g białka, natomiast w AE, ze względu na przyjęte założenia o zastępowalności poszczególnych preparatów, uwzględnione zostały tylko preparaty zawierające 10 g i 20 g białka.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

1. W ramach (...) analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.
2. Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny wielkości analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Niemniej jednak, przy braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji z Polski wykorzystano dane sprzedażowe, które nie pozwalają jednoznacznie określić liczby chorych stosujących dana technologię. Sam fakt wykorzystania danych sprzedażowych, pomimo faktu, iż aspekt ten nie wpływa na wyniki kosztowe analizy, stanowi niewątpliwie ograniczenie niniejszej analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 27. Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Wariant		Wydatki inkrementalne [zł]			
		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy (liczebność populacji: [redacted])		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz minimalny (liczebność populacji: [redacted])		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny (liczebność populacji: [redacted])		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Pozostałe parametry testowane w analizie wrażliwości nie wpłynęły znacząco na wyniki analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które mogłyby znacząco wpłynąć na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o ok. [redacted] w I roku refundacji i o ok. [redacted] w II roku refundacji śsspż Mevalia PKU Motion.

[redacted]

[redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował dwa rozwiązania – pierwsze zakłada obniżenie cen produktów leczniczych zawierających fingolimod o 15% przy przedłużeniu decyzji refundacyjnej na kolejny okres, drugie natomiast zakłada objęcie refundacją wybranych leków generycznych i biopodobnych. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie [redacted]. Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane maksymalne koszty refundacji śsspż Mevalia PKU Motion poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących Mevalia PKU Motion 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.12.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Mevalia PKU Motion. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 28. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (w PPS) na podstawie danych eurostat za 2018 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 16.01.2020 r.)

* Objęte refundacją są wszystkie prezentacje preparatu Mevalia PKU Motion

^a Mevalia PKU Motion Red Fruits 10

^b Mevalia PKU Motion Red Fruits 20

^c Mevalia PKU Motion Tropical 10

^d Mevalia PKU Motion Tropical 20

^e Mevalia PKU Yellow Fruits 20

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę śsspż Mevalia PKU Motion jest finansowany ■■■■■ (na 31 wskazanych), ■■■■■. We wszystkich krajach poziom refundacji ze środków publicznych ■■■■■

■ Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.11.2019 r., znak PLR.4600.1430.2019, PLR.4600.1431.2019, PLR.4600.1432.2019, PLR.4600.1433.2019, PLR.4600.1434.2019 (data wpływu do AOTMiT 13.11.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Mevalia PKU Motion Red Fruits 10, płyn, 30x70 ml, kod EAN: 8008698021323,
- Mevalia PKU Motion Red Fruits 20, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698021309,
- Mevalia PKU Motion Tropical 10, płyn, 30x70 ml, kod EAN: 8008698021286,
- Mevalia PKU Motion Tropical 20, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698015476,
- Mevalia PKU Motion Yellow Fruits 20, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698024331.

Wnioskodawca w dn. 20.12.2019 r. w piśmie skierowanym do Ministra Zdrowia, dokonał modyfikacji danych w pierwotnie złożonym formularzu wniosku refundacyjnego, w tym zmiany wnioskowanego wskazania refundacyjnego na: fenyloketonuria.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne śsspż Mevalia PKU Motion jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje postępowanie dietetyczne w fenyloketonurii. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego śsspż. Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

W procesie selekcji odpowiedniego komparatora wnioskodawca w pierwszej kolejności uwzględnił środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego finansowane ze środków publicznych we wskazaniu fenyloketonuria. Następnie wyeliminowano śsspż, które stosowane są w innej populacji niż wnioskowana oraz te, które mają odmienną postać oraz zawartość białka. Po ww. selekcji ustalone zostały komparatory główne w postaci płynu: PKU Lophlex LQ 10, PKU Lophlex LQ 20, PKU Cooler 10, PKU Cooler 15 i PKU Cooler 20 oraz komparatory dodatkowe w postaci proszku: PKU Express 15, PKU Express 20, PKU Gel 10. Wybór technologii alternatywnych uznano za prawidłowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych oceniających skuteczność preparatu Mevalia PKU Motion. Jedyne dostępne badanie –

Włączone do przeglądu wnioskodawcy badania dotyczące komparatorów są badaniami wyższej jakości niż badanie dotyczące ocenianej interwencji, ponadto przedstawiono w nich wyniki dotyczące skuteczności komparatorów. Jednakże niejednorodność badań, m.in. ze względu na różnicę w ocenianych punktach końcowych, uniemożliwiła porównanie interwencji wnioskowanej z wybranymi komparatorami czy nawet wiarygodne wnioskowanie w oparciu o zestawienie wyników.

