

## ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 2.0



**PREPARAT PKU GMPRO<sup>®</sup>, ŚRODEK SPOŻYWCZY  
SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO W  
FENYLOKETONURII DLA OSÓB OD 12. ROKU ŻYCIA**



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 18 września 2020 r.

W dniu 12 stycznia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4330.20.2020.AZ.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **NUTRICIA Polska Sp. z o.o.**

ul. Bobrowiecka 8,  
00-728 Warszawa

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>6</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>8</b>
1.1. Cel .....	8
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy .....	9
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>11</b>
2.1. Technika analityczna .....	11
2.2. Populacja docelowa .....	11
2.3. Porównywane interwencje .....	11
2.4. Perspektywa analizy .....	12
2.5. Horyzont czasowy analizy .....	12
2.6. Koszty .....	13
2.7. Dyskontowanie .....	13
2.8. Analiza wrażliwości .....	13
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>14</b>
3.1. Dzienna podaż białka .....	14
3.1.1. Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej ds. Fenylketonurii .....	14
3.1.2. Dzienna podaż PE z preparatu opartego na GMP .....	15
3.1.3. Rzeczywista dobową dawką PE stosowaną przez pacjentów (z uwzględnieniem <i>compliance</i> ) .....	15
3.1.4. Założenia analizy .....	16
3.2. Koszty interwencji i komparatorów .....	17
3.2.1. Koszt PKU GMPPro® .....	17
3.2.2. Koszty syntetycznych, nieskondensowanych preparatów białkozastępczych .....	18
3.2.3. Koszt uzupełnienia dawki .....	19
3.3. Główne założenia analizy .....	20
<b>4. WYNIKI .....</b>	<b>21</b>
4.1. Analiza podstawowa .....	21
4.2. Analiza wrażliwości .....	23
4.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości .....	23
4.2.2. Wyniki .....	23

<b>5. WALIDACJA.....</b>	<b>26</b>
5.1. Walidacja wewnętrzna .....	26
5.2. Walidacja konwergencji.....	26
5.3. Walidacja zewnętrzna .....	26
<b>6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>27</b>
<b>7. OGRANICZENIA.....</b>	<b>28</b>
<b>8. Dyskusja .....</b>	<b>29</b>
<b>9. Bibliografia .....</b>	<b>31</b>
<b>10. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>33</b>
<b>11. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>34</b>
<b>ANEKS A. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....</b>	<b>37</b>
<b>ANEKS B. CENY REFUNDOWANYCH PREPARATÓW BIAŁKOZASTĘPCZYCH .....</b>	<b>40</b>

## Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AW</b>	Analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów ( <i>Cost Minimization Analysis</i> )
<b>GMP</b>	Glikomakropeptyd
<b>L-AA</b>	Produkty bezfenyloalaninowe ( <i>Phe free L amino acid</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>PE</b>	Ekwiwalent białka ( <i>Protein Equivalent</i> )
<b>Phe</b>	Fenyloalanina ( <i>Phenylalanine</i> )
<b>PKU</b>	Fenylketonuria ( <i>Phenylketonuria</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>śsspż</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
<b>WLR</b>	Wykaz leków refundowanych

## Streszczenie

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu PKU GMPPro®, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, stosowanego w fenylketonurii u osób od 12 roku życia.

### ■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu PKU GMPPro® oraz alternatywnych preparatów białkozastępczych.

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci od 12. roku życia z potwierdzoną fenylketonurią, a więc subpopulacja o największych niezaspokojonych potrzebach medycznych, wynikających z problemów i trudności z przestrzeganiem zaleceń dietetycznych.

Preparat PKU GMPPro® porównano z syntetycznymi preparatami białkozastępczymi, bezfenyloalaninowymi, nieskondensowanymi (tj. z innym niebiałkowym źródłem energii) oraz skondensowanymi objętymi refundacją w Polsce w populacji docelowej. Są to następujące produkty:

- preparaty nieskondensowane: Easiphen, Milupa PKU 2 mix, Comida PKU B formuła, Comida PKU B formuła Chocolate, Comida PKU B formuła Strawberry, Milupa PKU 2 shake, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2 HP, XP Maxamum, Milupa PKU 3 tempora;
- preparaty skondensowane: Milupa PKU 3, Milupa PKU 3 advanta, Milupa PKU 2 prima, Milupa PKU 2 secunda, Lophlex, PKU Lophlex LQ, PKU Cooler 10, PKU Cooler 15, PKU Cooler 20, PKU Express 15, PKU Express 20.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost Minimization Analysis*). Koszty terapii dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone w miesięcznym horyzoncie czasowym. Uwzględniono wyłącznie koszty ponoszone na preparat PKU GMPPro® oraz na preparaty białkozastępcze będące komparatorami dla wnioskowanej interwencji. Ze względu na krótki horyzont czasowy analizy (1 miesiąc) nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (wyniki uzyskane dla obu perspektyw uznano za tożsame, a w niniejszym dokumencie w analizie podstawowej zaprezentowano wyniki z perspektywy płatnika publicznego, natomiast wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przedstawiono w analizie wrażliwości).

