



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

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności utworzenia  
odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego  
specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego  
w aptece na receptę stosowanego w fenyloketonurii**

Opracowanie dla Rady Przejrzystości

nr OT.4320.32.2020

Data ukończenia: 23 października 2020 r.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BH4</b>	tetrahydrobiopteryna
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>DDD</b>	dzienna dawka leku/środka
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
<b>HPA</b>	hiperfenyloalaninemia
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PAH</b>	hydroksylaza fenyloalaniny
<b>PHE</b>	fenyloalanina
<b>PKU</b>	fenyloketonuria
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RDA/DRI</b>	rekomendowane dzienne spożycie
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TYR</b>	tyrozyna
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny technologii medycznych.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Informacje o zleceniu.....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>6</b>
2.1. Historia korespondencji w sprawie.....	6
2.2. Obecne i proponowane warunki refundacji .....	6
2.3. Wcześniejsze oceny technologii wskazanej w problemie decyzyjnym .....	7
<b>3. Uwagi ekspertów klinicznych.....</b>	<b>8</b>
<b>4. Wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.....</b>	<b>10</b>
4.1. Efektywność kliniczna i praktyczna.....	10
4.1.1. Przegląd Agencji .....	10
4.1.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	10
4.1.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	11
4.1.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	11
4.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	12
<b>5. Analiza wartości odżywczej ocenianej technologii oraz technologii alternatywnej .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego.....</b>	<b>22</b>
<b>7. Podsumowanie .....</b>	<b>24</b>
<b>8. Źródła .....</b>	<b>26</b>
<b>9. Strategie wyszukiwania publikacji .....</b>	<b>27</b>
<b>10. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowane w fenylketonurii .....</b>	<b>28</b>

## 1. Informacje o zleceniu

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.09.2020  
przekazującego zlecenie PLR.4504.803.2020.DK

---

Przedmiot zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. 1373, z późn. zm.) następnie na podstawie art. 15 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) – zlecenie dotyczy przygotowania opinii w zakresie zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenylketonurii.

---

Oceniane technologie i podmioty odpowiedzialne:

- Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny, 18 x 250 ml (4 500 ml), EAN 5016533625929
    - SHS INTERNATIONAL LTD, 100 Wavertree Boulevard Wavertree Technology Park, LIVERPOOL, L7 9PT Wielka Brytania
  - Lophlex o smaku (neutralnym / owoców leśnych / pomarańczowym), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 834 g (30 x 27,8 g), EAN 5016533630992 / 5016533630978 / 5016533630985
    - SHS INTERNATIONAL, White Horse Business Park, Newmarket Avenue Trowbridge, Wiltshire, Wielka Brytania
  - Milupa PKU 1 / Milupa PKU 1 mix, proszek, 500 / 450 g, EAN 5016533644418 / 4008976340270
    - Milupa Nutricia GmbH, Bahnstrasse 14-30, Friedrichsdorf, D-61381 Germany
  - Milupa PKU 2 mix, proszek, 400 g, EAN 4008976340287
    - Nutricia GmbH, Technologiestraße 10, EuroPlaza/Gebäude E, A-1120 Wien, Austria
  - Comida PKU B formula (neutral / Strawberry / Chocolate), proszek, 500 g, EAN 4034341002030 / 4034341002283 / 4034341002290
    - Dr. Schär AG/SPA, Winkelau 9 39014 Burgstall, Postal (BZ) Włochy
  - Milupa PKU 2 (prima / secunda), proszek, 500 g, EAN 5016533644425 / 5016533644432
    - Nutricia GmbH, Technologiestraße 10, EuroPlaza/Gebäude E, A-1120 Wien, Austria
  - Milupa PKU 2 shake (choco / truskawkowy), proszek, 500 g (10 sasz. x 50 g), EAN 4008976599234 / 4008976599227
    - Nutricia GmbH, Technologiestraße 10, EuroPlaza/Gebäude E, A-1120 Wien, Austria
  - Milupa PKU 3, tabl. powł., 600 szt. (60 x 10 szt.), EAN 4008976340331
    - Nutricia GmbH, Technologiestraße 10, EuroPlaza/Gebäude E, A-1120 Wien, Austria
  - Milupa PKU 3 advanta, proszek, 500 g, EAN 5016533644449
    - Nutricia GmbH, Technologiestraße 10, EuroPlaza/Gebäude E, A-1120 Wien, Austria
  - Milupa PKU 3 tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 450 g (10 x 45g), EAN 4008976340294
    - Nutricia GmbH, Technologiestraße 10, EuroPlaza/Gebäude E, A-1120 Wien, Austria
  - Phenyl-Free (1 / 2 / 2HP), proszek do sporządzania roztworu, 454 g, EAN 0300875102138 / 0300875100066 / 0300875100127
    - Mead Johnson Global Headquarters 225 North Canal Street, 25th Floor Chicago, IL 60606 USA
-

- 
- PKU Anamix junior (o smaku neutralnym / czekoladowym / owoców leśnych / pomarańczowym / waniliowym), proszek, 1 080 g (30 sasz.po 36 g), EAN 5016533648263 / 5016533648225 / 5016533648201 / 5016533648249 / 5016533648287
    - Nutricia GmbH, Technologiestraße 10, EuroPlaza/Gebäude E, A-1120 Wien, Austria
  - PKU Cooler [10 / 15 / 20] (Orange / Purple / Red / White / Yellow), płyn, [10/87/ /15/130/ /20/174]g białka/ml, [30 torebek po 87 ml / 30 torebek po 130 ml / 30 torebek po 174 ml], EAN 5060014051370 / 5060014051387 / 5060014051363 / 5060014051394 / 5060385941485 / 5060014051424 / 5060014051431 / 5060014051417 / 5060014051479 / 5060385941492 / 5060014051547 / 5060014051554 / 5060014051530 / 5060014051684 / 5060385941508
    - Nestlé Health Science, 1007 US Highway 202/26, Building JR2, Bridgewater, NJ 08807
  - PKU Express [15/20] o smaku (cytrynowym / neutralnym / owoców tropikalnych / pomarańczowym), proszek, [15/25/ /20/34]g białka/g [30 saszetek po 25 g / 30 saszetek po 34 g], EAN 5060014051745 / 5060014051585 / 5060014051752 / 5060014051738 / 5060014051776 / 5060014051639 / 5060014051783 / 5060014051769
    - Nestlé Health Science, 1007 US Highway 202/26, Building JR2, Bridgewater, NJ 08807
  - PKU Gel o smaku (malinowym / neutralnym / pomarańczowym), proszek, 10/24 g białka/g, 30 saszetek po 24 g, EAN 5060014051455 / 5060014051448 / 5060014051462
    - Nestlé Health Science, 1007 US Highway 202/26, Building JR2, Bridgewater, NJ 08807
  - PKU Lophlex LQ (Berries / Citrus / Orange / Tropical), płyn doustny, [125 ml / 62,5 ml] [3 750 ml (30 x 125 ml) / 3750 ml (60 x 62,5 ml)], EAN 5016533647686 / 5016533647693 / 5016533647747 / 5016533647754 / 5016533647716 / 5016533647723 / 5016533647778 / 5016533647785
    - Nutricia GmbH, Technologiestraße 10, EuroPlaza/Gebäude E, A-1120 Wien, Austria
  - XP Analog LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 400 g, EAN 5016533644456
    - Nutricia GmbH, Technologiestraße 10, EuroPlaza/Gebäude E, A-1120 Wien, Austria
  - XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 500 g (30 x 50 g), EAN 5016533620368
    - Nutricia GmbH, Technologiestraße 10, EuroPlaza/Gebäude E, A-1120 Wien, Austria
- 

Kategoria dostępności refundacyjnej leku (zgodnie z art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dostępne w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Proponowana zmiana:

- utworzenie wielu odrębnych grup limitowych, dla każdego środka spożywczego
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Historia korespondencji w sprawie

Pismem z dnia 24 września 2020 r. znak PLR.4504.803.2020.DK (data wpływu do AOTMiT 25.09.2020 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373, z późn. zm.) zlecił Agencji przygotowanie materiałów analitycznych, a następnie na podstawie art. 15 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) oraz w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, zlecił Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w zakresie zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenylketonurii.

### 2.2. Obecne i proponowane warunki refundacji

Zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60) analizowane produkty są refundowane w ramach listy A2 w ramach 21 grup limitowych. Większość grup zawiera różne wersje smakowe tego samego produktu, a dopłata pacjenta wynosi bazowe 3,20 zł. Brak podstaw do podziału tych grup limitowych.

Wyjątek stanowi grupa 216.10 (preparaty Milupa i Comida) oraz 216.21 (PKU Express 15 i PKU Express 20). Od 1.09.2020 r. w grupie limitowej 216.10 refundowane są trzy prezentacje preparatu Comida. Podstawę limitu stanowi preparat Comida PKU B formula Strawberry. Dopłata do pozostałych preparatów w grupie wynosi od 4,20 do 129,85 zł (szczegóły patrz rozdział 6. *Wpływ na wydatki płatnika publicznego*). W grupie 216.21 pacjenci dopłacają 6,60 zł do opakowań PKU Express 15, różniących się od PKU Express 20 jedynie wielkością opakowania. Zidentyfikowano różnice w składzie produktów neutralnych i smakowych (patrz Informacja PKU Express), co pozwalałoby na ewentualne utworzenie nowych grup limitowych. Jednak utworzenie dwóch grup limitowych nie wpłynie na dopłatę pacjentów, ponieważ w każdej znalazłyby się opakowania różnej wielkości.

**Zatem proponowana zmiana sprowadza się do utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa PKU 2 mix, Comida PKU B formula oraz Comida PKU B formula Chocolate/Strawberry.**

Zgodnie z art. 15 ust 3 pkt 1 ustawy o refundacji, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;
- 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;
- 3) **odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.**

Lista aktualnie refundowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego w Fenylketonurii znajduje się w rozdziale 10. *Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowane w fenylketonurii.*

### 2.3. Wcześniejsze oceny technologii wskazanej w problemie decyzyjnym

Środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa PKU 2 mix był przedmiotem oceny AOTMiT w podobnym kontekście do wnioskowanego problemu. W 2015 roku Agencja oceniała zbliżone zlecenie, dotyczące utworzenia odrębnej grupy limitowej dla pojedynczego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego jakim była Milupa cystilac; proszek; 900 g. Rada Przejrzystości uznała wówczas, że z uwagi na istotne różnice w charakterystyce produktów: przeznaczenie dla różnych populacji docelowych pacjentów, różne wskazania do stosowania, odmienny skład surowcowy i proporcje makroskładników.

