



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

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności  
utworzenia odrębnej grupy limitowej  
dla produktu Milupa PKU 2**

Opracowanie dla Rady Przejrzystości

nr OT.4320.31.2020

Data ukończenia: 14 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 fenylalaniny
<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>WDŚ</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 wybranych 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>5</b>
2.1. Historia korespondencji w sprawie.....	5
2.2. Obecne i proponowane warunki refundacji .....	5
2.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	7
<b>3. Uwagi ekspertów klinicznych.....</b>	<b>8</b>
<b>4. Wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.....</b>	<b>9</b>
4.1. Efektywność kliniczna i praktyczna.....	9
4.1.1. Przegląd Agencji .....	9
4.1.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	9
4.1.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	10
4.1.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	10
4.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	10
<b>5. Analiza wartości odżywczej ocenianej technologii oraz technologii alternatywnej .....</b>	<b>16</b>
<b>6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego.....</b>	<b>20</b>
<b>7. Podsumowanie .....</b>	<b>22</b>
<b>8. Źródła .....</b>	<b>24</b>
<b>9. Strategie wyszukiwania publikacji .....</b>	<b>25</b>

---

## 1. Informacje o zleceniu

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.09.2020  
przekazującego zlecenie PLR.4504.889.2020.DK

---

Przedmiot zlecenia (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.) – zlecenie dotyczy przygotowania opracowania obejmującego ocenę możliwości utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu: Milupa PKU 2

---

Oceniana technologia i podmiot odpowiedzialny:

- Milupa PKU 2 mix, proszek, 400 g, EAN 4008976340287
  - Nutricia GmbH  
Technologiestraße 10, EuroPlaza/Gebäude E  
A-1120 Wien, Austria
- 

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

- środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Proponowana zmiana:

- utworzenie odrębnej grupy limitowej
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Historia korespondencji w sprawie

Pismem z dnia 24 września 2020 r. znak PLR.4504.889.2020.DK (data wpływu do AOTMiT 25.09.2020 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398) zlecił Agencji przygotowanie materiałów analitycznych oraz, 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 utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu: Milupa PKU 2 mix, proszek, 400 g, EAN 4008976340287.

### 2.2. Obecne i proponowane warunki refundacji

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60), analizowany środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego jest refundowany w ramach listy A2 (środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) w grupie limitowej 216.10 „Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii zawierająca wszystkie składniki odżywcze, z długocząsteczkowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.”. Od 1.09.2020 r. w ww. grupie limitowej znajdują się również trzy inne preparaty: Comida PKU B formuła (proszek), Comida PKU B formuła Chocolate (proszek) i Comida PKU B formuła Strawberry (proszek).

Zmianie uległa podstawa limitu, przed 01.09.2020 podstawę limitu grupy 216.10 stanowił preparat Milupa PKU 2 mix, obecnie jest to Comida PKU B formuła Strawberry. Charakterystykę środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego włączonych grupy limitowej 216.10 oraz warunki ich refundacji na podstawie odpowiednich etykiet produktów i Obwieszczenia MZ przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowane w ramach grupy limitowej 216.10 „Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii zawierająca wszystkie składniki odżywcze, z długocząsteczkowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.” [zł]**

Nazwa i postać	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ
Milupa PKU 2 mix, proszek	400 g	4008976340287	313,95	329,65	347,32	220,67	fenyloketonuria	ryczałt	129,85
Comida PKU B formuła, proszek	500 g	4034341002030	294,33	309,05	329,00	317,73			14,47
Comida PKU B formuła Chocolate, proszek	500 g	4034341002283	284,55	298,78	318,73	317,73			4,20
Comida PKU B formuła Strawberry, proszek	500 g	4034341002290	284,55	298,78	318,75	318,75			3,20

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

**Proponowana zmiana polega na utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa PKU 2 mix w postaci proszku do sporządzania roztworu.**