W analizie wyznaczono koszty całkowite i inkrementalne stosowania PKU GMPPro® oraz pozostałych nieskondensowanych preparatów białkozastępczych refundowanych w diecie eliminacyjnej w PKU. Dodatkowo wyznaczono cenę progową, czyli cenę zbytu netto za opakowanie preparatu PKU GMPPro®, przy której koszt

miesięcznego ekwiwalentu białka (PE, ang. *protein equivalent*) spożytego w postaci PKU GMPPro® jest równy kosztowi takiej samej ilości PE dostarczonej za pomocą alternatywnych produktów.

## ■ Wyniki

[Redacted content]

## ■ Wnioski końcowe

[Redacted content]

Finansowanie PKU GMPPro® może przyczynić się do poprawy sytuacji pacjentów z PKU, jako że preparaty GMP cechuje lepsza akceptowalność w porównaniu z L-AA. Wyniki badań wskazują na istotną przewagę GMP nad L-AA w odniesieniu do takich cech jak wygoda stosowania czy łatwość przestrzegania zaleceń dietetycznych, przy jednoczesnych lepszych właściwościach sensorycznych (m.in. smaku).

# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro® stosowanego u osób od 12. roku życia chorujących na fenylketonurię (PKU, ang. *Phenylketonuria*).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

### Populacja

- pacjenci w wieku od 12. roku życia z potwierdzoną fenylketonurią,

### Interwencja

- środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) PKU GMPPro® (proszek),

### Komparatory

Syntetyczne preparaty białkozastępcze, bezfenyloalaninowe (L-AA, ang. *Phe free L amino acid*), nieskondensowane (tj. z innym niebiałkowym źródłem energii) oraz skondensowane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego objęte refundacją w Polsce w populacji docelowej.

Są to następujące produkty:

- preparaty nieskondensowane: Easiphen, Milupa PKU 2 mix, Comida PKU B formuła, Comida PKU B formuła Chocolate, Comida PKU B formuła Strawberry, Milupa PKU 2 shake, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2HP, XP Maxamum, Milupa PKU 3 tempora;
- preparaty skondensowane: Milupa PKU 3, Milupa PKU 3 advanta, Milupa PKU 2 prima, Milupa PKU 2 secunda, Lophlex, PKU Lophlex LQ, PKU Cooler 10, PKU Cooler 15, PKU Cooler 20, PKU Express 15, PKU Express 20.

### Punkty końcowe

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto (zł).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].



## 1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [2], w której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań oceniających produkt PKU GMPPro. Jednocześnie produkt ten należy do grupy preparatów pochodzenia naturalnego powstałych na bazie glikomakropeptydu (GMP), dla których zidentyfikowano szereg badań oceniających efektywność stosowania u chorych z PKU. W jednym ze zidentyfikowanych badań (Browne 2018) stosowano produkt ze Stanów Zjednoczonych - PhenylAde GMP Drink Mix, który w swojej formie (proszek) i składzie (porównywalna zawartość większości składników takich w tym białka, węglowodanów, tłuszczów i składników mineralnych) jest produktem najbardziej zbliżonym do produktu PKU GMPPro. W świetle braku badań dla produktu PKU GMPPro, w analizie klinicznej porównano diety oparte na produktach zawierających GMP z dietami bezfenyloalaninowymi składającymi się z syntetycznych mieszanek aminokwasów (L-AA), które wchodzi w skład preparatów obecnie refundowanych w populacji chorych z PKU w Polsce. Uznano, że uprawnione jest wnioskowanie o efektywności produktu PKU GMPPro w oparciu o wyniki badań dla obejmującej go grupy preparatów zawierających GMP, w tym zwłaszcza w oparciu o badanie Browne 2018 dla produktu PhenylAde GMP Drink Mix.

W większości badań stwierdzono brak różnic między GMP i L-AA w odniesieniu do poziomu parametrów laboratoryjnych (stężenia Phe i Tyr we krwi i w osoczu). Nawet w przypadku występowania zwiększonego stężenia Phe we krwi lub osoczu u pacjentów przyjmujących GMP nie wpływało to na przekraczanie ustalonych norm stężenia tego aminokwasu. Wyniki analizy klinicznej wskazują ponadto, że GMP cechuje lepsza akceptowalność (smak, wygoda stosowania, cechy sensoryczne) i tolerancja w porównaniu z L-AA, a pacjenci częściej preferują GMP w porównaniu z L-AA. Jednocześnie w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano danych pozwalających na wykazanie przewagi diety opartej na preparacie PKU GMPPro lub GMP nad dietą refundowanymi obecnie w Polsce preparatami L-AA w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, w tym stopnia przestrzegania diety przez pacjentów (*compliance*). Lepsza akceptowalność produktów GMP powinna przekładać się na poprawę przestrzegania zaleceń dietetycznych przez pacjentów z PKU. Brak jest jednak dowodów umożliwiających porównanie GMP i L-AA odnośnie do *compliance* chorych. W związku z powyższym, w oparciu o dostępne wyniki badań, przyjęto, że efekty stosowania produktów GMP, w tym preparatu PKU GMPPro, i L-AA są porównywalne. W świetle wyników analizy klinicznej założenie to jest konserwatywne.