**Tabela 1. Rekomendacja Agencji dotycząca oceny zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Milupa PKU 2 mix oraz Milupa cystilac**

Nr i data wydania	Stanowisko RP
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości</b> nr 273/2020 z dnia 19 października 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uznaje za niezasadne</u> utworzenie odrębnej grupy limitowej dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa PKU 2 mix proszek, 400 g, EAN 4008976340287.</p> <p>Stosownie do przepisów ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, do grupy limitowej kwalifikuje się środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego o tych samych wskazaniach lub przeznaczeniu oraz podobnej skuteczności. Natomiast po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.</p> <p>Analiza wartości spożywczej preparatów Milupa PKU 2 mix i Comida PKU B formuła wskazuje na pewne różnice w zakresie wartości energetycznej oraz zawartości tłuszczu, białka, kwasu linolowego i cukrów prostych, a także witamin C i D, kwasu foliowego i pantotenowego oraz fluoru, molibdenu i L-karnityny. Mimo zauważalnych rozbieżności można uznać, że preparaty pod względem realizacji potrzeb odżywczych u dzieci są podobne, udział i znaczenie w dziennej racji pokarmowej tych produktów jest zbliżone i wymagają zbilansowania diety z wykorzystaniem żywności konwencjonalnej.</p> <p>W nawiązaniu natomiast do otrzymanego od eksperta sygnału o problemach z dostępnością pozostałych preparatów z omawianej grupy limitowej Rada Przejrzystości zwraca uwagę na obowiązek zapewnienia ciągłości dostaw produktów objętych refundacją. Przepisy ustawy o refundacji przewidują uchylenie decyzji administracyjnej o objęciu refundacją, gdy nie zostanie dotrzymane zobowiązanie w zakresie zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wie kości dostaw oraz dojście do niezaspokojenia potrzeb świadczeniobiorców.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości</b> nr 145/2015 z dnia 20 lipca 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne</u> utworzenie odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Milupa cystilac; proszek; 900 g; refundowany zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w grupie limitowej 217.5 Dieta stosowana w mukowiscydozie</li> </ul> <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fortimel Max o smaku truskawkowym; płyn, 4 x 300 ml; kod EAN: 8716900553578;</li> <li>- Fortimel Max o smaku waniliowym; płyn, 4 x 300 ml; kod EAN :8716900553486.</li> </ul> <p>Produkty Milupa cystilac (proszek, 900g) oraz Fortimel Max (płyn, 4 x 300 ml) stanowią dietetyczne środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Produkty te przeznaczone są dla różnych populacji docelowych pacjentów. Produkty różnią się również wskazaniami. Milupa cystilac jest hiperkaloryczną dietą przeznaczoną do postępowania dietetycznego w mukowiscydozie u niemowląt i dzieci. Natomiast, Fortimel Max jest produktem wysokoenergetycznym do stosowania jako uzupełnienie diety, przeznaczonym do postępowania dietetycznego w niedożywieniu związanym z chorobą.</p> <p>Produkt Milupa cystilac może stanowić jedyne źródło pożywienia dla niemowląt lub może stanowić substytut mleka krowiego dla dzieci powyżej 1. roku życia. Natomiast produkt Fortimel Max przeznaczony jest dla pacjentów powyżej 6 r.ż. Nie jest odpowiedni do stosowania jako jedyne źródło pożywienia. W przypadku utworzenia odrębnych grup limitowych dla produktów Milupa cystilac i Fortimel Max wzrosną oszczędności z perspektywy pacjenta.</p>

### 3. Uwagi ekspertów klinicznych

W stanowisku przytoczono obraz kliniczny choroby jaką jest fenyloketonuria, sytuację pacjentów z praktycznego punktu widzenia oraz aktualną sytuację refundacyjną. Kluczowe fragmenty przedstawiono poniżej:

- *W Polsce jedyną skuteczną metodą zapobiegania ciężkiego uszkodzenia układu nerwowego jest stosowanie specjalnej diety ubogofenyloalaninowej, ze ścisłym ograniczeniem produktów zawierających naturalne białko. Warunkiem osiągnięcia pozytywnych efektów leczenia jest wdrożenie diety przed wystąpieniem objawów klinicznych, czyli jeszcze w okresie noworodkowym, oraz kontynuowanie jej przez całe życie chorego.*
- *Chorzy na fenyloketonurię nie mogą spożywać mięsa, wędlin, nabiału, jaj, ziaren zbóż, zwykłego pieczywa, roślin strączkowych, zwykłych słodczy. Źródłem białka dla nich są środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego (produkowane przez kilka firm), pozbawione fenyloalaniny. Różnią się one składem, formą podaży (proszek, płyny, żele), zawartością białka, kalorii, tłuszczu, składników mineralnych i witamin. Są wśród nich preparaty pełnowartościowe (pozbawione jedynie fenyloalaniny) oraz koncentraty białka. Każdy z preparatów jest przeznaczony dla innej grupy docelowej, jak niemowlęta, dzieci młodsze, dzieci w wieku szkolnym i młodzież oraz dorośli czy kobiety w ciąży. Tolerancja preparatów jest różna u różnych pacjentów, dlatego muszą być one dobierane indywidualnie. Proces akceptacji nowego preparatu trwa wiele tygodni, a nawet kilka miesięcy. Nie można w krótkim czasie zastąpić jednego preparatu innym.*
- *Wprowadzenie dopłaty w wysokości 129,85 zł do 1 opakowania preparatu Milupa PKU-2 mix praktycznie uczyniło preparat ten niedostępnym dla chorych. Jeden pacjent, który przyjmuje Milupę PKU 2 mix, średnio potrzebuje od 3,5 do 5 opakowań na miesiąc, co daje koszt miesięcznej kuracji od 454 do 650 zł. Jest to wydatek wyłącznie na preparat. Chory nie może funkcjonować bez preparatu nawet 1 dzień! Należy też pamiętać o kosztach żywności niskobiałkowej dostępnej w sklepach, które w Polsce nie są refundowane!*
- *Comida PKU B formula (...) nie jest dostępny w aptekach na terenie Polski. Nie jest też preparatem równoważnym pod względem składu i wartości odżywczych do Milupy PKU-2 mix, tak więc nie może stanowić dla niej zamiennika.*
- *Zwracamy się do Rady Przejrzystości AOTMiT z apelem o utrzymanie odrębnych grup limitowych dla wszystkich środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w leczeniu fenyloketonurii oraz o przywrócenie dopłaty do preparatu Milupa PKU-2 mix w poprzedniej wysokości, tj. 3,20 zł. W innej sytuacji preparat Milupa PKU 2 mix staje się niedostępny w leczeniu dla chorych z PKU ze względów finansowych.*

Ekspertka w swoim stanowisku przytoczyła krótką charakterystykę stanu klinicznego jakim jest fenyloketonuria oraz zasady leczenia, które głównie oparte jest o interwencję żywieniową pozwalającą skutecznie zapobiec lub zminimalizować skutki uboczne oddziaływania wysokich stężeń fenyloalaniny na ośrodkowy układ nerwowy.

Ekspertka poruszyła również aspekty dotyczące praktycznego wymiaru doboru preparatów będących środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego, różnic między nimi oraz dostępności i problemów związanych ze stosowaniem. Kluczowe fragmenty przedstawiono poniżej:

- *Bogata paleta produktów spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego na Liście Leków Refundowanych umożliwi realizację wszystkich założeń dietetycznych dotyczących zapotrzebowania na białko i energię w poszczególnych grupach wiekowych. Jest ona ważna ze względu na zawarte w nich składowe aminokwasowe, które nadają im nieprzyjemnego zapachu oraz smaku. Mogą one powodować zaburzenia akceptacji preparatu aminokwasowego przez pacjentów, przybiera to na znaczeniu wobec konieczności stosowania diety przez całe życie, ze szczególnym uwzględnieniem kobiet w wieku prokreacyjnym (niestosowanie albo niemożność stosowania się do zaleceń dietetycznych może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia płodu — zespołu „matczynej PKU”).*
- *(...) preparatem zalecanym przez producenta [preparatu Comida] „dla dzieci powyżej 1 roku życia jest produkt neutralny, natomiast Chocolate i Strawberry, powyżej 3 roku życia, dla nastolatków i dorosłych”*
- *Jestem zaniepokojona pojawieniem się na Liście Leków Refundowanych mieszanek Comida PKU B formula, Comida PKU B Strawberry oraz Comida PKU B Chocolate, które z farmakologicznego punktu widzenia są*



*produktem generycznym, wobec czego przy wprowadzaniu ich na rynek nie są wymagane badania kliniczne, a zatem cena detaliczna takiego produktu powinna być zdecydowanie niższa od t.zw. „oryginałów”.*

- *Comida PKU B Strawberry oraz Comida PKU B Chocolate są preparatami zalecanymi dla dzieci powyżej 3 roku życia, nastolatków i dorosłych.*
- *[N]ie bez znaczenia jest fakt, że z uwagi na „brak zainteresowania”, jak też występowania polekowych działań niepożądanych (preparaty Comida) zostały wycofane z rynku farmaceutycznego w Niemczech (...).*
- *Pragnę poinformować, że na obecną chwilę nie jestem w stanie spełnić próśb pacjentów dotyczących wystawienia recept na Comida PKU B formuła. Powodem jest deficyt, a precyzyjniej ujmując całkowity brak produktu na półkach hurtowni farmaceutycznych w Polsce. Zalecenie lekarskie nie może się opierać na „próżni informacyjnej”, bo będzie kwalifikowane jako błąd w sztuce lekarskiej, co pociąga za sobą odpowiedzialność prawną.*

Należy zwrócić uwagę, że producent produktu objętego refundacją jest zobowiązany zapewnić jego dostępność dla pacjentów oraz ciągłość dostaw. Zgodnie z art. 33 ust. 1 Ustawy o refundacji „Minister właściwy do spraw zdrowia uchyla decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w przypadku (...) gdy zobowiązanie, o którym mowa w art. 25 pkt 4, nie zostanie dotrzymane w zakresie dotyczącym zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wielkości dostaw, i nastąpi niezaspokojenie potrzeb świadczeniobiorców”.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że podstawą limitu jest produkt smakowy, który może być stosowany od 3 r.ż. Wiąże się to z koniecznością dopłaty w przypadku dzieci od 1 do 3 r.ż., które muszą stosować preparat neutralny – 14,47 zł w przypadku Comida oraz 129,85 zł w przypadku Milupa.

Odnaleziono komunikat producenta preparatu Milupa z 25.08.2020 r. Treść komunikatu informuje rodziców i pacjentów o zmianie wysokości dopłaty pacjenta do produktu Milupa PKU 2 mix, uzasadniając, że „zmiana wynika z zaproponowanych przez Ministerstwo Zdrowia modyfikacji w grupie refundacyjnej”. W dokumencie zawarto również następujące stwierdzenie:

*Jednocześnie przypominamy, że produkt Milupa PKU 2 mix to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. Wśród całej puli dostępnych w Polsce preparatów stosowanych w fenylketonurii i hiperfenyloalaninemii nie ma dwóch identycznych. W razie pytań związanych z terapią prosimy o kontakt z lekarzem prowadzącym.*

## 4. Wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny

Oceniana zmiana sprowadza się do utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa PKU 2 mix, Comida PKU B formuła oraz Comida PKU B formuła Chocolate/Strawberry. W poniższych rozdziałach przytoczono wyniki przeglądów przygotowanych na potrzeby realizacji raportu OT.4320.31.2020 dot. utworzenia nowej grupy limitowej dla produktu Milupa.