Zestawienie składu ocenianej interwencji i komparatorów wykazało pewne różnice, z których część może mieć znaczenie dla tolerancji i skuteczności leczenia. Zdaniem Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, prof. dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, pacjenci mogą odnieść pewne dodatkowe korzyści ze stosowania śsspż Mevalia PKU Motion ze względu na lepsze zbilansowanie pod względem zawartości Ca, Mg, P i Fe w porównaniu z innymi preparatami oraz przestrzeganie zaleceń dietetycznych. Konsultant Krajowa wskazała również, że lepsza akceptacja smaku z powodu znacznej zawartości 44% koncentratu soku owocowego może poprawiać komfort życia. Należy jednak zwrócić uwagę, że jeden z komparatorów, tj. PKU Lophlex QL, również zawiera koncentrat soku owocowego.

Preparat Mevalia PKU Motion zawiera dodatek kwasu glutaminiowego, nie ma jednak tauryny i tłuszczów, w tym kwasu dokozaheksaenowego (DHA), składnika zawartego w produktach PKU Cooler oraz PKU Lophlex LQ. W wytycznych European guidelines on PKU – van Wegberg 2017 zaznacza się, że w przypadku braku EPA i DHA w stosowanych substytutach białkowych, powinna być rozważona odpowiednia suplementacja.

Analiza bezpieczeństwa

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując terapię preparatem Mevalia PKU Motion z komparatorami: PKU Cooler, PKU Lophlex LQ, PKU Express oraz PKU Gel przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Mevalia PKU Motion

Największym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak dowodów klinicznych potwierdzających skuteczność analizowanej interwencji (jedyne odnalezione badanie) oraz brak możliwości

przeprowadzenia porównania do wybranych technologii alternatywnych. Zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych analiza weryfikacyjna Agencji musi zawierać analizę ekonomiczną, w związku z powyższym w zaistniałej sytuacji przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów wydaje się być jedynym rozwiązaniem i spełnieniem formalnego warunku. Należy jednak podkreślić, że wnioskowanie z niniejszej AE jest obarczone dużymi ograniczeniami.