Kierując się wytycznymi AOTMiT porównanie interwencji ocenianej względem technologii alternatywnych, opracowano w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), przy założeniu równych efektów terapeutycznych wszystkich ocenianych terapii. Wytyczne AOTMiT dopuszczają możliwość opracowania CMA w przypadku wykazania równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub braku istotnych klinicznie różnic między nimi.

W ramach analizy klinicznej wykazano przewagę GMP nad L-AA w zakresie wybranych surogatów ocenianych w badaniach klinicznych, jednak ze względu na brak dowodów, że wyniki te przekładają się na istotne klinicznie punkty końcowe w ramach analizy ekonomicznej, spójnie z wnioskami płynącymi z analizy klinicznej, założono jednakową efektywność porównanych interwencji i w konsekwencji dla porównania ocenianych technologii opracowano CMA. Założenie to prowadzi najpewniej do zaniżenia efektów klinicznych uzyskiwanych w analizie dla ramienia PKU GMPPro względem komparatorów. Przeprowadzenie analizy ekonomicznej innego niż CMA typu, w tym analizy kosztów-konsekwencji (CCA), w oparciu o wyniki analizy klinicznej i z uwzględnieniem potencjalnej przewagi GMP nad L-AA, prowadziłyby do uzyskania wyników oceny opłacalności (w szczególności ceny progowej produktu PKU GMPPro) bardziej korzystnych dla PKU GMPPro niż w przypadku opracowanej CMA.

W przypadku obrania alternatywnej metodyki opracowania analizy, tj. uwzględnienia innego niż CMA typu analizy, wyniki analizy związane byłyby z wysoką niepewnością. W szczególności jeżeli miarą efektów miałyby być zyskane QALY, ich opracowanie wymagałoby przyjęcia dodatkowych założeń dotyczących związku użyteczności stanu zdrowia z punktami końcowymi uwzględnionymi w badaniach klinicznych. Na wysoką niepewność związaną z takim rozwiązaniem wskazywano w analizach weryfikacyjnych opracowanych dla preparatów PKU Sphere [3] i PKU Gel [4]. Co więcej, w odnalezionych dla porównania GMP i L-AA badaniach nie obserwowano znamiennej statystycznie różnicy odnośnie do jakości życia pacjentów, co dodatkowo potwierdza słuszność przyjętego podejścia.

W związku z powyższym opracowanie analizy ekonomicznej dla porównania preparatu PKU GMPPro względem komparatorów w postaci CMA stanowi podejście konserwatywne (prowadzące do oszacowania niższych niż rzeczywiste współczynniki opłacalności produktu PKU GMPPro względem komparatorów) i jednocześnie ograniczające niepewność wyników tej analizy. CMA była rozważana także w innych analizach HTA dla środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych u chorych z PKU (np. dla preparatu Mevalia PKU Motion [5], a także w ramach obliczeń własnych analityków Agencji opracowanych w ramach analizy weryfikacyjnej dla preparatu PKU Gel [4]) i podejście to było uznawane przez analityków AOTMiT za najbardziej adekwatne dla rozważanego problemu decyzyjnego.

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

W celu oceny opłacalności PKU GMPPro® opracowano model CMA, w którym porównano koszty stosowania PKU GMPPro® i technologii alternatywnych finansowanych w Polsce ze środków publicznych w rozważanej populacji pacjentów.

W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie / jednostkę ocenianego leku, przy której koszty porównanych terapii są sobie równe.

Analiza ekonomiczna składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft 365®, umożliwiającego powtórzenie obliczeń przeprowadzonych w ramach analizy.

### 2.2. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci w wieku od 12. roku życia z potwierdzoną fenylketonurią.

Populacja docelowa została zawężona w porównaniu do populacji, u której można stosować produkt PKU GMPPro (pacjenci z PKU od 3. roku życia), co spowodowane jest największymi niezaspokojonymi potrzebami medycznymi właśnie u chorych obejmujących młodzież i osoby dorosłe. Zgodnie z wynikami analiz przeprowadzonych przez Instytut Matki i Dziecka można zaobserwować, że wśród pacjentów w wieku od około 12. roku życia obecne są problemy i trudności z przestrzeganiem diety (ang. *compliance*) przez chorego, co skutkuje zmniejszonym poziomem kontroli choroby wyrażonym wzrostem stężenia Phe we krwi. Brak lub trudności z przestrzeganiem zaleceń dietetycznych jest widoczny mimo obecności na rynku w Polsce wielu preparatów białkozastępczych, które jednak należą do tej samej grupy produktów syntetycznych. Może to sugerować, że nadal brakuje opcji cechujących się wysoką akceptowalnością przez pacjentów z PKU, zapewniających prawidłowe przestrzeganie diety [1].