### 4.1. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 4.1.1. Przegląd Agencji

##### 4.1.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa PKU 2 oraz Comida PKU B formuła, stosowanych w postępowaniu dietetycznym u dzieci z rozpoznaną fenyloketonurią, przeprowadzono aktualizację przeglądu w następujących medycznych bazach informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Poprzedniego wyszukiwania źródeł informacji dokonano w dniu 07.10.2020, w ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki aktualizacji do dnia 23.10.2020. Zastosowane w bazach strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	dzieci powyżej 1 r.ż. z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>fenyloketonuria</li> </ul>	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	dieta eliminacyjna w fenyloketonurii i hiperfenyloalaninemii ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania preparatu Milupa PKU 2 mix	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dieta eliminacyjna w fenyloketonurii i hiperfenyloalaninemii ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania preparatu Comida PKU B formuła, Comida PKU B strawberry. Comida PKU B chocolate	nie ograniczono
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane badania kliniczne</li> </ul> Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne/metaanalizy</li> </ul>	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne kontrolowane, bez randomizacji,</li> <li>• badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>• badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>• serie przypadków i opisy przypadków</li> </ul>	
Inne	<p>publikacje w pełnym tekście, publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</p>	<p>publ kacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych publ kacje w językach innych niż polski i angielski</p>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego również nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących wnioskowanej technologii lekowej.

Dla wybranych technologii alternatywnych, tj. Comida PKU B formuła neutralny oraz w wersjach smakowych również nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

#### 4.1.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono badań.

#### 4.1.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono badań.

#### Komentarz Agencji:

Fenylketonuria (PKU) jest schorzeniem z grupy wrodzonych wad metabolizmu, które charakteryzuje się mutacjami genu kodującego hydroksylazę fenyloalaninową (WWA), przekształcającą aminokwas - fenyloalaninę w tyrozynę, przy udziale kofaktora - tetrahydrobiopteryny. Konsekwencją utraty aktywności WWA jest zwiększone stężenie fenyloalaniny we krwi, toksyczne w mózgu. W postępowaniu dietetycznym w przypadku PKU nadrzędnym celem jest zmniejszenie stężenia fenyloalaniny we krwi poprzez wczesne wprowadzenie ograniczonego spożycia w diecie. Takie postępowanie ma kluczowe znaczenie dla optymalizacji wyników i zapobiegania potencjalnych konsekwencji złej kontroli metabolicznej, objawiających się najczęściej postępującym upośledzeniem umysłowym. Obserwowane jest również współistnienie objawów takich jak autyzm, napady drgawek i deficyty ruchowe (niepełnosprawność). Leczenie podtrzymujące polega na ograniczeniu spożycia fenyloalaniny, poprzez ograniczenie żywności zawierającej białko i dodatkowo należy zapewnić substytuty białka wolne od tego aminokwasu. W celu wyrównania powstałych niedoborów w pozostałych aminokwasach oraz mikroelementach niezbędne jest włączenie do diety specjalistycznych preparatów – suplementów, stanowiących uzupełnienie codziennej diety. U młodych dzieci z późną diagnozą PKU widoczne są szybkie korzyści z interwencji dietetycznej. Jednak większość z nich zachowuje pewien stopień niepełnosprawności intelektualnej i prawie wszyscy wykazują niepełnosprawność ruchową.

Prawdopodobny brak dowodów naukowych może wynikać z tego względu, że zaprojektowanie, a następnie przeprowadzenie badań w dziedzinie diety i żywienia, szczególnie we wrodzonych wadach metabolizmu jest trudne zarówno z uwagi na występujące problemy techniczne (wpływ diety, rozumianej jako wzór żywienia, a nie poszczególne, wybrane produktu czy składniki odżywcze), jak i organizację, realizację i interpretację pozyskanych wyników (niekiedy brak możliwości przełożenia wyników na praktykę).

Zważywszy na specyfikę choroby, spowodowanej wadliwie działającym lub niedziałającym w ogóle enzymem, przyjęto za standard postępowania unikanie i ograniczanie substratów, które u większości osób są metabolizowane i przekształcane do względnie bezpiecznych produktów. Potencjalnymi problemami w stosowaniu środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego takich jak Milupa PKU 2 mix, czy preparatów z rodziny Comida PKU B formuła mogą być ich wartości sensoryczne takie jak smak, zapach, barwa oraz struktura. Ponadto niektóre preparaty ze zmodyfikowanym składem aminokwasowym mogą być

nieakceptowalne dla konsumentów, które mogą nie wynikać wprost ze składu lub wartości odżywczej danego produktu, co może stanowić indywidualny determinant wyboru.

Źródło: raport OT.4320.31.2020

## 4.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących zasadności postępowania we wskazaniu ocenianej możliwości zmiany w grupie limitowej: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii zawierająca wszystkie składniki odżywcze, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż. Poprzednie wyszukiwanie przeprowadzono pod kątem rekomendacji dotyczących postępowania dietetycznego (interwencji żywieniowej lub sposobu żywienia) w fenyloketonurii u dzieci i młodzieży w dniach 07-09.10.2020 r., aktualizację przeprowadzono 23.10.2020 r.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- The Ministry of Health of New Zealand (<https://www.health.govt.nz/>);
- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov/](http://www.guideline.gov/));
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>).

Z uwagi na specyfikę stanu klinicznego, którego dotyczy technologia we wniosku, zdecydowano, że zasadne będzie przeszukanie informacji zamieszczonych na stronach:

- towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
  - Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (<https://ptd.org.pl/>);
  - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci, PTDK (<http://www.ptzkd.org/new/>);
  - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN, (<http://www.espghan.org/>);
  - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>);
- stron towarzystw naukowych związanych z chorobami metabolicznymi:
  - Mitochondrial Medicine Society (MMS), (<http://www.mitosoc.org/>);
  - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), (<http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>);
  - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), (<https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>);
  - European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria (E.S.PKU); (<https://www.espku.org/projects/european-guidelines/>)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: phenylketonuria, PKU, hiperphenylalaninemia, phenylalanine hydroxylase deficiency, diet, Milupa, Comida.

Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej, pod kątem informacji dotyczącej postaci leków