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.**

**Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Milupa PKU 2 mix, proszek, 400 g, kod EAN 4008976340287
<b>Kod ATC</b>	V06CA
<b>Termin wejścia w życie decyzji refundacyjnej</b>	01.01.2019
<b>Charakterystyka</b>	Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego (dieta zbilansowana) zawierająca: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mieszaninę egzogennych i endogennych aminokwasów bez fenyloalaniny,</li> <li>• tłuszcz,</li> <li>• węglowodany,</li> <li>• witaminy, składniki mineralne i pierwiastki śladowe</li> </ul>
<b>Wskazania do stosowania</b>	postępowanie dietetyczne w fenyloketonurii (PKU) i hiperfenyloalaninemii (HPA) u małych dzieci w wieku powyżej 1. roku życia i dzieci w wieku szkolnym
<b>Przeciwwskazania</b>	Stosować pod nadzorem lekarza. <u>Nie może być jedynym źródłem pożywienia.</u> Nie stosować u osób, u których nie występuje fenyloketonuria i hiperfenyloalaninemia. Ostrzeżenie: produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego. Dieta z dodatkiem produktu Milupa PKU 2 mix musi mieć odpowiednią wartość energetyczną, zawierać wszystkie składniki odżywcze, w tym fenyloalaninę, w ilości odpowiadającej dobowemu zapotrzebowaniu
<b>Sposób użycia</b>	Zalecana dawka produktu musi być określona wyłącznie przez lekarza i zależy od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta. Dobowa dawka produktu musi być regularnie dostosowywana przez lekarza. Dobowa dawka produktu Milupa PKU 2 mix musi być podzielona na 3 do 5 równych porcji rozłożonych w ciągu doby. Produkt musi być spożywany w połączeniu z wyliczoną ilością innego pożywienia lub napojów np. wody, soku owocowego, przecieru owocowego.
<b>Dawkowanie</b>	15 g + 90 ml wody = 100 ml gotowego produktu 1 miarka = 7,5 g proszku = 2 g białka
<b>Droga podania</b>	doustna

<b>Skład surowcowy produktu</b>	Maltodekstryna, oleje roślinne (olej palmowy, rzepakowy, kokosowy, słonecznikowy), L-lizyna, L-asparaginian, L-glutaminian, L-glutamina, laktoza (z mleka krowiego), L-leucyna, L-prolina, fosforan wapnia, L-walina, magnez L-asparaginian, L-izoleucyna, L-tyrozyna, L-seryna, L-treonina, L-alanina, fosforan dipotasu, cytrynian sodu, L-arginina, dwuwiniian choline, chlorek wapnia, glicyna, L-cystyna, L-histydyna, L-metionina, L-tryptofan, emulgator (estry kwasu cytrynowego mono- i diglicerydów kwasów tłuszczowych), inozytol, witamina C, L-karnityna, węglan wapnia, siarczan żelaza, siarczan cynku, witamina E, n-kotynamid, witamina A, przeciwutleniacze (palmitinian askorbylu), D-pantotenian wapnia, siarczan manganu, siarczan miedzi, chlorek chromu (III), fluorek sodu, witamina B1, witamina B6, witamina B2, jodek potasu, kwas pteroiomonoglutaminowy, molibdenian sodu, selenin sodu, D-biotyna, witamina K1, witamina D3, witamina B12
<b>Przeznaczenie produktu</b>	<p>Preparat jest niekompletnym produktem żywieniowym pozbawionym aminokwasu fenyloalaniny. W celu pokrycia indywidualnego zapotrzebowania na fenyloalaninę oraz pozostałe składniki odżywcze, należy uzupełniać dietę innymi składnikami odżywczymi, w ilościach zgodnych z zaleceniami lekarza. Preparat jest przeznaczony dla osób chorych na fenyloketonurię lub hiperfenyloalaninemię, które muszą stosować specjalną dietę. Nagromadzona fenyloalanina może wywierać toksyczny wpływ na mózg. Następstwem nieleczzonej fenyloketonurii może być: niedorozwój umysłowy, małogłowie, opóźnienie rozwoju mowy, drgawki, wypryski, zaburzenia zachowania oraz wiele innych.</p> <p>Fenyloketonurii nie leczy się przyczynowo, ale można zapobiec wystąpieniu objawów i następstw tej choroby. Aktualne leczenie polega na utrzymywaniu ścisłej kontroli metabolicznej za pomocą diety o małej zawartości fenyloalaniny, co wymaga stosowania specjalnych produktów żywieniowych.</p>