### 2.3. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (śsspż PKU GMPPro®) z syntetycznymi preparatami białkozastępczymi, bezfenyloalaninowymi, nieskondensowanymi (tj. z innym niebiałkowym źródłem energii) śsspż oraz skondensowanymi śsspż objętymi refundacją w Polsce w populacji docelowej. Uwzględniono wyłącznie preparaty, które zgodnie z określeniem nazw grup

limitowych, w ramach których są refundowane, są zalecane w populacji docelowej (tj. wiek  $\geq 12$  lat). Niemniej jednak również inne refundowane produkty (które nie są zalecane do stosowania w populacji docelowej zgodnie z określeniem nazw grup limitowych, w ramach których są refundowane) są w praktyce stosowane w populacji docelowej analizy. Wspomniane produkty, zgodnie z wynikami oszacowań przeprowadzonych w ramach analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*), generują ok. 1% łącznej sprzedaży refundowanych preparatów białkozastępczych (wyrażonej w gramach ekwiwalentu białka) w populacji docelowej analizy. Tym samym preparaty te, pomimo, że stosowane w praktyce klinicznej w populacji docelowej, nie stanowią istotnej grupy w kontekście udziałów w łącznej sprzedaży preparatów białkozastępczych, i w związku z tym nie zostały uwzględnione jako komparatory w analizie, co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

## 2.4. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Podejście takie jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [6].

Jednocześnie zgodnie z wytycznymi AOTMiT [7] możliwe jest uwzględnienie tylko perspektywy płatnika, gdy nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki lub gdy jest ono znikome. W niniejszej analizie wydatki świadczeniobiorców ograniczają się jedynie do niewielkiego współpłacenia pacjentów za preparaty białkozastępcze (produkty dostępne w ramach wykazu A2, odpłatność ryczałtowa). W związku z tym obie perspektywy uznano za tożsame, a w niniejszym dokumencie w analizie podstawowej zaprezentowano wyniki z perspektywy płatnika publicznego, natomiast wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przedstawiono w analizie wrażliwości.

## 2.5. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w miesięcznym horyzoncie czasowym.

Biorąc pod uwagę, że wyniki analizy przedstawione są z perspektywy pojedynczego średniego pacjenta w wieku  $\geq 12$  lat, czynniki wpływające na zróżnicowanie kosztów diety w czasie (np. masa ciała, *compliance*) nie mogły zostać uwzględnione w analizie, i tym samym wydłużenie horyzontu czasowego nie wniosłoby żadnej dodatkowej informacji do analizy. Oszacowanie wyników analizy w dowolnym innym horyzoncie czasowym sprowadza się do odpowiedniego przeskalowania wyników uzyskanych w horyzoncie miesięcznym.

## 2.6. Koszty

W analizie uwzględniono koszty ponoszone na preparat PKU GMPPro® oraz preparaty L-AA aktualnie refundowane w diecie eliminacyjnej w PKU. W poszczególnych porównaniach oprócz kosztu PKU GMPPro i komparatora (dostarczających część zalecanej dawki ekwiwalentu białka (PE, ang. *Protein Equivalent*) uwzględniono koszt uzupełnienia dawki PE do zakładanego poziomu łącznej dawki PE przyjmowanej z preparatów białkozastępczych. Koszt uzupełnienia dawki uwzględniony został jednak wyłącznie w celach poglądowych, jako kontekst, w którym przedstawiane są wydatki na PKU GMPPro / komparator. Koszt uzupełnienia dawki jest zawsze taki sam w ramieniu PKU GMPPro i komparatora, i tym samym nie stanowi kosztu różniącego.

Nie uwzględniono innych kosztów ponoszonych u pacjentów z populacji docelowej analizy, takich jak: koszty produktów niskobiałkowych, koszty związane z monitorowaniem poziomu Phe czy koszty pośrednie związane z dodatkowymi obciążeniami społecznymi czy psychicznymi. Należą one do kategorii kosztów nieróżnicujących (wspólnych) – rodzaj stosowanych preparatów białkozastępczych nie wpływa na wysokość żadnego z wyżej wymienionych kosztów. Uwzględnienie dodatkowych kosztów w obliczeniach nie wniosłoby dodatkowych informacji do analizy opłacalności, mogłoby natomiast ograniczyć wiarygodność wyznaczanych wyników przez wprowadzenie dodatkowego źródła niepewności.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

## 2.7. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej wynosi 1 miesiąc, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

## 2.8. Analiza wrażliwości

Ze względu na uproszczony charakter analizy (wyznaczone wyłącznie koszty miesięcznego stosowania preparatów białkozastępczych w diecie chorego na PKU) odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

W ramach analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametru, którego oszacowanie obarczone było największą niepewnością, tj.: dziennej podaży PE. Zakres zmienności rozważanego parametru oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 4.2.1.