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>American College of Medical Genetics 2016 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak informacji</p>	<p>Przestrzeganie zalecanego spożycia fenylalaniny (PHE) (dla anabolizmu i utrzymania odpowiedniego stężenia we krwi), dostosowując spożycie białka. (Uczciwy, imperatyw)</p> <p><u>Zapewnienie całkowitego spożycie białka</u> (z połączenia białka w żywności standardowej i żywności medycznej na bazie aminokwasów) <u>około 50% wyższe niż DRI dla niemowląt i dzieci w wieku od urodzenia do 4 lat</u>, a następnie 20–40% wyższe niż DRI dla osób powyżej 4 roku życia. Ilość przepisanej <b>żywności medycznej</b> jest oparta na różnicy między zalecaną całkowitą ilością białka a spożyciem białka w żywności standardowej. (Uczciwy, imperatyw)</p> <p>Zapewnienie <u>dotatkowej ilości tyrozyny (TYR)</u>, jeśli stężenie we krwi stale utrzymuje się poniżej normy. (Uczciwa, warunkowa)</p> <p>Osoby z PKU powinny mieć takie same wartości DRI w odniesieniu do składników odżywczych/mikroelementów specyficznych dla wieku i płci jak osoby zdrowe w populacji ogólnej, z wyjątkiem zalecanego spożycia białka, PHE i TYR. (Słaby, imperatyw)</p> <p><b>Żywność medyczna</b>, powinna spełniać zalecane spożycie składników odżywczych i osiągać optymalne przestrzeganie zaleceń. W przypadku wyboru preparatów niepełnowartościowych, spożycie witamin, składników mineralnych, energii i/lub tłuszczu powinno być uzupełniane z innych źródeł. (Słaby, imperatyw)</p> <p>Zaplanowanie wykorzystania <b>żywności medycznej</b> w ciągu dnia, w kilku dobrze rozłożonych odstępach czasu, aby zapewnić optymalne stężenie PHE we krwi i tolerancję PHE. (Silny, imperatyw)</p> <p>Jeśli to możliwe, stosowanie mleka kobiecego pochodzącego z bezpośredniego karmienia piersią lub odciągniętego mleka matki jako źródła PHE (i pełnego białka) u niemowląt. (Sprawiedliwa, warunkowa)</p> <p>Stopniowe wprowadzanie pokarmów stałych, w celu zapewnienia równoważnej ilości PHE do pełnego białka w mieszankach dla niemowląt lub mleku matki, gdy niemowlę jest już gotowe do dalszego rozwoju (zwykle w wieku 4-6 miesięcy). (Uczciwy imperatyw)</p> <p>Minimalizacja podwyższenia poziomu PHE we krwi podczas choroby, lecząc chorobę podstawową, zaspokajając zapotrzebowanie na białko i energię oraz zapobiegając odwodnieniu i zaburzeniom równowagi elektrolitowej. (Konsensus, imperatyw)</p> <p>Odpowiednie spożycie PHE u osób z PKU, mając na uwadze dokładne dane dotyczące zawartości PHE w żywności oraz skuteczne i wygodne metody planowania i monitorowania spożycia PHE w diecie. (Słaby, imperatyw)</p> <p>Przestrzeganie zaleceń żywieniowych zawartych w „diecie na całe życie”, powinno obejmować zindywidualizowane strategie edukacyjne, skierowania do odpowiednich pracowników opieki społecznej i pracowników zdrowia psychicznego, zajęcia grupowe dostosowane do wieku oraz plan przejścia z opieki pediatrycznej do opieki klinicznej dla dorosłych. (Uczciwy, imperatyw)</p> <p><b>Siła dowodów dla ocen rekomendacji:</b></p> <p><i>Silna</i> - korzyści wyraźnie przewyższają szkody (lub szkody wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku silnej negatywnej rekomendacji); a jakość dowodów potwierdzających jest dobra. W niektórych jasno określonych okolicznościach można sformułować zdecydowane zalecenia w oparciu o mniej dowodów, gdy uzyskanie wysokiej jakości dowodów jest niemożliwe, a oczekiwane korzyści zdecydowanie przeważają nad szkodami.</p> <p><i>Uczciwy</i> - korzyści przewyższają szkody (lub szkody wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku negatywnej rekomendacji), ale jakość dowodów nie jest tak silna jak powyżej. W niektórych jasno określonych okolicznościach zalecenia mogą być sformułowane na podstawie słabszych dowodów, gdy uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest niemożliwe, a spodziewane korzyści przeważają nad szkodami.</p> <p><i>Słaba</i> - jakość istniejących dowodów jest podejrzana lub dobrze przeprowadzone badania pokazują niewielką wyraźną przewagę jednego podejścia nad innym.</p> <p><i>Opinia eksperta, konsensus</i> (ustalona na podstawie metodologii konsensusu) - potwierdza zalecenie, mimo że dostępne dowody naukowe nie wykazały spójnych wyników lub brakowało badań.</p> <p><i>Niewystarczające dowody</i> - brak odpowiednich dowodów (z badań i praktyki klinicznej) i/lub niejasna równowaga między korzyściami a szkodami.</p> <p><b>Działanie kliniczne/zastosowanie:</b></p> <p><i>Imperatyw</i> - zalecenie ma szerokie zastosowanie do populacji docelowej bez warunków.</p> <p><i>Warunek</i> - zalecenie jasno definiuje konkretną sytuację, która ogranicza jego zastosowanie.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
<p data-bbox="151 1003 300 1081"><b>Instytut Matki i Dziecka 2015 (Polska)</b></p> <p data-bbox="151 1099 306 1144"><u>Konflikt interesów:</u> Nestle</p>	<p data-bbox="336 286 719 315"><b>Żywnienie dzieci powyżej 1. roku życia</b></p>		
	<p data-bbox="336 331 1458 555">Preparaty stosowane w pierwszym roku życia zastępowane są nowymi odpowiednio dobranymi pod względem wartości odżywczej <b>preparatami dla dzieci starszych</b>. Zmianie ulega również udział preparatów kompletnych i skoncentrowanych. Preparat kompletny podawany w formie „mleka” zostaje w dużej części zastąpiony preparatem skoncentrowanym. W celu zapewnienia prawidłowego metabolizmu białek preparaty skoncentrowane (niezawierające tłuszczów i węglowodanów) należy podawać łącznie z pokarmami będącymi źródłem tych składników. Posiłki powinny być zróżnicowane. Dziecko powinno poznawać pokarmy o nowych smakach, zapachach i konsystencji. Niezbędne jest umożliwienie dziecku podejmowania prób samodzielnego spożywania posiłków w obecności opiekuna. Podaż fenylalaniny w poszczególnych posiłkach powinna być wprost proporcjonalna do wartości energetycznej.</p>		
	<p data-bbox="336 571 687 600"><b>Żywnienie dzieci w wieku szkolnym</b></p> <p data-bbox="336 616 1458 786">Wiek szkolny to czas intensywnego wzrostu oraz wysiłku umysłowego. Prawidłowo zbilansowana dieta umożliwia podejmowanie wysiłku fizycznego oraz intelektualnego, a jednocześnie pozwala utrzymać stężenia fenylalaniny we krwi w bezpiecznym zakresie. Dieta pacjenta w tym wieku to pięć urozmaiconych i pełnowartościowych posiłków, zawierających zaleconą przez lekarza i dietetyka ilość fenylalaniny. Menu obejmuje trzy główne posiłki: śniadanie, dwudaniowy obiad i kolację oraz dwa mniejsze - drugie śniadanie i podwieczorek. Dzięki tak zaplanowanemu jadłospisowi pacjent otrzymuje wszystkie potrzebne składniki odżywcze, zapewniony też zostaje w ten sposób racjonalny rozkład energii.</p>		
<p data-bbox="336 801 1458 853"><b>Według wytycznych wskazanymi do stosowania preparatami w leczeniu osób chorych na fenylketonurię w zależności od grupy wiekowej oraz rodzaju preparatu są:</b></p>			
<p data-bbox="368 1099 464 1144">Powyżej 15. roku życia</p>	<p data-bbox="603 875 895 1301"><b>PREPARATY SKONCENTROWANE*</b></p> <p data-bbox="512 943 890 1301">Milupa PKU 3 advanta Milupa PKU 3 (tabletki powlekane) Lophlex o smaku neutralnym Lophlex o smaku pomarańczowym Lophlex o smaku owoców leśnych PKU Lophlex LQ (20) o smaku pomarańczowym PKU Lophlex LQ (20) o smaku owoców leśnych PKU Lophlex LQ (10) o smaku owoców leśnych PKU express 15 o smaku neutralnym PKU express 15 o smaku pomarańczowym PKU express 15 o smaku cytrynowym PKU express 15 o smaku owoców tropikalnych PKU express 20 o smaku neutralnym PKU express 20 o smaku pomarańczowym PKU express 20 o smaku cytrynowym PKU express 20 o smaku owoców tropikalnych</p>	<p data-bbox="1109 875 1342 1323"><b>PREPARATY KOMPLETNE**</b></p> <p data-bbox="1013 920 1342 1323">Easiphen o smaku owoców leśnych XP Maxamum o smaku pomarańczowym Milupa PKU 2 shake choco Milupa PKU 2 shake truskawkowy Phenyl-free 2 Phenyl-free 2 HP PKU cooler white 10 PKU cooler red 10 PKU cooler orange 10 PKU cooler purple 10 PKU cooler white 15 PKU cooler red 15 PKU cooler orange 15 PKU cooler purple 15 PKU cooler white 20 PKU cooler red 20 PKU cooler orange 20 PKU cooler purple 20</p>	
<p data-bbox="352 1458 480 1570">Kobiety przygotowujące się do ciąży, w ciąży i karmiące</p>	<p data-bbox="512 1391 890 1637">PKU Lophlex LQ (20) o smaku pomarańczowym PKU Lophlex LQ (20) o smaku owoców leśnych PKU Lophlex LQ (10) o smaku owoców leśnych PKU express 15 o smaku neutralnym PKU express 15 o smaku pomarańczowym PKU express 15 o smaku cytrynowym PKU express 15 o smaku owoców tropikalnych PKU express 20 o smaku neutralnym PKU express 20 o smaku pomarańczowym PKU express 20 o smaku cytrynowym PKU express 20 o smaku owoców tropikalnych</p>	<p data-bbox="1013 1346 1342 1682">XP Maxamum o smaku pomarańczowym Milupa PKU 3 tempora Phenyl-free 2 HP PKU cooler white 10 PKU cooler red 10 PKU cooler orange 10 PKU cooler purple 10 PKU cooler white 15 PKU cooler red 15 PKU cooler orange 15 PKU cooler purple 15 PKU cooler white 20 PKU cooler red 20 PKU cooler orange 20 PKU cooler purple 20</p>	
<p data-bbox="336 1704 1406 1771">* Preparaty kompletne to mieszaniny syntetycznych L-aminokwasów pozbawione fenylalaniny, zawierające węglowodany, tłuszcze, składniki mineralne i witaminy.</p> <p data-bbox="336 1749 1437 1771">** Preparaty skoncentrowane to mieszaniny syntetycznych L-aminokwasów pozbawione fenylalaniny, wzbogacone w witaminy oraz makro- i mikroelementy.</p>			
<p data-bbox="336 1839 927 1861"><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders (E.S.PKU) 2017</b></p> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak</p>	<p>Kluczowe zalecenia dla pacjentów z fenylketonurią (PKU):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stopień zalecenia: „✓” Aby utrzymać stężenie fenylalaniny we krwi w zalecanych zakresie, pacjentów z niedoborem hydroksylazy fenylalaniny (PAH) można sklasyfikować jako niewymagających leczenia lub wymagających diety lub tetrahydrobiopteryny (BH4) lub obu.</li> <li>• Stopień zalecenia *C W różnicowym rozpoznaniu hiperfenylalaninemii dowolnego stopnia niedobory BH4 należy wykluczyć poprzez pomiar pteryny we krwi lub moczu oraz aktywności reduktazy dihydropteryny w suchej plamce krwi.</li> <li>• Stopień zalecenia: D/C Pacjenci ze stężeniem fenylalaniny we krwi nieleczonej poniżej 360 µmol/l nie wymagają leczenia. Należy leczyć pacjentów z nieleczonym stężeniem fenylalaniny we krwi powyżej 360 µmol/l. Pacjenci z nieleczonym stężeniem fenylalaniny między 360 µmol/l a 600 µmol/l powinni być leczeni do 12. roku życia. Pacjenci z nieleczonym stężeniem fenylalaniny powyżej 600 µmol/l powinni być leczeni do końca życia.</li> <li>• Stopień zalecenia: C Wszyscy dorośli z PKU powinni być poddawani systematycznej obserwacji przez całe życie w wyspecjalizowanych ośrodkach metabolicznych ze względu na specyficzne zagrożenia, które mogą wystąpić w wieku dorosłym.</li> <li>• Stopień zalecenia: B U leczonych pacjentów z PKU w wieku do 12 lat docelowe stężenie fenylalaniny powinno wynosić 120–360 µmol/l.</li> <li>• Stopień zalecenia: D U leczonych pacjentów z PKU w wieku 12 lat lub starszych docelowe stężenie fenylalaniny powinno wynosić 120–600 µmol/l.</li> <li>• Stopień zalecenia: B U ciężarnych leczonych z powodu PKU docelowe stężenie fenylalaniny powinno wynosić 120–360 µmol/l.</li> <li>• Stopień zalecenia: B Kobiety ze stężeniem fenylalaniny we krwi nieleczonej poniżej 360 µmol/l nie wymagają leczenia w celu obniżenia stężenia fenylalaniny we krwi przed ciążą lub w jej trakcie.</li> <li>• Stopień zalecenia: C Coroczna ocena stanu odżywienia jest wymagana w przypadku każdego pacjenta, który jest na przepisanej diecie ubogiej w fenylalaninę lub sam ogranicza się do spożywania pokarmów wysokobiałkowych. Taka ocena musi obejmować badanie kliniczne, w tym parametry antropometryczne (waga, wzrost, BMI). Zalecamy również, aby oznaczać aminokwasy w osoczu, homocysteinę lub kwas metylomalonowy w osoczu, hemoglobinę, średnią objętość krwinek i ferrytynę. Wszystkie inne mikroelementy (witaminy i składniki mineralne, w tym wapń, cynk, selen) lub hormony (parathormon) można rozważyć, jeśli jest to klinicznie wskazane.</li> <li>• Stopień zalecenia: „✓” U pacjentów w wieku poniżej 12 lat, gdy ponad 50% stężeń fenylalaniny wykracza poza zakres docelowy w okresie 6 miesięcy, należy rozważyć: (1) zwiększoną częstotliwość monitorowania stężenia fenylalaniny we krwi i wizyt ambulatoryjnych oraz reedukacja, (2) konsultacja psychologiczna lub interwencja pracownika socjalnego oraz (3) przyjęcie do szpitala. Gdy około 100% stężeń fenylalaniny we krwi wykracza poza docelowy zakres w ciągu 6 miesięcy i występują inne oznaki niepowodzenia w przestrzeganiu zaleceń, takie jak brak współpracy, nieobecność w klinice lub nierozwiązane kwestie poza PKU, rozważ konsultację z opieką społeczną.</li> </ul> <p>* Poziom dowodów został wybrany jako C ze względu na dużą liczbę danych, mimo że większość zawartych artykułów ma charakter opisowy</p> <p><b>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych</b></p> <p>„✓” - brak możliwości oceny poziomu dowodu z powodu braku jakichkolwiek opublikowanych prac na ten temat</p> <p>B. - kluczowe zalecenia, oparte nana dowodach (jeśli poziom dowodu to A lub B przy użyciu SIGN) lub przez konsensus (przy użyciu metody Delphi),</p> <p>C lub D, czyli tzw. dobra praktyka - punkty, które nie są oparte na żadnych dowodach, jeśli poziom wyniósł „✓”</p>
<p><b>European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders (E.S.PKU) 2020</b></p> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak</p>	<p>Zasady postępowania dietetycznego</p> <p>Cele postępowania żywieniowego są trojaki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapobiegaj gromadzeniu się nadmiernej ilości fenylalaniny we krwi (a tym samym w mózgu) poprzez ścisłą kontrolę spożycia naturalnego białka / fenylalaniny.</li> <li>• <b>Zastąpienie naturalnego białka, które zostało usunięte z diety, bezpiecznym lub wolnym od fenylalaniny białkiem, zwanym białkiem syntetycznym, mieszanką/suplementem aminokwasów lub substytutem białka. Wszystkie substytuty białka są wolne od fenylalaniny lub zawierają bardzo mało fenylalaniny.</b></li> <li>• Uzyskanie prawidłowego wzrostu i stanu odżywienia. Osiąga się to poprzez zapewnienie, że dieta zawiera zbilansowane spożycie wszystkich składników odżywczych i energii. Witaminy i suplementy mineralne są dodawane do substytutu białka lub podawane jako osobny suplement.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