Źródło: opis produktu na stronie producenta: <https://www.nutricia-metabolics.de>

### 2.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa PKU 2 mix nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT, aczkolwiek w 2015 roku Agencja oceniała zbliżone zlecenie, dotyczące utworzenia odrębnej grupy limitowej dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego 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 3. Rekomendacja Agencji dotycząca tworzenie odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Milupa cystilac oraz Fortimel Max**

Nr i data wydania	Stanowisko RP
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości</b></p> <p><b>nr 145/2015 z dnia 20 lipca 2015 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne 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 trakcie prac nad raportem, z uwagi na ograniczenia czasowe, nie występowało z prośbą o przygotowanie opinii eksperckiej dotyczącej analizowanego problemu, jednak do Agencji nadesłano jedną opinię ekspercką.

Opinia została przygotowana przez specjalistę pediatrii, [REDAKTOWANE]. 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 umożliwia realizację wszystkich założeń dietetycznych dotyczących zapotrzebowania na białko i energię w poszczególnych grupach wiekowych. Jest ona ważna ze względu na zawarte w nich składniki 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 formuła, 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 prośb 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 uchyła 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”.

Analicyści 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 fenyloketonurii 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

### 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 ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa PKU 2 mix, stosowanego w postępowaniu dietetycznym u dzieci z rozpoznaną fenyloketonurią, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 07.10.2020. 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 4. 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 formula	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> W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <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>	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
Inne	publikacje w pełnym tekście, publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim	publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych publikacje w językach innych niż polski i angielski

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 wybranej technologii alternatywnej, tj. Comida PKU B formuła 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:

Fenyloketonuria (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 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.

## 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. 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.

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 Żywności Klinicznej 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 5. 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 fenyloalaniny (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 1077"><b>Instytut Matki i Dziecka 2015 (Polska)</b></p> <p data-bbox="140 1093 308 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="336 327 1458 551">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 feniloalaniny w poszczególnych posiłkach powinna być wprost proporcjonalna do wartości energetycznej.</p> <p data-bbox="336 562 687 591"><b>Żywnienie dzieci w wieku szkolnym</b></p> <p data-bbox="336 602 1458 775">Wiek szkolny to czas intensywnego wzrostu oraz wysiłku umysłowego. Prawidłowo zbilansowana dieta umożliwia podejmowanie wysiłku fizycznego oraz intelektualnego, a jednocześnie pozwala utrzymać stężenia feniloalaniny we krwi w bezpiecznym zakresie. Dieta pacjenta w tym wieku to pięć urozmaiconych i pełnowartościowych posiłków, zawierających zaleconą przez lekarza i dietetyka ilość feniloalaniny. 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="336 786 1458 837"><b>Według wytycznych wskazanymi do stosowania preparatami w leczeniu osób chorych na fenylketonurię w zależności od grupy wiekowej oraz rodzaju preparatu są:</b></p> <table border="1" data-bbox="336 853 1458 1688"> <thead> <tr> <th data-bbox="336 853 496 904">WIEK</th> <th data-bbox="496 853 1002 904">PREPARATY SKONCENTROWANE*</th> <th data-bbox="1002 853 1458 904">PREPARATY KOMPLETNE**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="336 904 496 1339">Powyżej 15. roku życia</td> <td data-bbox="496 904 1002 1339">           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         </td> <td data-bbox="1002 904 1458 1339">           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         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1339 496 1688">Kobiety przygotowujące się do ciąży, w ciąży i karmiące</td> <td data-bbox="496 1339 1002 1688">           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         </td> <td data-bbox="1002 1339 1458 1688">           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         </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="336 1704 1458 1756">* Preparaty kompletne to mieszaniny syntetycznych L-aminokwasów pozbawione feniloalaniny, zawierające węglowodany, tłuszcze, składniki mineralne i witaminy.</p> <p data-bbox="336 1756 1458 1807">** Preparaty skoncentrowane to mieszaniny syntetycznych L-aminokwasów pozbawione feniloalaniny, wzbogacone w witaminy oraz makro- i mikroelementy.</p> <p data-bbox="336 1839 927 1868"><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>	WIEK	PREPARATY SKONCENTROWANE*	PREPARATY KOMPLETNE**	Powyżej 15. roku życia	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	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	Kobiety przygotowujące się do ciąży, w ciąży i karmiące	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	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
	WIEK	PREPARATY SKONCENTROWANE*	PREPARATY KOMPLETNE**							
Powyżej 15. roku życia	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	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								
Kobiety przygotowujące się do ciąży, w ciąży i karmiące	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	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								