## 3. Dane źródłowe

### 3.1. Dzienna podaż białka

Postępowanie w przebiegu PKU polega na ograniczeniu podaży Phe w naturalnej diecie (dieta eliminacyjna) oraz stosowaniu odpowiednich preparatów białkozastępczych (środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nisko- lub bezfenyloalaninowych).

Dieta chorego z PKU, w tym także stosowanie produktów białkozastępczych, powinna być zindywidualizowana pod kątem wieku, tolerancji Phe we krwi, masy ciała oraz stanu fizjologicznego chorego. Możliwe jest stosowanie przez pacjenta z PKU różnych produktów białkozastępczych. Istotną kwestią jest natomiast dostarczenie przez dietę eliminacyjną właściwej dziennej podaży białka.

Dzienne zapotrzebowanie organizmu na białko określają Zalecenia Polskiej Grupy ds. Fenylketonurii (rozdz. 3.1.1). Jednocześnie zgodnie z danymi literaturowymi, preparaty białkozastępcze powinny zaspokajać tylko część zalecanej dziennej podaży białka [5, 7]. Dostępne są także dane dotyczące dziennej podaży PE w postaci preparatu opartego na GMP (analogicznego do interwencji ocenianej) w populacji chorych na PKU w UK (rozdz. 3.1.2). Źródłem informacji dotyczących aktualnego, rzeczywistego zużycia preparatów białkozastępczych wśród polskich pacjentów z PKU są natomiast dane sprzedażowe raportowane przez NFZ (rozdz. 3.1.3).

Na podstawie ww. źródeł danych określono prognozowaną średnią dawkę PE, która będzie stosowana przez pacjentów z populacji docelowej. Szczegóły przeprowadzonego oszacowania przedstawiono w dalszej części rozdziału.

#### 3.1.1. Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej ds. Fenylketonurii

Dzienne zapotrzebowanie organizmu na białko określają Zalecenia Polskiej Grupy ds. Fenylketonurii [9]. Zalecana dzienna podaż białka zależy od wieku chorego, a także od masy ciała pacjenta. Średnią ważoną zalecaną dawkę uwzględniającą powyższe parametry zaczerpnięto z analizy BIA, w której:

- na podstawie publikacji Żółkowska 2014 określono zapotrzebowanie na białko w poszczególnych grupach wiekowych [9],
- masę ciała w zależności od wieku zaczerpnięto z publikacji na temat norm żywienia dla populacji Polski (Jarosz 2017 [10]),
- ze względu na zróżnicowanie masy ciała względem płci powyżej 13. roku życia, wyznaczono średnią masę ciała z uwzględnieniem odsetka kobiet i mężczyzn w populacji ogólnej Polski na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [11],

- zgodnie z informacjami przedstawionymi w literaturze preparaty białkozastępcze powinny stanowić źródło około 80-85% zalecanej dziennej podaży białka [9, 12]. Uwzględniając udział preparatów białkozastępczych w całkowitej zalecanej podaży białka średnio na poziomie 82,5%, wyznaczono ilość białka, jaka powinna zostać dostarczona do organizmu za pomocą preparatów białkozastępczych.

Szczegółowe dane przedstawiono w BIA [13]. W tabeli poniżej zestawiono wyniki otrzymane w tym zakresie (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
Zalecana dzienna podaż białka w postaci preparatów białkozastępczych w danej grupie wiekowej

Grupa wiekowa	12-17 lat	≥18 lat	≥12 lat <sup>a</sup>
Zalecana dobową podaż białka	64,4 g	74,4 g	71,7
Udział preparatów białkozastępczych		82,5%	
Zalecana dobową podaż białka z preparatów białkozastępczych	53,1 g	61,4 g	59,2

a) średnia ważona liczebnością grup pacjentów 12-17 lat i ≥18 lat (szczegóły w BIA)

### 3.1.2. Dzienna podaż PE z preparatu opartego na GMP

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano publikację Browne 2018 [8], opisującą wyniki badania oceniającego wpływ preparatu PhenylAde® GMP Drink Mix na wyniki badania profilu aminokwasów we krwi pacjentów. PhenylAde® GMP Drink Mix to produkt zbliżony do PKU GMPPro®, oparty o GMP. Jedno opakowanie zawiera, podobnie jak opakowanie PKU GMPPro, 30 g PE.