Nie odnaleziono w ramach aktualizacji żadnych nowych dokumentów, w ramach poprzedniego wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty z wytycznymi, zalecenia polskie z Instytutu Matki i Dziecka 2015, dwa wydania zaleceń europejskich E.S.PKU z 2017 i uzupełnienie z 2020 oraz wytyczne amerykańskie ACMG 2016. Wszystkie stanowiska jednoznacznie wskazują, że podstawowym sposobem postępowania w tej grupie pacjentów jest dostosowanie poziomu spożycia fenylalaniny w ciągu dnia. Zastępowanie białka w żywności konwencjonalnej, które zostało usunięte z diety, z uwagi na listę produktów niezalecanych i zabronionych w fenylketonurii, bezpiecznym lub wolnym od fenylalaniny białkiem, zwanym białkiem syntetycznym, mieszanką/suplementem aminokwasów lub substytutem białka. Wszystkie substytuty białka są wolne od fenylalaniny lub zawierają ograniczoną ilość fenylalaniny, zapewniając przy tym minimalne rekomendowane spożycie.

**Tabela 4. Minimalne rekomendowane spożycie fenylalaniny (IMID 2015, ACMG 2016)**

Substancja	Wiek (lata)	Zalecana podaż fenylalaniny w mg os/dobę	
		IMID 2015	ACMG 2016
Fenylalanina	1-3	200-320	200-320
	4-6	200-400	200-1100*
	7-11	220-500	

\* dla wieku powyżej 4 lat do dorosłości

Żywność medyczna, do której odnoszą się zapisy wytycznych zagranicznych, zdefiniowana jest jako taka, która powinna spełniać zalecane spożycie składników odżywczych i osiągać optymalne przestrzeganie zaleceń. W przypadku wyboru preparatów niepełnowartościowych, czyli takich, które nie mogą być stosowane jako wyłączne źródło energii i składników odżywczych, spożycie witamin, składników mineralnych, energii i/lub tłuszczu powinno być uzupełniane z innych źródeł.

W wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do wnioskowanej technologii lub technologii alternatywnej wynikającej ze składu grupy limitowej, zwraca się natomiast uwagę na wykorzystanie żywności medycznej jako kategorii produktów. W Polskich wytycznych zamieszczono tabelę ze wskazanymi do stosowania preparatami w leczeniu osób chorych na fenylketonurię w zależności od grupy wiekowej oraz rodzaju preparatu, wśród których widnieje preparat Milupa PKU 2 mix.

Nie odnaleziono wytycznych dot. preparatu Comida PKU B formula lub Comida PKU B w wersjach smakowych.

Źródło: raport OT.4320.31.2020



## 5. Analiza wartości odżywczej ocenianej technologii oraz technologii alternatywnej

Zgodnie z art. 15 ust 3 pkt 1 tiret 3 ustawy o refundacji dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. W związku z czym analitycy Agencji przedstawili porównanie wartości odżywczej preparatu Milupa PKU 2 mix oraz Comida PKU B formula (produkt neutralny), a także zestawienia dla produktów Comida PKU B formula strawberry i chocolate.

**Tabela 5. Zestawienie wartości odżywczej preparatów: Milupa PKU 2 mix i Comida PKU B formula (produkt neutralny)**

Wartości odżywcze	Jednostka	100 g		100 ml	
		Milupa PKU 2 mix	Comida PKU B formula	Milupa PKU 2 mix	Comida PKU B formula
Wartość energetyczna	kJ (kcal)	1 845 (439)	1 782 (424)	275 (66)	267 (64)
Tłuszcz w tym:	g	18,6	15,0	2,8	2,3
Kwasy nasycone	g	8,2	6,3	1,2	1,0
Jednonienasycone	g	7,1	6,7	1,1	1,0
Wielonienasycone	g	3,3	2,0	0,5	0,3
Kwas linolowy	g	<b>2,85</b>	<b>1,5</b>	<b>0,43</b>	<b>0,23</b>
Kwas α-linolenowy	g	0,28	0,3	0,04	0,04
Węglowodany w tym:	g	40,9	41,0	6,1	6,1
Cukry	g	<b>5,5</b>	<b>2,8</b>	<b>0,8</b>	<b>0,4</b>
Błonnik	g	0	0	0	0
Równoważnik białka	g	27	31	4,1	4,7
Sól	g	0,6	0,7	0,1	0,1
Aminokwasy	g	-	37	-	5,6
<b>Witaminy</b>					
Witamina A	µg ER	810	623	121	93,5
Witamina D	µg	<b>18,9</b>	<b>9,3</b>	<b>2,83</b>	<b>1,4</b>
Witamina E	mg α-ET	10,8	11,0	1,62	1,6
Witamina C	mg	<b>40,5</b>	<b>84,0</b>	<b>6,24</b>	<b>13,0</b>
Witamina K	µg	25,2	34,0	3,77	5,1
Tiamina	mg	1,03	1,03	0,15	0,15
Ryboflawina	mg	1,1	1,4	0,17	0,21
Witamina B6	mg	0,96	0,94	0,14	0,14
Niacyna	mg (mg EN)	10,3 (19,3)	14,0	1,54 (2,89)	2,1
Kwas foliowy	µg	<b>103</b>	<b>260</b>	<b>15,5</b>	<b>38,9</b>
Biotyna	µg	27,0	31,0	4,05	4,7
Witamina B12	µg	2,03	1,9	0,30	0,28
Kwas pantotenowy	mg	<b>5,13</b>	<b>8,30</b>	<b>0,77</b>	<b>1,20</b>
<b>Składniki mineralne i pierwiastki śladowe</b>					
Sód	mg	256	278	38,5	42,0
Potas	mg	540	628	81,1	94,2
Wapń	mg	1035	1033	155	155

Magnez	mg	142	151	21,3	22,7
Fosfor	mg	620	610	93	92
Chlorki	mg	405	438	60,8	65,7
Żelazo	mg	12,2	14,0	1,82	2,10
Cynk	mg	8,92	9,30	1,34	1,40
Miedź	mg	0,96	1,09	0,14	0,16
Jod	µg	146	155	21,9	23,3
Mangan	mg	1,62	2,18	0,24	0,33
Chrom	µg	40,5	31,0	6,08	4,70
Fluorki	mg	<b>0,7</b>	<b>0,2</b>	<b>0,10</b>	<b>0,03</b>
Molibden	µg	<b>43</b>	<b>84</b>	<b>6,4</b>	<b>13,0</b>
Selen	µg	24,3	37,0	3,65	5,60
<b>Inne</b>					
L-karnityna	mg	<b>40,5</b>	<b>78,0</b>	<b>6,07</b>	<b>12,0</b>
Cholina	mg	351	404	52,7	61,0
Inozytol	mg	121	140	18,2	21,0

Źródło: raport OT.4320.31.2020

**Tabela 6. Zestawienie wartości odżywczej preparatów: Comida PKU B formuła Strawberry i Comida PKU B formuła Chocolate (produkty smakowe)**

Wartości odżywcze	Jednostka	100 g		100 ml	
		Comida PKU B formuła Straw.	Comida PKU B formuła Choc.	Comida PKU B formuła Straw.	Comida PKU B formuła Choc.
Wartość energetyczna	kJ (kcal)	1 764 (419)	1 745 (415)	265 (63)	262 (62)
Tłuszcz w tym:	g	14	14	2,1	2,1
Kwasy nasycone	g	6,0	6,1	0,90	0,91
Jednonienasycone	g	6,3	6,3	0,95	0,95
Wielonienasycone	g	1,8	1,8	0,27	0,27
Kwas linolowy	g	1,5	1,5	0,22	0,22
Kwas α-linolenowy	g	0,25	0,26	0,04	0,04
Węglowodany w tym:	g	41	39	6,1	5,8
Cukry	g	3,5	2,8	0,5	0,4
Błonnik	g	0	0	0	0
Równoważnik białka	g	31	31	4,7	4,7
Sól	g	0,7	0,7	0,1	0,1
Aminokwasy	g	37	37	5,6	5,6
<b>Witaminy</b>					
Witamina A	µg ER	623	623	93,5	93,5
Witamina D	µg	9,3	9,3	1,4	1,4
Witamina E	mg α-ET	11	11	1,6	1,6
Witamina C	mg	84	84	13	13
Witamina K	µg	34	34	5,1	5,1
Tiamina	mg	1,03	1,03	0,15	0,15
Ryboflawina	mg	1,40	1,40	0,21	0,21
Witamina B6	mg	0,94	0,94	0,14	0,14

Niacyna	mg (mg EN)	14	14	2,1	2,1
Kwas foliowy	µg	260	260	38,9	38,9
Biotyna	µg	31	31	4,7	4,7
Witamina B12	µg	1,9	1,9	0,28	0,28
Kwas pantotenowy	mg	8,3	8,3	1,2	1,2
<b>Składniki mineralne i pierwiastki śladowe</b>					
Sód	mg	279	279	42	42
Potas	mg	628	628	94,2	94,2
Wapń	mg	1 033	1 033	155	155
Magnez	mg	151	151	22,7	22,7
Fosfor	mg	610	610	91,5	91,5
Chlorki	mg	438	438	65,7	65,7
Żelazo	mg	14	14	2,1	2,1
Cynk	mg	9,3	9,3	1,4	1,4
Miedź	mg	1 088	1 088	163	163
Jod	µg	155	155	23,3	23,3
Mangan	mg	2,18	2,18	0,33	0,33
Chrom	µg	31	31	4,7	4,7
Fluorki	mg	187	187	28	28
Molibden	µg	84	84	13	13
Selen	µg	37	37	5,6	5,6
<b>Inne</b>					
L-karnityna	mg	78	78	12	12
Cholina	mg	404	404	61	61
Inozytol	mg	140	140	21	21

Źródło: opis produktów Comida PKU B: [https://www.comidamed.com/wp-content/uploads/comida-PKU\\_B\\_formula\\_ALL.pdf](https://www.comidamed.com/wp-content/uploads/comida-PKU_B_formula_ALL.pdf);

## Oznakowanie produktów

Na podstawie załączonych informacji na stronach internetowych producentów, analizowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego można zauważyć, że są identyczne pod względem oznakowania. Obydwa produkty są suplementami diety z odpowiednim zastrzeżeniem widocznym w informacji o produkcie, że nie mogą stanowić wyłącznego źródła pożywienia. Ponadto zwrócono uwagę, że są to produkty do stosowania pod specjalnym nadzorem medycznym, wyłącznie u osób z rozpoznaną fenyloketonurią oraz dla dzieci po ukończeniu pierwszego roku życia (w przypadku produktu Comida dot. produktu neutralnego). W przypadku preparatów smakowych (Strawberry, Chocolate) rekomendowaną przez producenta grupą odbiorców są dzieci po ukończeniu 3 r.ż., młodzież i dorośli, prawdopodobnie ze względu na kształtowanie zmysłu smaku, postaw i zachowań żywieniowych, drogę podania dla wszystkich preparatów określono jako wyłącznie dojelitową.