W związku z faktem, iż wnioskowaną technologię stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nie zaś technologia lekowa, w opinii analityków Agencji **okoliczności art. 13 ustawy o refundacji nie mają zastosowania.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o ok. [redacted] w I roku refundacji i o ok. [redacted] w II roku refundacji śsspż Mevalia PKU Motion.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Mevalia PKU Motion.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>Według złożonego wniosku refundacyjnego treść wskazania refundacyjnego brzmi „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”. Załączone do wniosku „aktualne na dzień złożenia wniosku oznakowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego” doprecyzowuje, że produkt jest wskazany „do postępowania dietetycznego w fenylketonurii (PKU) i hiperfenyloalaninonii (HPA) u dzieci w wieku 3 lat i starszych, młodzieży i dorosłych”. Złożone analizy obejmują tylko pierwsze z wnioskowanych wskazań, nie przedłożono natomiast analiz dla hiperfenyloalaninonii niezwiązanej z fenylketonurią.</p> <p>Pacjenci z tym wskazaniem nie zostali uwzględnieni w AKL przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, ani w AE i w BIA przy szacowaniu kosztów.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	TAK	-
<p>II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>a) Analizy załączone do wniosku uwzględniają finansowanie wnioskowanej technologii z [REDAKTOWANE].</p>	TAK	-
<p>III. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>a) Brak wystarczającego uzasadnienia, dlaczego przyjęto, iż „technologie podobne, takie jak PKU Express 10, PKU Express 20 oraz PKU Gel 10 i PKU Gel 20 (...) prawdopodobnie nie będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji ze względu na odmienną postać (proszki porcjowane)” (APD s. 56). Z tego względu nie zostały one uwzględnione wśród głównych komparatorów, a jedynie potraktowane jako dodatkowe „komparatory hipotetyczne”. Biorąc pod uwagę, że w jedynym badaniu dotyczącym ocenianej interwencji [REDAKTOWANE] powyższe uzasadnienie należy uznać za niewystarczające.</p> <p>b) Brak wystarczającego uzasadnienia, dlaczego produkty zawierające ekwiwalent białka 15 g nie były rozpatrywane jako odpowiedni komparator dla PKU Motion 10 oraz PKU Motion 20 „ze względu na inną zawartość białka w porcji diety” (APD s. 53). Biorąc pod uwagę, że zgodnie z oznakowaniem środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Motion „zalecane spożycie musi być określone wyłącznie przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i indywidualnego stanu zdrowia”, uzasadnienie zawarte w analizie wnioskodawcy jest niewystarczające.</p> <p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W przeglądzie wnioskodawcy wyniki dla ocenianej interwencji i wyniki dla komparatorów przedstawiono oddzielnie. Brakuje analizy jakościowej w postaci zestawienia w jednej wspólnej tabeli wyników z badania dotyczącego ocenianej interwencji i wyników z badań dotyczących komparatorów oraz ich krytycznej oceny w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa. Ponadto, mimo iż wskazano, że preparaty białkozastępcze, do których należy oceniana interwencja i komparatory, „różnią się od siebie nie tylko składem, ale także postacią oraz właściwościami organoleptycznymi” (APD s. 29, AKL s. 56), nie przeanalizowano tych różnic. Ograniczono się do przedstawienia w osobnych rozdziałach składu ocenianej interwencji i składu komparatorów.</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>4. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W związku z brakiem dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne, przedstawiona analiza minimalizacji kosztów obarczona jest dużymi ograniczeniami. Dodatkowo należy przedstawić analizę konsekwencji kosztów, w tym przeprowadzić przegląd systematyczny odnośnie do użyteczności stanów zdrowia.</p> <p>5. AE nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Opis przeprowadzenia przeglądu zawiera lukę niepozwalającą odtworzyć wszystkich kroków w jego sporządzeniu – nie wyszczególniono wykluczonych badań przez co nie jest możliwe ich zweryfikowanie (nie podano danych bibliograficznych).</p> <p>6. Horyzont czasowy AE nie przekracza 1 roku, dlatego przeprowadzone w analizie dyskontowanie kosztów technologii wnioskowanej i komparatorów na poziomie 5% rocznie należy uznać za nieuzasadnione. W związku z czym niespełniony jest § 5 ust. 7 Rozporządzenia.</p> <p>7. W BIA oszacowania, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, zostały przeprowadzone w 2-letnim horyzoncie czasowym, co biorąc pod uwagę wskazany we wniosku refundacyjnym 3-letni czas obowiązywania decyzji refundacyjnej, może być niewystarczającym okresem czasu do ustalenia równowagi na rynku. W związku z tym niespełniony jest § 6 ust. 2 Rozporządzenia.</p> <p>8. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>a) Niewystarczająco uzasadniono przyjęcie w analizie podstawowej stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji w oparciu o „prognozy Wnioskodawcy w zakresie docelowej liczby sprzedanych opakowań wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji” (BIA s. 28).</p> <p>b) Niewystarczająco uzasadniono przyjęcie założenia, że „wnioskowana technologia zastąpi opcjonalne technologie refundowane zawierające taką samą ilość ekwiwalentu białka (np. porcja 10 g zastąpią tyko porcje 10 g)” (BIA s. 18).</p> <p>c) Niewystarczająco uzasadniono wzięcie pod uwagę przy szacowaniu populacji tylko danych sprzedażowych dotyczących komparatorów z opakowaniami zawierającymi ekwiwalent białka 10 g i 20 g, przy pominięciu danych dla opakowań 15 g.</p> <p>d) Niewystarczająco uzasadniono kwalifikację wnioskowanej interwencji do nowej grupy limitowej, biorąc pod uwagę, iż w AKL wnioskodawcy nie wykazano, że zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.</p>	TAK	-
<p>V. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>1. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia). W danych bibliograficznych jedyne odnalezione badania dotyczące ocenianej interwencji [redacted] (pozycja 1 w bibliografii AKL) nie podano roku powstania badania.</p>	TAK	-

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna:

- Populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku – badanie dotyczące ocenianej interwencji [REDACTED].