Badaniem objęto 12 pacjentów z PKU w wieku od 5 do 50 lat (średni wiek: 28 lat). Pacjenci uczestniczący w badaniu stosowali produkt PhenylAde® GMP Drink Mix przez 28 dni w dawkach ustalonych z dietetykiem (analizowana interwencja zastępowała całkowicie lub częściowo preparat białkozastępczy uprzednio stosowany przez pacjenta). Zgodnie z danymi raportowanymi w przytoczonej publikacji średnia dzienna podaż białka wynosiła 21,6 g PE (zakres 10-60 g, SD 13,4).

**Tabela 2.**  
Dzienna podaż białka w postaci preparatów białkozastępczych – Browne 2018

Parametr	Wartość
Dzienna podaż białka	21,6 g

### 3.1.3. Rzeczywista dobową dawką PE stosowana przez pacjentów (z uwzględnieniem *compliance*)

Rzeczywistą dobową podaż PE u pacjentów z populacji docelowej zaczerpnięto z analizy BIA. Dawka została wyznaczona przy uwzględnieniu stopnia przestrzegania diety:

- na podstawie danych raportowanych w statystykach NFZ wyznaczono liczbę sprzedanych gramów PE w latach 2017-2018 w grupie 7-17 lat i powyżej 18 lat,
- w oparciu o dane z analiz weryfikacyjnych (AWA) dla produktu PKU Gel oraz PKU Sphere wyznaczono liczbę pacjentów w wieku 7-17 lat oraz powyżej 18 lat, którym zrefundowano śsspż w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii,
- w oparciu o powyższe uzyskano rzeczywistą dobową dawkę białka pochodzącą z produktów białkozastępczych wyrażoną w gramach PE,
- dzieląc rzeczywistą dobową dawkę PE przez zalecaną dobową dawkę z produktów białkozastępczych obliczono stopień przestrzegania diety w grupie pacjentów 7-17 lat (75%) oraz powyżej 18. r.ż. (65%),
- założono, że *compliance* w grupie 12-17 lat będzie wynosił tyle samo co w grupie 7-17 lat (75%).

Dobowa podaż PE w grupie pacjentów w wieku 12-17 lat oraz powyżej 18 lat wyznaczona w ramach analizy BIA została przedstawiona poniżej. Na potrzeby analizy CMA wyznaczono średnią dawkę PE ważoną liczbą pacjentów w wieku 12-17 lat oraz powyżej 18 lat, którym zrefundowano śsspż w diecie eliminacyjnej w fenylketonurii.

**Tabela 3.**  
Rzeczywista dobową podaż PE z uwzględnieniem *compliance*

Parametr	12-17 lat	Powyżej 18. r.ż.	Średnia
Zalecana dobową podaż PE z preparatów białkozastępczych	53,1 g	61,4 g	59,2 g
Rzeczywista dobową podaż PE z uwzględnieniem <i>compliance</i>	40,0 g	40,2 g	40,1 g

### 3.1.4. Założenia analizy

Pacjenci z PKU mogą stosować różne produkty białkozastępcze jednocześnie. W analizie podstawowej założono, że preparat PKU GMPPro® / preparat będący komparatorem w niniejszej analizie będzie zaspokajał część dziennej podaży białka w postaci produktów białkozastępczych. Zgodnie z wynikami uzyskanymi w publikacji Browne 2018 [8] (szczegóły w rozdziale 3.1.2) przyjęto, że stosowana przez pacjentów dzienna dawka PKU GMPPro będzie dostarczać 21,6 g PE (analogicznie w przypadku komparatora). Oprócz wspomnianej dawki PKU GMPPro / komparatora założono, że pacjenci będą stosować inne preparaty białkozastępcze, w dawce zapewniającej dostarczenie łącznej dawki dziennej PE zgodnej z zaleceniami.

W związku z tym, że założenie dotyczące wielkości dawki PKU GMPPro / komparatora oraz łącznej dziennej dawki PE przyjmowanej przez pacjentów z PKU obarczone jest niepewnością związaną przede wszystkim z indywidualnym charakterem potrzeb i preferencji chorego na PKU, w ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa dodatkowe warianty:



- w wariantcie A1 przyjęto, że całkowite dzienne zapotrzebowanie na białko w postaci produktów białkozastępczych będzie pokrywane przez PKU GMPPro® / komparator;
- w wariantcie A2 uwzględniono oszacowaną w BIA rzeczywistą dobową dawkę PE przyjmowaną przez pacjentów, zakładając, że dawka PE pochodząca z PKU GMPPro / komparatora stanowi część łącznej dziennej dawki odpowiadającą szacowanemu przez ekspertów rozpowszechnieniu PKU GMPPro w przypadku wprowadzenia jego refundacji [REDACTED]

Podsumowanie założeń dotyczących ilości PE dostarczanych przez preparaty białkozastępcze zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Zestawienie założeń dotyczących ilości PE dostarczanych przez preparaty białkozastępcze