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 zalecanym 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><i>* Poziom dowodów został wybrany jako C ze względu na dużą liczbę danych, mimo że większość zawartych artykułów ma charakter opisowy</i></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 wynosił „✓”</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>

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 fenyloalaniny w ciągu dnia. Zastępowanie białka w żywności konwencjonalnej, które zostało usunięte z diety, z uwagi na listę produktów niezalecanych i zabronionych w fenyloketonurii, bezpiecznym lub wolnym od fenyloalaniny białkiem, zwanym białkiem syntetycznym, mieszanką/suplementem aminokwasów lub substytutem białka. Wszystkie substytuty białka są wolne od fenyloalaniny lub zawierają ograniczoną ilość fenyloalaniny, zapewniając przy tym minimalne rekomendowane spożycie.

**Tabela 6. Minimalne rekomendowane spożycie fenyloalaniny (IMID 2015, ACMG 2016)**

Substancja	Wiek (lata)	Zalecana podaż fenyloalaniny w mg os/dobę	
		IMID 2015	ACMG 2016
Fenyloalanina	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 fenyloketonurię 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.

## 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).

**Tabela 7. 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)	1845 (439)	1782 (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 $\alpha$ -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	$\mu\text{g}$ ER	810	623	121	93,5
Witamina D	$\mu\text{g}$	<b>18,9</b>	<b>9,3</b>	<b>2,83</b>	<b>1,4</b>
Witamina E	mg $\alpha$ -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	$\mu\text{g}$	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	$\mu\text{g}$	<b>103</b>	<b>260</b>	<b>15,5</b>	<b>38,9</b>
Biotyna	$\mu\text{g}$	27,0	31,0	4,05	4,7
Witamina B12	$\mu\text{g}$	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: 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);  
informacje ze strony Nutricia medyczna: <https://nutriciamedyczna.pl/produkt/milupa-pku-2-mix>

### 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 fenylketonurią oraz dla dzieci po ukończeniu pierwszego roku życia (w przypadku produktu Comida dot. produktu neutralnego), drogę podania określono jako wyłącznie dojelitową.

### Stosowanie i dawkowanie produktów

Zarówno produkt Milupa PKU 2 mix jak i Comida PKU B formuła 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