Analiza ekonomiczna:

- Przyjęta technika analityczna nie została zastosowana zgodnie z wytycznymi. Uzasadnienie: analizę minimalizacji kosztów przeprowadza się jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne są terapeutycznie równorzędne lub gdy różnice między technologiami nie są istotne klinicznie. W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa porównywanych technologii. Jednocześnie przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów również nie ma zastosowania gdyż nie jest możliwe zestawienie wyników zdrowotnych ze względu na dużą rozbieżność w ocenianych punktach końcowych w poszczególnych badaniach. Zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych analiza weryfikacyjna musi zawierać analizę ekonomiczną, w związku z powyższym uznano, że aby spełnić wymogi formalne, najwłaściwszą techniką analityczną w analizowanym przypadku jest analiza minimalizacji kosztów. Jednocześnie należy podkreślić, że powyższe podejście nie jest w pełni zgodne z wytycznymi HTA.
- Nie zidentyfikowano innych modeli dotyczących tego samego problemu.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Gokmen-Ozel 2009 Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, i wsp. Long-term efficacy of 'ready-to-drink' protein substitute in phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet.* 2009 Oct;22(5):422-7.
- Gokmen-Ozel 2011 Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, i wsp. Long term efficacy of 'ready to drink' protein substitute in PKU. *Molecular Genetics and Metabolism* 2009; 98:1-2 (20-).
- Gokmen-Ozel 2017 Gokmen-Özel HG, Yilmaz O, Gürbüz BB, i wsp. Types of protein substitutes in PKU: Do patients still prefer high volume, high energy drinks? *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2017; 5: 86-87.
- MacDonald 2006 MacDonald A, Lilburn M, Davies P, i wsp. 'Ready to drink' protein substitute is easier is for people with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2006 Aug;29(4):526-31.
- MacDonald 2008 MacDonald A, Ferguson C, Daly A, i wsp. Ready to use protein substitute for children with PKU. *Journal of inherited metabolic disease*, 2008; 31 Suppl 1, 142, Abstract no: 562-P.
- Poustie 2010 Poustie VJ, Wildgoose J. Dietary interventions for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD001304.
- Rutherford 2005 Rutherford P, Poustie VJ. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD004731.
- Yi 2015 Yi SHL, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 27;(2):CD004731.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACMG 2014 Vockley J. et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 2014, 16.2: 188.
- Australasian consensus 2017 Inwood A. C. et al. Australasian consensus guidelines for the management of phenylketonuria (PKU) throughout the lifespan. *Australasian Society of Inborn Errors of Metabolism*, 2017.
- European guidelines on PKU Van Wegberg A. M. J. et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases*, 2017, 12.1: 162.

Pozostałe publikacje

- AOTM-OT.4350.6/JM/2013 Analiza weryfikacyjna Agencji dot. PKU Cooler we wskazaniu: 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
- Bik-Multanowski 2009 Bik-Multanowski M, Pietrzyk JJ: Genotypowanie a zmiana rodzaju leczenia u pacjentów z fenylketonurią jako wstęp do farmakogenomiki. *Przegl. Lek.* 2009; 66:1-2
- Blau 2015 Blau N: Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat.* 2016;37(6): 508-15
- Cochrane Handbook 2011 Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/> (data dostępu 08.01.2020 r.)
- Cochrane RoB 2.0 2016 J. Higgins, D. Altman, F. Curtin, T. Li, S. Senn. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0) Additional considerations for cross-over trials. 20th October 2016 <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/archive-rob-2-0-cross-over-trials-2016> (data dostępu: 08.01.2020 r.)
- Jarochoicz 2007 Jarochoicz S, Mazur A: Fenylketonuria – choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie. *Przegl. Med. Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2007; 1: 76-90
- Jarosz 2012 Jarosz M: Zalecenia zdrowego żywienia w schorzeniach układu krążenia, układu oddechowego, narządu ruchu, psychosomatycznych i onkologicznych. Opracowanie przygotowane na zamówienie Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Instytut Żywności i Żywnienia 2012

Raport OT.4350.14.2016	Analiza weryfikacyjna Agencji dot. PKU Gel we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenylketonurii http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/166/AWA/164_165_166_AWA_OT_4350_14_PKU_Gel_02.09.2016.pdf
Sendecka 2001	Sendecka E, Cabalska B: Standardy rozpoznawania i leczenia fenylketonurii. Med. Wieku Rozwoj 2001; V(1): 77-94
Szablewski 2007	Szablewski L, Masewicz M, Grytner-Zięcina B: Zaburzenia Metabolizmu powodowane mutacjami I rola diety jak terapii. I. Fenylketonuria. Nowa Pediatria 2007; 1: 11-17
Ulotka informacyjna Mevalia PKU Motion	Aktualne na dzień złożenia wniosku oznakowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego śsspż Mevalia PKU Motion, stanowiące załącznik do wniosku refundacyjnego
Yi 2015	Yi SHL, Singh RH: Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 2: CD004731