Wariant analizy	Dzienna podaż białka		
	PKU GMPPro® / komparator	Uzupełnienie dawki <sup>a)</sup>	Łączna dawka
Analiza podstawowa	21,6 g	37,6	59,2 g
Wariant A1	59,2 g	0 g	59,2 g
Wariant A2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) mieszanka obecnie refundowanych preparatów białkozastępczych z uwzględnieniem ich rozpowszechnienia

## 3.2. Koszty interwencji i komparatorów

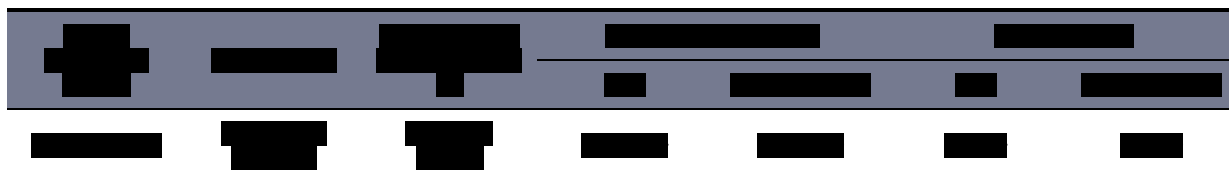
### 3.2.1. Koszt PKU GMPPro®

W analizie założono, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt PKU GMPPro® będzie finansowany w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w kategorii dostępności refundacyjnej – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępny w aptece na receptę (lista A2) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Cenę zbytu netto preparatu PKU GMPPro® uzyskano od Wnioskodawcy. Cenę urzędową oraz hurtową obliczono przy zastosowaniu stawki VAT w wysokości 5% (odpowiedniej dla śsspz) i marży hurtowej w wysokości 5% ([REDACTED]). Przyjęto, że finansowanie leczenia pacjentów odbywać się będzie w ramach nowej grupy limitowej (uzasadnienie przedstawiono w BIA [13]).

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



### 3.2.2. Koszty syntetycznych, nieskondensowanych preparatów białkozastępczych

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [1] komparatorami wnioskowanej technologii medycznej są wszystkie syntetyczne preparaty białkozastępcze, bezfenyloalaninowe. Aktualnie w Polsce refundacją w populacji docelowej niniejszej analizy objęte są:

- preparaty nieskondensowane: Easiphen, Milupa PKU 2 mix, Comida PKU B formuła, Comida PKU B formuła Chocolate, Comida PKU B formuła Strawberry, Milupa PKU 2 shake, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2HP, XP Maxamum, Milupa PKU 3 tempora;
- preparaty skondensowane: Milupa PKU 3, Milupa PKU 3 advanta, Milupa PKU 2 prima, Milupa PKU 2 secunda, Lophlex, PKU Lophlex LQ, PKU Cooler 10, PKU Cooler 15, PKU Cooler 20, PKU Express 15, PKU Express 20.

Koszt preparatów białkozastępczych wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego WLR, zaczerpniętych z serwisu IkarPro [14]. Koszt za 1 g PE dla każdego opakowania osobno uwzględniony w analizie zamieszczono w tabeli poniżej. Szczegółowe dane dotyczące cen poszczególnych preparatów przedstawiono w rozdziale Aneks B.

**Tabela 6.**  
**Koszty jednostkowe L-AA**

Nazwa (skrótowa) <sup>a</sup>	Odpłatność NFZ za 1 g PE	Odpłatność pacjenta za 1 g PE
<b>Preparaty nieskondensowane</b>		
Easiphen	1,81 zł	0,01 zł
Milupa PKU 2 mix	2,01 zł	1,20 zł
Comida PKU B formuła, proszek	2,03 zł	0,09 zł
Comida PKU B formuła Chocolate, proszek	2,03 zł	0,03 zł
Comida PKU B formuła Strawberry, proszek	2,04 zł	0,02 zł
Milupa PKU 2 shake (różne smaki)	2,08 zł	0,02 zł
Phenyl-Free 2	1,42 zł	0,03 zł
Phenyl-Free 2HP	1,13 zł	0,02 zł
XP Maxamum	1,65 zł	0,01 zł
Milupa PKU 3 tempora	2,99 zł	0,02 zł
<b>Preparaty skondensowane</b>		
Milupa PKU 3	2,55 zł	0,02 zł
Milupa PKU 3 advanta	1,33 zł	0,01 zł

Nazwa (skrótowa) <sup>a</sup>	Odpłatność NFZ za 1 g PE	Odpłatność pacjenta za 1 g PE
Milupa PKU 2 prima	1,20 zł	0,01 zł
Milupa PKU 2 secunda	1,19 zł	0,01 zł
Lophlex (różne smaki)	1,79 zł	0,01 zł
PKU Lophlex LQ (różne smaki)	1,77 zł	0,01 zł
PKU Cooler 10 (różne smaki)	2,07 zł	0,01 zł
PKU Cooler 15 (różne smaki)	2,05 zł	0,01 zł
PKU Cooler (różne smaki)	2,05 zł	0,01 zł
PKU Express 15 (różne smaki)	2,05 zł	0,01 zł
PKU Express 20 (różne smaki)	2,05 zł	0,01 zł

a) w przypadku części produktów pominięto w nazwie smak, w przypadku produktów różniących się wyłącznie smakiem, produkty o różnym smaku przedstawione zostały łącznie