## Stosowanie i dawkowanie produktów

Zarówno produkt Milupa PKU 2 mix jak i Comida PKU B formuła w wersji neutralnej oraz smakowych (Strawberry, Chocolate) opisano jako produkty do sporządzenia roztworu z identyczną instrukcją przygotowania: 15,0 g produktu w 90 ml wody, tak sporządzonych dawek zaleca się spożycie od 3 do 5 w ciągu dnia, zgodnie z przepisem lekarza. Jedna dawka sporządzonego roztworu mieści się w objętości 100 ml.

## Wartość odżywcza produktów

Preparaty z rodziny Comida PKU B formuła w wersji neutralnej oraz smakowych nie różnią się wartością odżywczą w znaczący sposób, różnice wynikają z dodatków smakowych zastosowanych w tych produktach, które mogą zawierać komponentę węglowodanową, białkową i/lub tłuszczową, mogącą wpływać w sposób nie

większy niż kilku procentowy. Z tego względu analizę przeprowadzono głównie pod kątem preparatów różnicujących, czyli neutralnych: Milupa PKU 2 mix i Comida PKU B formuła, wyniki te pochodzą z raportu OT.4320.31.2020.

Produkty pod względem wartości energetycznej nie różnią się od siebie w istotny sposób, preparat Milupa (...) zawiera o 3,13% kcal więcej w pojedynczej dawce niż Comida (...) (*M. vs. C: 103%*). Proporcje i zawartość makroskładników: białka, tłuszczu i węglowodanów są zbliżone, zawartość węglowodanów w dawce jest identyczna, różnice w zawartości tłuszczu i białka będącego w tym przypadku równoważnikiem, nie przekraczają 25%. Zidentyfikowano różnice w zawartości kwasu linolowego (*M. vs. C: 187%*) oraz ilości cukrów prostych (*M vs. C: 200%*).

Zawartość witamin w obu preparatach również jest podobna lub różniaca się w nieistotny sposób. Największe różnice dotyczą zawartości witamin: C (*M. vs. C: 48%*) oraz D (*M. vs. C: 202%*) a także kwasu foliowego (*M. vs. C: 40%*) i pantotenowego (*M. vs. C: 64%*).

Przedstawiona zawartość składników mineralnych i pierwiastków śladowych również wykazuje duże podobieństwo między produktami, istotne różnice dotyczą zawartości fluoru (*M. vs. C: 333%*) i molibdenu (*M. vs. C: 49%*). Zawartość składników dodatkowych różni się istotnie pod względem zawartości L-karnityny (*M. vs. C: 51%*).

W celu interpretacji znaczenia zidentyfikowanych znacznych różnic w zawartości wybranych witamin, składników odżywczych i innych postanowiono odnieść się do zalecanych norm spożycia dla ludności Polski, opracowanych przez Instytut Żywności i Żywienia. Dane przedstawiono na poniższej tabeli.

**Tabela 7. Zestawienie wybranych rekomendacji dotyczących zalecanego dziennego spożycia wybranych składników odżywczych, witamin i składników mineralnych**

Substancja	Wiek (lata)	Zalecane dzienne spożycie (RDA) os/dobę	Milupa PKU 2 mix (3 – 5 dawek)	Comida PKU B formuła (3 – 5 dawek)
Białko	1-3	21* g	12,3 – 20,5 g	14,1 – 23,5 g
	4-6	30* g		
	7-9	40* g		
Węglowodany	1-3	120-160 g (45-65% energii)	18,3 – 30,5 g	
	4-6	150-220 g (45-65% energii)		
	7-9	200-290 g (45-65% energii)		
Tłuszcze	1-3	39 g (33-44 g)	8,4 – 14,0 g	6,9 – 11,5 g
	4-6	47 g (31-54 g)		
	7-9	52 g (34-60 g)		
Witamina C	1-3	40 mg	18,72 – 31,20 mg	39 – 65 mg
	4-9	50 mg		
Witamina D	1-9	15 µg	8,49 – 14,15 µg	4,2 – 7,0 µg
Kwas foliowy	1-3	150 µg	46,5 – 77,5 µg	116,7 – 194,5 µg
	4-6	200 µg		
	7-9	300 µg		
Kwas Pantotenowy	1-9	4 mg	2,31 – 3,85 mg	3,6 – 6,0 mg
Fluor	1-3	0,7 mg	0,3 – 0,5 mg	0,09 – 0,15 mg
	4-6	1,0 mg		
	7-9	1,2 mg		

\* - przy uwzględnieniu zwiększonego zapotrzebowania na białko (ACMG 2016)

Źródło: Normy żywienia dla populacji Polski, Red.: Mirosław Jarosz, IŻŻ, 2017

Analizując zestawienie zalecanych norm spożycia z informacjami dotyczącymi wartości odżywczych, istotnie różniących się pomiędzy analizowanymi preparatami, można zauważyć, że w przypadku makroskładników preparaty mogą realizować zapotrzebowanie dzieci na białko wolne od fenyloalaniny w niemal pełnym zakresie, około 11-15% zapotrzebowania na węglowodany (źródłem węglowodanów w preparatach jest maltodekstryna) oraz 17-27% na tłuszcze. Mimo zauważalnych rozbieżności można uznać, że preparaty pod względem realizacji potrzeb odżywczych u dzieci są podobne, udział i znaczenie w dziennej racji pokarmowej tych produktów jest zbliżone i wymagają zbilansowania diety z wykorzystaniem żywności konwencjonalnej.

Różnica w zestawieniu widoczna jest w realizacji zapotrzebowania na witaminy C i D, preparat Milupa nie realizuje zapotrzebowania (73%), z kolei Comida może w wariacie maksymalnym realizować 163% zapotrzebowania na witaminę C. Odmienna sytuacja dotyczy witaminy D, której zapotrzebowanie może być niemal pokrywane przez preparat Milupa, Comida maksymalnie dostarcza 47% dziennego zapotrzebowania. Mając na uwadze, że uzupełnianie diety u dzieci z fenyloketonurią prowadzone jest w oparciu o warzywa i owoce zawartość witaminy C nie powinna budzić obaw, ponieważ z wysokim prawdopodobieństwem potrzeby zostaną zrealizowane, natomiast Witamina D zwyczajowo powinna być suplementowana w pełnej rekomendowanej ilości we wszystkich grupach wiekowych. W związku z powyższym można uznać, że rozbieżności w zawartości witamin nie są klinicznie istotne.

Kwas foliowy realizowany jest przez preparat Milupa w zakresie 26-31%, z kolei w zakresie 65-77% przez preparat Comida, jednak z uwagi na argumentację dotyczącą różnic w realizacji zapotrzebowania na witaminę C tak i w tym przypadku, uzupełnienie diety poprzez warzywa i owoce powinno rozwiązać te potencjalne różnice między preparatami.

Realizacja zapotrzebowania na kwas pantotenowy jest istotnie różna między preparatami, środek Milupa przy realizacji w wariacie maksymalnym może pokrywać zapotrzebowanie do 96,3%, z kolei Comida do 150%. Jako, że kwas pantotenowy jest szeroko rozpowszechniony w wielu produktach, uważa się że występowanie niedoborów jest mało prawdopodobne, nie stwierdzono również, że zastosowanie wysokich dawek może powodować występowanie jakichkolwiek działań niepożądanych oraz toksyczności. Biorąc powyższe pod uwagę, można uznać że różnice w zawartości kwasu pantotenowego w preparatach nie mają przełożenia na stan zdrowia lub zaawansowanie choroby.

Nieistotny udział w realizacji zapotrzebowania odnotowano dla fluoru, którego zapotrzebowanie w zalecanych dawkach preparatu Comida może być zaspokajane maksymalnie w 21%, z kolei preparat Milupa spełnia standardy w około 42%. Źródłem fluoru jest przede wszystkim woda pitna, która powinna być dostarczana w odpowiedniej dla wieku i potrzeb dziecka ilości.

Nie odnaleziono zaleceń dotyczących suplementacji L-karnityny w grupie dzieci z fenyloketonurią jako odrębne opracowanie lub część zaleceń generalnych. Odnaleziono jedynie doniesienie, że L-karnityna, badana w warunkach *in vitro* zmniejsza uszkodzenia DNA wywołane przez fenyloalaninę. Podanie acetylo-L-karnityny (500 µM) wykazało neuroprotektoryjną rolę poprzez przywrócenie plastyczności i transmisji synaps. Doniesienie to nie stanowi dowodu naukowego, a jedynie przesłankę do stosowania, szczególnie biorąc pod uwagę przebieg i charakter schorzenia jakim jest fenyloketonuria.

## 6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Wpływ na wydatki NFZ mogłyby mieć jedynie zmiany w grupie 216.10 (produkty Milupa i Comida) i 216.21 (produkty PKU Express 15 i PKU Express 20). Dopłata pacjenta do produktów w pozostałych grupach jest równa wartości ryczałtu i nie uległaby zmianie po podziale grup limitowych. Należy jednak zaznaczyć, że zmniejszenie dopłaty pacjenta do produktów PKU Express 15 wymagałoby podziału grupy 216.21 ze względu na wielkość opakowania, czego nie przewiduje ustawa refundacyjna. Oznacza to, że jedynym powodem zmiany wydatków NFZ mógłby być podział grupy 216.10. Poniżej zaprezentowano oszacowania wpływu na budżet NFZ przedstawione w raporcie OT.4320.31.2020 dot. utworzenia osobnej grupy limitowej dla produktu Milupa. Ponieważ produkty Comida różnią się składem, dodatkowo przetestowano scenariusz zakładający osobne grupy dla wszystkich produktów Comida.

Zgodnie z danymi NFZ (za Ikar PRO) od stycznia do czerwca 2020 zrefundowano 5 391 opakowań produktu Milupa PKU 2 mix. Na tej podstawie przyjęto, że roczne zużycie będzie odpowiadać 10 782 opakowaniom produktu Milupa PKU 2 mix, przy uwzględnieniu różnic w liczbie DDD w refundowanych opakowaniach. Na podstawie porównania wysokości limitów finansowania ustalono stosunek liczby DDD w poszczególnych opakowaniach (np. opakowanie produktu Milupa PKU 2 mix odpowiada 0,69 opakowania produktu Comida PKU B formuła Strawberry stanowiącego podstawę limitu w grupie).