14. Załączniki

14.1. Wykaz analiz wnioskodawcy

- Zał. 1. Preparat białkozastępczy PKU Motion (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenyloketonurię. Analiza problemu decyzyjnego (APD). ██████████, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2019 (aktualizacja: grudzień 2019 r.)
- Zał. 2. Preparat białkozastępczy PKU Motion (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenyloketonurię. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań. ██████████, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2019 (aktualizacja: grudzień 2019 r.)
- Zał. 3. Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. ██████████, Centrum HTA, Kraków, sierpień 2019 r. (aktualizacja: grudzień 2019 r.)
- Zał. 4. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. ██████████, Centrum HTA, Kraków, sierpień 2019 r. (aktualizacja: grudzień 2019 r.)
- Zał. 5. Stosowanie środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion we wskazaniu dieta eliminacyjna w Fenyloketonurii. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. ██████████, Centrum HTA, Kraków, sierpień 2019 (aktualizacja: grudzień 2019 r.)
- Zał. 6. Preparat białkozastępczy PKU Motion (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenyloketonurię. Uzupełnienie. Centrum HTA, Kraków, grudzień 2019

14.2. Wykaz refundowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego finansowanych we wskazaniu: fenyloketonuria

Tabela 30. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowane we wnioskowanym wskazaniu: fenyloketonuria (na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105))

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
216.1, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii skondensowana - przeznaczona dla niemowląt								
Milupa PKU 1, proszek	500 g	5016533644418	252,00	264,60	283,72	283,72	ryczałt	3,20
216.10, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii zawierająca wszystkie składniki odżywcze, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.								
Milupa PKU 2 mix, proszek	400 g	4008976340287	313,95	329,65	350,39	350,39	ryczałt	3,20
216.11, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, skondensowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż.								
Milupa PKU 2 secunda, proszek	500 g	5016533644432	378,00	396,90	419,32	419,32	ryczałt	3,20
216.12, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.								
Milupa pku 2 shake choco, proszek	500 g (10 sasz. x 50 g)	4008976599234	262,34	275,46	294,85	294,85	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Milupa pku 2 shake truskawkowy, proszek	500 g (10 sasz. x 50 g)	4008976599227	262,34	275,46	294,85	294,85	ryczałt	3,20
216.13, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - przeznaczona dla dzieci i dorosłych								
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875100066	126,98	133,33	148,50	148,50	ryczałt	3,20
216.14, Diety eliminacyjne w fenylketonurii skondensowane, porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.								
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	834 g (30 x 27,8 g)	5016533630992	987,00	1036,35	1074,76	1074,76	ryczałt	3,20
Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	834 g (30 x 27,8 g)	5016533630978	987,00	1036,35	1074,76	1074,76	ryczałt	3,20
Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	834 g (30 x 27,8 g)	5016533630985	987,00	1036,35	1074,76	1074,76	ryczałt	3,20
216.15, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowana, w płynie przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż.								
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny	18 x 250 ml (4500 ml)	5016533625929	500,85	525,89	551,54	551,54	ryczałt	3,20
216.16, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - przeznaczona dla dzieci i dorosłych, w tym dla kobiet w ciąży								
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875100127	186,96	196,31	213,72	213,72	ryczałt	3,20
216.17, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, porcjowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż., w tym dla kobiet w ciąży								
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	1500 g (30 x 50 g)	5016533620368	887,25	931,61	967,40	967,40	ryczałt	3,20
216.18, Diety eliminacyjne w fenylketonurii przeznaczone do stosowania u kobiet w okresie prekoncepcji, podczas ciąży oraz w okresie laktacji								
Milupa PKU 3 tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego	450 g (10 x 45g)	4008976340294	380,10	399,11	421,59	421,59	ryczałt	3,20
216.19, Diety eliminacyjne w fenylketonurii, skondensowane, porcjowane, w płynie, przeznaczone dla pacjentów powyżej 4 r.ż., dorosłych, w tym kobiet w ciąży								
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml	3750 ml (30 x 125 ml)	5016533647686	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62.5 ml	3750 ml (60 x 62,5 ml)	5016533647693	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml	3750 ml (30 x 125 ml)	5016533647747	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 62.5 ml	3750 ml (60 x 62,5 ml)	5016533647754	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 125 ml	3750 ml (30 x 125 ml)	5016533647716	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 62.5 ml	3750 ml (60 x 62,5 ml)	5016533647723	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml	3750 ml (30 x 125 ml)	5016533647778	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 62.5 ml	3750 ml (60 x 62,5 ml)	5016533647785	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
216.2, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - przeznaczona dla niemowląt i małych dzieci								
Phenyl-Free 1, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875102138	134,15	140,86	156,40	156,40	ryczałt	3,20
216.20, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży								
PKU Cooler 10 Orange, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051370	567,00	595,35	622,73	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	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	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	622,73	ryczałt	3,20
PKU Cooler 10 Yellow, płyn, 10 g białka	30 torebek po 87 ml	5060385941485	567,00	595,35	622,73	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	927,86	927,86	ryczałt	3,20
PKU Cooler 15 Purple, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051431	850,50	893,03	927,86	927,86	ryczałt	3,20
PKU Cooler 15 Red, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051417	850,50	893,03	927,86	927,86	ryczałt	3,20
PKU Cooler 15 White, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051479	850,50	893,03	927,86	927,86	ryczałt	3,20
PKU Cooler 15 Yellow, płyn, 15 g białka	30 torebek po 130 ml	5060385941492	850,50	893,03	927,86	927,86	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 Orange, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051547	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 Purple, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051554	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 Red, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051530	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051684	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 Yellow, płyn, 20 g białka	30 torebek po 174 ml	5060385941508	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
216.21, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla pacjentów powyżej 3 r. ż., młodzieży, dorosłych w tym kobiet w ciąży								
PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051745	874,80	918,54	954,00	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	954,00	950,59	ryczałt	6,61