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 różniącą 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 8. 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)
<b>Białko</b>	1-3	21* g	12,3 – 20,5 g	14,1 – 23,5 g
	4-6	30* g		
	7-9	40* g		
<b>Węglowodany</b>	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)		
<b>Tłuszcze</b>	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)		
<b>Witamina C</b>	1-3	40 mg	18,72 – 31,20 mg	39 – 65 mg
	4-9	50 mg		
<b>Witamina D</b>	1-9	15 µg	8,49 – 14,15 µg	4,2 – 7,0 µg
<b>Kwas foliowy</b>	1-3	150 µg	46,5 – 77,5 µg	116,7 – 194,5 µg
	4-6	200 µg		
	7-9	300 µg		
<b>Kwas Pantotenowy</b>	1-9	4 mg	2,31 – 3,85 mg	3,6 – 6,0 mg
<b>Fluor</b>	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 wariancie 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. Odnaleziono jedynie doniesienie, że L-karnityna in vitro zmniejsza uszkodzenia DNA wywołane przez fenyloalaninę. Podanie acetylo-L-karnityny (500  $\mu$ M) wykazało neuroprotekcijną rolę poprzez przywrócenie plastyczności i transmisji synaps.

## 6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

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 9. 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	Fenyloketonuria	ryczałt	3,20	347,19
<b>od 1 września 2020 roku</b>							
Milupa PKU 2 mix, proszek	400 g	347,32	220,67	Fenyloketonuria	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 10. Wpływ na wydatki płatnika publicznego [zł]

<b>Scenariusz istniejący</b>			
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	¼	2 695,50	935 850,65
Comida PKU B formuła Strawberry	¼	1 872,08	588 825,33
Comida PKU B formuła Chocolate	¼	1 872,08	588 825,33
Comida PKU B formuła	¼	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.

## 7. Podsumowanie

### Informacje o zleceniu

Pismem z dnia 24 września 2020 r. Minister Zdrowia na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych zlecił Agencji przygotowanie materiałów analitycznych oraz na podstawie art. 15 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, zlecił Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w zakresie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu: Milupa PKU 2 mix, proszek, 400 g, kod EAN 4008976340287.

### Problem decyzyjny

#### Obecne i proponowane warunki refundacji

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, analizowany środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego jest refundowany w ramach listy A 2 w grupie limitowej 216.10 „Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii zawierająca wszystkie składniki odżywcze, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.”. Do ww. grupy limitowej włączono również trzy inne preparaty: Comida PKU B formuła (proszek), Comida PKU B formuła Chocolate (proszek) i Comida PKU B formuła Strawberry (proszek).

Zmianie uległa podstawa limitu, przed 01.09.2020 podstawę limitu grupy 216.10 stanowił preparat Milupa PKU 2 mix, obecnie jest to Comida PKU B formuła Strawberry..

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 formuła.

#### Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa PKU 2 mix nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT, aczkolwiek w 2015 roku Agencja oceniała zbliżone zlecenie, dotyczące utworzenia odrębnej grupy limitowej dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa cystalac; 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 trakcie prac nad raportem, z uwagi na ograniczenia czasowe nie występowało z prośbą o przygotowanie opinii eksperckiej dotyczącej analizowanego problemu, jednak do Agencji nadeszło jedną opinię ekspercką. 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 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 wybranej technologii alternatywnej, tj. Comida PKU B formuła również nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

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 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.

### **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 fenyloalaniny w ciągu dnia. Zastępowanie białka w żywności konwencjonalnej, które zostało usunięte z diety, z uwagi na listę produktów niezalecanych i zabronionych w fenyloketonurii, bezpiecznym lub wolnym od fenyloalaniny białkiem, zwanym białkiem syntetycznym, mieszanką/suplementem aminokwasów lub substytutem białka. Wszystkie substytuty białka są wolne od fenyloalaniny lub zawierają ograniczoną ilość fenyloalaniny, 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 fenyloketonurię w zależności od grupy wiekowej oraz rodzaju preparatu, wśród których widnieje preparat Milupa PKU 2 mix.

Nie odnaleziono wytycznych dot. preparatu Comida PKU B formuła.

### **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).

## 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>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://dziennikmz.mz.gov.pl/compatible/Details/2020/60">http://dziennikmz.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 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 07.10.2020 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 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 07.10.2020 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 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 07.10.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Phenylketonuria):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