Scenariusz istniejący zakłada refundację produktu Milupa PKU 2 mix w ramach wspólnej grupy limitowej 216.10, a scenariusz nowy refundację w ramach nowej grupy limitowej, co odpowiada sytuacji istniejącej do września 2020 roku. W scenariuszu nowym przyjęto równe udziały wszystkich produktów refundowanych w ramach grupy 216.10 (licząc wg liczby DDD), ponieważ odpłatność pacjenta byłaby zbliżona dla wszystkich refundowanych produktów. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że refundacja zostanie podzielona po równo pomiędzy produkty Comida, a refundacja produktu Milupa będzie wynosić zero, z uwagi na znaczną dopłatę pacjenta do tego produktu.

Tabela 8. Refundacja w ramach grupy 216.10 [zł]

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Refundacja NFZ
<b>do 31 sierpnia 2020 roku</b>							
Milupa PKU 2 mix, proszek	400 g	350,39	350,39	Fenylketonuria	ryczałt	3,20	347,19
<b>od 1 września 2020 roku</b>							
Milupa PKU 2 mix, proszek	400 g	347,32	220,67	Fenylketonuria	ryczałt	129,85	217,47
Comida PKU B formuła, proszek	500 g	329,00	317,73			14,47	314,53
Comida PKU B formuła Chocolate, proszek	500 g	318,73	317,73			4,20	314,53
Comida PKU B formuła Strawberry, proszek	500 g	318,75	318,75			3,20	315,55

Tabela 9. Wpływ na wydatki płatnika publicznego [zł]

Scenariusz istniejący			
Nazwa produktu	Udział w refundacji wg DDD	Opakowania	Koszt NFZ
Milupa PKU 2 mix	0	-	-
Comida PKU B formuła Strawberry	1/3	2 496,11	785 100,44
Comida PKU B formuła Chocolate	1/3	2 496,11	785 100,44
Comida PKU B formuła	1/3	2 488,12	785 126,00
<b>SUMA</b>			<b>2 355 326,88</b>
Scenariusz nowy			
Nazwa produktu	Udział w refundacji wg DDD	Opakowania	Koszt NFZ
Milupa PKU 2 mix	1/4	2 695,50	935 850,65
Comida PKU B formuła Strawberry	1/4	1 872,08	588 825,33
Comida PKU B formuła Chocolate	1/4	1 872,08	588 825,33
Comida PKU B formuła	1/4	1 866,09	588 844,50
<b>SUMA</b>			<b>2 702 345,80</b>
<b>Wydatki inkrementalne</b>			<b>347 018,93</b>

Wydatki NFZ na refundację produktów znajdujących się obecnie w grupie 216.10 w scenariuszu istniejącym wynoszą 2,36 mln zł rocznie, a w scenariuszu nowym 2,70 mln zł. Wydatki inkrementalne wynoszą 347 tys. zł rocznie. Wydatki NFZ na refundację produktów w grupie 216.10 wyniosły 3,50 mln zł w 2019 roku i 1,87 mln zł w okresie od stycznia do czerwca 2020 roku (odpowiada 3,74 mln zł rocznie). Należy zwrócić uwagę, że powyższe oszacowania zakładają dostęp pacjentów do preparatów Comida.

W dodatkowym scenariuszu zakładającym osobne grupy limitowe dla wszystkich produktów Comida uzyskano zbliżone wyniki. Wydatki NFZ w scenariuszu nowym wynoszą 2,73 mln zł, a wydatki inkrementalne 371 tys. zł.

## 7. Podsumowanie

### Informacje o zleceniu

Pismem z dnia 24 września 2020 r. znak PLR.4504.803.2020.DK (data wpływu do AOTMiT 25.09.2020 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373, z późn. zm.) zlecił Agencji przygotowanie materiałów analitycznych, a następnie na podstawie art. 15 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) oraz w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, zlecił Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w zakresie zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenyloketonurii.

### Problem decyzyjny

Zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60) analizowane produkty są refundowane w ramach listy A2 w ramach 21 grup limitowych. Większość grup zawiera różne wersje smakowe tego samego produktu, a dopłata pacjenta wynosi bazowe 3,20 zł. Brak podstaw do podziału tych grup limitowych.

Wyjątek stanowi grupa 216.10 (preparaty Milupa i Comida) oraz 216.21 (PKU Express 15 i PKU Express 20). Od 1.09.2020 r. w grupie limitowej 216.10 refundowane są trzy prezentacje preparatu Comida. Podstawę limitu stanowi preparat Comida PKU B formuła Strawberry. Dopłata do pozostałych preparatów w grupie wynosi od 4,20 do 129,85 zł (szczegóły patrz rozdział 6. *Wpływ na wydatki płatnika publicznego*). W grupie 216.21 pacjenci dopłacają 6,60 zł do opakowań PKU Express 15, różniących się od PKU Express 20 jedynie wielkością opakowania. Zidentyfikowano różnice w składzie produktów neutralnych i smakowych (patrz Informacja PKU Express), co pozwalałoby na ewentualne utworzenie nowych grup limitowych. Jednak utworzenie dwóch grup limitowych nie wpłynie na dopłatę pacjentów, ponieważ w każdej znalazłyby się opakowania różnej wielkości.

**Zatem proponowana zmiana sprowadza się do utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa PKU 2 mix, Comida PKU B formuła oraz Comida PKU B formuła Chocolate/Strawberry.**

Środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa PKU 2 mix był przedmiotem oceny AOTMiT w podobnym kontekście do wnioskowanego problemu. W 2015 roku Agencja oceniała zbliżone zlecenie, dotyczące utworzenia odrębnej grupy limitowej dla pojedynczego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego jakim była Milupa cystilac; proszek; 900 g. Rada Przejrzystości uznała wówczas, że z uwagi na istotne różnice w charakterystyce produktów: przeznaczenie dla różnych populacji docelowych pacjentów, różne wskazania do stosowania, odmienny skład surowcowy i proporcje makroskładników.

### Uwagi ekspertów klinicznych

W stanowisku [REDAKTOWANE] przytoczono obraz kliniczny choroby jaką jest fenyloketonuria, sytuację pacjentów z praktycznego punktu widzenia oraz aktualną sytuację refundacyjną, załączono również apel do Rady Przejrzystości o utrzymanie odrębnych grup limitowych dla wszystkich środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w leczeniu fenyloketonurii oraz o przywrócenie dopłaty do preparatu Milupa PKU-2 mix w poprzedniej wysokości, tj. 3,20 zł.

Kolejna ekspertka w swoim stanowisku przytoczyła krótką charakterystykę stanu klinicznego jakim jest fenyloketonuria oraz zasady leczenia, które głównie oparte jest o interwencję żywieniową pozwalającą skutecznie zapobiec lub zminimalizować skutki uboczne oddziaływania wysokich stężeń fenyloalaniny na ośrodkowy układ nerwowy. Ekspertka poruszyła również aspekty dotyczące praktycznego wymiaru doboru preparatów będących środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego, różnic między nimi oraz dostępności i problemów związanych ze stosowaniem.



### **Wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny**

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego również nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących wnioskowanej technologii lekowej.

Dla wybranej technologii alternatywnej, tj. Comida PKU B formula oraz w wersjach smakowych również nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

Zważywszy na specyfikę choroby, spowodowanej wadliwie działającym lub nie działającym w ogóle enzymem, przyjęto za standard postępowania unikanie i ograniczanie substratów, które u większości osób są metabolizowane i przekształcane do względnie bezpiecznych produktów. Potencjalnymi problemami w stosowaniu środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego takich jak Milupa PKU 2 mix, czy rodziny produktów Comida PKU B formula neutralny oraz Strawberry i Chocolate mogą być ich wartości sensoryczne takie jak smak, zapach, barwa oraz struktura. Ponadto niektóre preparaty ze zmodyfikowanym składem aminokwasowym mogą być nieakceptowalne dla konsumentów, które mogą nie wynikać wprost ze składu lub wartości odżywczej danego produktu, co może stanowić indywidualny determinant wyboru.

### **Przegląd rekomendacji i wytycznych klinicznych**

Odnaleziono 4 dokumenty z wytycznymi, zalecenia polskie z Instytutu Matki i Dziecka 2015, dwa wydania zaleceń europejskich E.S.PKU z 2017 i uzupełnienie z 2020 oraz wytyczne amerykańskie ACMG 2016. Wszystkie stanowiska jednoznacznie wskazują, że podstawowym sposobem postępowania w tej grupie pacjentów jest dostosowanie poziomu spożycia fenylalaniny w ciągu dnia. Zastępowanie białka w żywności konwencjonalnej, które zostało usunięte z diety, z uwagi na listę produktów niezalecanych i zabronionych w fenylketonurii, bezpiecznym lub wolnym od fenylalaniny białkiem, zwanym białkiem syntetycznym, mieszanką/suplementem aminokwasów lub substytutem białka. Wszystkie substytuty białka są wolne od fenylalaniny lub zawierają ograniczoną ilość fenylalaniny, zapewniając przy tym minimalne rekomendowane spożycie.

W wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do wnioskowanej technologii lub technologii alternatywnej wynikającej ze składu grupy limitowej, zwraca się natomiast uwagę na wykorzystanie żywności medycznej jako kategorii produktów. W Polskich wytycznych zamieszczono tabelę ze wskazanymi do stosowania preparatami w leczeniu osób chorych na fenylketonurię w zależności od grupy wiekowej oraz rodzaju preparatu, wśród których widnieje preparat Milupa PKU 2 mix.

### **Wpływ na wydatki płatnika publicznego**

Wydatki NFZ na refundację produktów znajdujących się obecnie w grupie 216.10 w scenariuszu istniejącym wynoszą 2,36 mln zł rocznie, a w scenariuszu nowym 2,70 mln zł. Wydatki inkrementalne wynoszą 347 tys. zł rocznie. Wydatki NFZ na refundację produktów w grupie 216.10 wyniosły 3,50 mln zł w 2019 roku i 1,87 mln zł w okresie od stycznia do czerwca 2020 roku (odpowiada 3,74 mln zł rocznie). Należy zwrócić uwagę, że powyższe oszacowania zakładają dostęp pacjentów do preparatów Comida.

W dodatkowym scenariuszu zakładającym osobne grupy limitowe dla wszystkich produktów Comida uzyskano zbliżone wyniki. Wydatki NFZ w scenariuszu nowym wynoszą 2,73 mln zł, a wydatki inkrementalne 371 tys. zł.