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051752	874,80	918,54	954,00	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	954,00	950,59	ryczałt	6,61
PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051776	1166,40	1224,72	1267,84	1267,84	ryczałt	3,20
PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051639	1166,40	1224,72	1267,84	1267,84	ryczałt	3,20
PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051783	1166,40	1224,72	1267,84	1267,84	ryczałt	3,20
PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051769	1166,40	1224,72	1267,84	1267,84	ryczałt	3,20
216.22, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 6 mca z. do 10 r.z.								
PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10/24 g białka/g	30 saszetek po 24 g	5060014051455	621,00	652,05	680,85	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	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	680,85	ryczałt	3,20
216.3, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii nieskondensowana, z długłańcuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla niemowląt								
Milupa pku 1 mix, proszek	450 g	4008976340270	117,60	123,48	138,15	138,15	ryczałt	3,20
216.4, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii nieskondensowana, z długłańcuchowymi kwasami tłuszczowymi i prebiotykami - przeznaczona dla niemowląt i jako uzupełnienie diety u dzieci do 3 r.z.								
XP Analog LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego	400 g	5016533644456	136,50	143,33	159,00	159,00	ryczałt	3,20
216.5, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, skondensowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 15 r.z.								
Milupa PKU 3 advanta, proszek	500 g	5016533644449	425,25	446,51	470,17	470,17	ryczałt	3,20
216.6, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii porcjowane, w postaci tabletek powlekanych – przeznaczone dla pacjentów powyżej 15 r.z.								
Milupa PKU 3, tabl. powl.	600 szt. (60 x 10 szt.)	4008976340331	488,25	512,66	537,98	537,98	ryczałt	3,20
216.8, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii skondensowana - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.z.								
Milupa PKU 2 prima, proszek	500 g	5016533644425	325,50	341,78	362,82	362,82	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
216.9, Diety eliminacyjne w fenylketonurii nieskondensowane, porcjowane - przeznaczone dla dzieci w wieku od 1 do 10 r.ż.								
PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym), proszek	1080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648225	505,44	530,71	556,48	556,48	ryczałt	3,20
PKU Anamix junior (o smaku neutralnym), proszek	1080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648263	505,44	530,71	556,48	556,48	ryczałt	3,20
PKU Anamix junior (o smaku owoców leśnych), proszek	1080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648201	505,44	530,71	556,48	556,48	ryczałt	3,20
PKU Anamix junior (o smaku pomarańczowym), proszek	1080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648249	505,44	530,71	556,48	556,48	ryczałt	3,20
PKU Anamix junior (o smaku waniliowym), proszek	1080 g (30 sasz.po 36 g)	5016533648287	505,44	530,71	556,48	556,48	ryczałt	3,20