## 8. Źródła

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>IMiD 2015</b>	Żółkowska J, Postępowanie dietetyczne w klasycznej postaci fenylketonurii, Standardy Medyczne/Pediatrics, 2014, T. 11, 555-564 <a href="https://www.nestlenutrition-institute.org/">https://www.nestlenutrition-institute.org/</a> [dostęp: 12.10.2020 r.]
<b>E.S.PKU 2017</b>	van Spronsen FJ, van Wegberg AMJ, Ahring K, et al., Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria, The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2017, 5(9), 743-756, ISSN 2213-8587 <a href="https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5">https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5</a>
<b>E.S.PKU 2020</b>	MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. Orphanet J Rare Dis 15, 171 (2020) <a href="https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y">https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y</a>
<b>ACMG 2016</b>	RH Singh, AC Cunningham, S Mofidi, et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach, Molecular Genetics and Metabolism, 2016, 118(2), 72-83, ISSN 1096-7192, <a href="https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.04.008">https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.04.008</a>

### Pozostałe publikacje

<b>Informacja Comida</b>	Etykieta i informacja o środku specjalnego przeznaczenia żywieniowego Comida PKU B formula <a href="https://www.comidamed.com/wp-content/uploads/comida-PKU_B_formula_ALL.pdf">https://www.comidamed.com/wp-content/uploads/comida-PKU_B_formula_ALL.pdf</a> [dostęp: 12.10.2020 r.]
<b>Informacja Milupa</b>	Etykieta i informacja o środku specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa PKU 2 mix <a href="https://nutriciamedyczna.pl/produkt/milupa-pku-2-mix">https://nutriciamedyczna.pl/produkt/milupa-pku-2-mix</a> [dostęp: 12.10.2020 r.]
<b>Informacja PKU Express</b>	Informacja o środku specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Express
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. <a href="http://dzienn.kmz.mz.gov.pl/compatible/Details/2020/60">http://dzienn.kmz.mz.gov.pl/compatible/Details/2020/60</a> [dostęp: 12.10.2020 r.]
<b>Normy żywienia</b>	Normy żywienia dla populacji Polski, Red.: Mirosław Jarosz, IŻŻ, 2017 <a href="https://ncez.pl/upload/normy-net-1.pdf">https://ncez.pl/upload/normy-net-1.pdf</a> [dostęp: 12.10.2020 r.]
<b>Komunikat producenta preparatu Milupa</b>	KOMUNIKAT z dn. 25.08.2020. Milupa PKU 2 mix zmiana odpłatności dla pacjenta od 1.09.2020 <a href="https://nutriciamedyczna.pl/uploads/download/2020-08-25-KOMUNIKAT-do-pacjentow_Milupa-PKU-2-mix.pdf?x=3">https://nutriciamedyczna.pl/uploads/download/2020-08-25-KOMUNIKAT-do-pacjentow_Milupa-PKU-2-mix.pdf?x=3</a> [dostęp: 12.10.2020 r.]

## 9. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 23.10.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	phenylketonuria[MeSH Terms]	6 898
#2	phenylketonuria[Title/Abstract]	5 893
#3	PKU[Title/Abstract]	3 006
#4	((phenylketonuria[MeSH Terms]) OR (phenylketonuria[Title/Abstract])) OR (PKU[Title/Abstract])	8 401
#5	Milupa[Title/Abstract]	20
#6	(milupa[Supplementary Concept] OR milupa[All Fields] OR milupa[All Fields]) AND PKU[Title/Abstract]	4
#7	comida[Title/Abstract]	19
#8	comida[All Fields] AND b[Title/Abstract]	2
#9	((Milupa[Title/Abstract]) OR (milupa PKU[Title/Abstract])) OR (comida[Title/Abstract]) OR (comida b[Title/Abstract])	42
#10	((phenylketonuria[MeSH Terms]) OR (phenylketonuria[Title/Abstract])) OR (PKU[Title/Abstract]) AND (((Milupa[Title/Abstract]) OR (milupa PKU[Title/Abstract])) OR (comida[Title/Abstract]) OR (comida b[Title/Abstract]))	4

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 23.10.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	phenylketonuria.ab,kw,ti.	289
#2	PKU.ab,kw,ti.	236
#3	MeSH descriptor: [phenylketonurias] explode all trees	132
#4	#1 or #2 or #3	362
#5	(milupa):ab,kw,ti.	7
#6	(milupa PKU):ab,kw,ti.	1
#7	(Comida):ab,kw,ti.	56
#8	(comida b):ab,kw,ti.	3
#9	#5 or #6 or #7 or #8	63
#10	#4 and #9	1

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 23.10.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Pheny ketonuria):ab,kw,ti.	6 129
#2	(PKU):ab,kw,ti.	4 283
#3	exp phenylketonuria/	7 607
#4	1 or 2 or 3	8 572
#5	milupa.ab,kw,ti.	32
#6	milupa PKU.ab,kw,ti.	2
#7	comida.ab,kw,ti.	14
#8	comida b.ab,kw,ti.	0
#9	5 or 6 or 7 or 8	46
#10	4 and 9	5

## 10. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowane w fenylketonurii

Tabela 13. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowane w fenylketonurii, na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 21.10.2020 r.

Nazwa i postać	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
<b>216.1, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii skondensowana - przeznaczona dla niemowląt</b>									
Milupa PKU 1, proszek	500 g	5016533644418	252,00	264,60	283,72	283,72	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.2, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - przeznaczona dla niemowląt i małych dzieci</b>									
Phenyl-Free 1, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875102138	130,42	136,94	152,29	152,29	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.3, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii nieskondensowana, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla niemowląt</b>									
Milupa PKU 1 mix, proszek	450 g	4008976340270	117,60	123,48	138,15	138,15	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.4, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii nieskondensowana, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi i prebiotykami - przeznaczona dla niemowląt i jako uzupełnienie diety u dzieci do 3 r.ż.</b>									
XP Analog LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego	400 g	5016533644456	136,50	143,33	159,00	159,00	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.5, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, skondensowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 15 r.ż.</b>									
Milupa PKU 3 advanta, proszek	500 g	5016533644449	425,25	446,51	470,17	470,17	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.6, Diety eliminacyjne w fenylketonurii porcjowane, w postaci tabletek powlekanych – przeznaczone dla pacjentów powyżej 15 r.ż.</b>									
Milupa PKU 3, tabl. powl.	600 szt. (60 x 10 szt.)	4008976340331	488,25	512,66	537,98	537,98	Fenylketonuria	ryczałt	3,20

Nazwa i postać	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
<b>216.8, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii skondensowana - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.</b>									
Milupa PKU 2 prima, proszek	500 g	5016533644425	325,50	341,78	362,82	362,82	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.9, Diety eliminacyjne w fenylketonurii nieskondensowane, porcjowane - przeznaczone dla dzieci w wieku od 1 do 10 r.ż.</b>									
PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym), proszek	1080 g (30 s.po 36 g)	5016533648225	505,44	530,71	556,48	556,48	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
PKU Anamix junior (o smaku neutralnym), proszek	1080 g (30 s.po 36 g)	5016533648263	505,44	530,71	556,48	556,48	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
PKU Anamix junior (o smaku owoców leśnych), proszek	1080 g (30 s.po 36 g)	5016533648201	505,44	530,71	556,48	556,48	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
PKU Anamix junior (o smaku pomarańczowym), proszek	1080 g (30 s.po 36 g)	5016533648249	505,44	530,71	556,48	556,48	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
PKU Anamix junior (o smaku waniliowym), proszek	1080 g (30 s.po 36 g)	5016533648287	505,44	530,71	556,48	556,48	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.10, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii zawierająca wszystkie składniki odżywcze, z długłańcuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.</b>									
Milupa PKU 2 mix, proszek	400 g	4008976340287	313,95	329,65	347,32	220,67	Fenylketonuria	ryczałt	129,85
Comida PKU B formula, proszek	500 g	4034341002030	294,33	309,05	329,00	317,73	Fenylketonuria	ryczałt	14,47
Comida PKU B formula Chocolate, proszek	500 g	4034341002283	284,55	298,78	318,73	317,73	Fenylketonuria	ryczałt	4,20

Nazwa i postać	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Comida PKU B formuła Strawberry, proszek	500 g	4034341002290	284,55	298,78	318,75	318,75	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.11, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, skondensowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż.</b>									
Milupa PKU 2 secunda, proszek	500 g	5016533644432	378,00	396,90	419,32	419,32	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.12, Diety eliminacyjne w fenylketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.</b>									
Milupa PKU 2 shake choco, proszek	500 g (10 s. x 50 g)	4008976599234	262,34	275,46	294,85	294,85	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
Milupa PKU 2 shake truskawkowy, proszek	500 g (10 s. x 50 g)	4008976599227	262,34	275,46	294,85	294,85	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.13, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - przeznaczona dla dzieci i dorosłych</b>									
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875100066	123,45	129,62	144,60	144,60	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.14, Diety eliminacyjne w fenylketonurii skondensowane, porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.</b>									
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	834 g (30 x 27,8 g)	5016533630992	987,00	1036,35	1074,76	1074,76	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	ryczałt	3,20

Nazwa i postać	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
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	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.15, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowana, w płynie - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż.</b>									
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny	18 x 250 ml (4 500 ml)	5016533625929	500,85	525,89	551,54	551,54	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.16, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - przeznaczona dla dzieci i dorosłych, w tym dla kobiet w ciąży</b>									
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875100127	181,77	190,86	208,13	208,13	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.17, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, porcjowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż., w tym dla kobiet w ciąży</b>									
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	1500 g (30 x 50 g)	5016533620368	887,25	931,61	967,40	967,40	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.18, Diety eliminacyjne w fenylketonurii przeznaczone do stosowania u kobiet w okresie prekoncepcji, podczas ciąży oraz w okresie laktacji</b>									
Milupa PKU 3 tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego	450 g (10 x 45g)	4008976340294	380,10	399,11	421,59	421,59	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.19, Diety eliminacyjne w fenylketonurii, skondensowane, porcjowane, w płynie, przeznaczone dla pacjentów powyżej 4 r.ż., dorosłych, w tym kobiet w ciąży</b>									
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml	3750 ml (30 x 125 ml)	5016533647686	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	ryczałt	3,20

Nazwa i postać	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml	3750 ml (30 x 125 ml)	5016533647747	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml	3750 ml (30 x 125 ml)	5016533647778	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.20, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży</b>									
PKU Cooler 10 Orange, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051370	567,00	595,35	622,73	622,73	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	ryczałt	3,20



Nazwa i postać	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
PKU Cooler 10 White, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051394	567,00	595,35	622,73	622,73	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	ryczałt	3,20

Nazwa i postać	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051684	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	Fenylketonuria	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	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.21, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla pacjentów powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych w tym kobiet w ciąży</b>									
PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051745	850,50	893,03	927,85	924,45	Fenylketonuria	ryczałt	6,60
PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051585	850,50	893,03	927,85	924,45	Fenylketonuria	ryczałt	6,60
PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051752	850,50	893,03	927,85	924,45	Fenylketonuria	ryczałt	6,60
PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051738	850,50	893,03	927,85	924,45	Fenylketonuria	ryczałt	6,60
PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051776	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051639	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051783	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	Fenylketonuria	ryczałt	3,20

Nazwa i postać	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051769	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
<b>216.22, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 6 m-ca z. do 10 r.ż.</b>									
PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10/24 g białka/g	30 saszetek po 24 g	5060014051455	603,75	633,94	662,29	662,29	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
PKU Gel o smaku neutralnym, proszek, 10/24 g białka/g	30 saszetek po 24 g	5060014051448	603,75	633,94	662,29	662,29	Fenylketonuria	ryczałt	3,20
PKU Gel o smaku pomarańczowym, proszek, 10/24 g białka/g	30 saszetek po 24 g	5060014051462	603,75	633,94	662,29	662,29	Fenylketonuria	ryczałt	3,20

CD - Cena detaliczna; CHB - Cena hurtowa brutto; PO - Poziom odpłatności; UCZ - Urzędowa cena zbytu; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF - Wysokość limitu finansowania