### 3.2.3. Koszt uzupełnienia dawki

Zgodnie z założeniami niniejszej analizy preparat PKU GMPPro® / preparat będący komparatorem w niniejszej analizie będzie zaspokajał część lub całość dziennej podaży białka w postaci produktów białkozastępczych. W związku z tym konieczne było wyznaczenie kosztu dopełnienia dawki do zalecanej dziennej podaży białka z preparatów białkozastępczych. Koszt ten oszacowano jako średni koszt wszystkich dostępnych na rynku preparatów syntetycznych (zarówno skondensowanych jak i nieskondensowanych), zgodnie z ich udziałami w rynku (szczegóły w BIA [13]). Ze względu na brak odpowiednich danych, nie uzależniano zestawu preparatów stosowanych w ramach uzupełnienia dawki od preparatu będącego interwencją / komparatorem, zakładając, że koszt uzupełnienia dawki jest taki sam bez względu na rozważaną interwencję / komparator. W związku z tym koszty inkrementalne oszacowane w analizie zależne są wyłącznie od kosztów interwencji / komparatora, a koszt uzupełnienia dawki przedstawiony jest wyłącznie w celach poglądowych, jako kontekst, w którym przedstawiane są wydatki na PKU GMPPro / komparator. Średni koszt za g PE dla mieszanki preparatów stanowiących uzupełnienie dawki interwencji / komparatora do dawki zalecanej wynosi 1,67 zł z perspektywy NFZ oraz 1,70 zł z perspektywy NFZ + pacjent. W poniższej tabeli (Tabela 7) zestawiono miesięczne koszty uzupełnienia dawki dla poszczególnych wariantów analizy.

**Tabela 7.**  
**Średni miesięczny koszt dopełnienia do zalecanej dawki PE**

Wariant analizy	Koszt dopełnienia do zalecanej dawki PE	
	NFZ	NFZ + pacjent
<b>Podstawowy</b>	1 908,80 zł	1 939,24 zł
<b>Wariant A1</b>	0,00 zł	0,00 zł
<b>Wariant A2</b>		

### 3.3. Główne założenia analizy

- Analizę przeprowadzono w formie CMA. Uwzględniono wyłącznie koszty preparatów białkozastępczych stosowanych w PKU. Oprócz kosztów PKU GMPPro / komparatora przedstawione zostały, wyłącznie w celach poglądowych (bez wpływu na wielkość kosztów inkrementalnych), koszty innych preparatów białkozastępczych stosowanych łącznie z PKU GMPPro / komparatorem.
- Analiza została przeprowadzona w miesięcznym horyzoncie czasowym. Z uwagi na długość horyzontu czasowego nie uwzględniono dyskontowania kosztów.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjent), przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów uznano za tożsame z uwagi na fakt, że wydatki świadczeniobiorców ograniczają się jedynie do niewielkiego współpłacenia pacjentów za preparaty białkozastępcze uwzględnione w analizie. W niniejszym dokumencie w analizie podstawowej zaprezentowano wyniki z perspektywy płatnika publicznego, natomiast wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przedstawiono w analizie wrażliwości.
- Produkt PKU GMPPro® porównano z poszczególnymi preparatami białkozastępczymi refundowanymi w żywieniu w PKU w Polsce. Ceny preparatów określono na podstawie WLR, zaczerpniętych z serwisu IkarPro [14].
- Zalecaną dobową dawkę białka zaczerpnięto z analizy BIA, w której dawkę oszacowano na podstawie zaleceń Polskiej Grupy Roboczej ds. Fenylketonurii. Dodatkowo na podstawie danych literaturowych określono jaka część zalecanej dobowej podaży białka powinna pochodzić z preparatów białkozastępczych [13].
- Dobową podaż białka w postaci PE dostarczaną z PKU GMPPro® (i komparatora) przyjęto na podstawie badania Browne 2018 [8].
- Koszt białka, które stanowi dopełnienie do całkowitej dziennej podaży białka z preparatów białkozastępczych wyznaczono jako średni koszt wszystkich dostępnych na rynku syntetycznych preparatów (zarówno skondensowanych jak i nieskondensowanych) ważony wielkością sprzedaży (wyrażoną w gramach PE).

## 4. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 4.2. Analiza wrażliwości

### 4.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 10). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

**Tabela 10.**  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
A1	Dzienna podaż białka dostarczana przez preparaty nieskondensowane (21,6 g PE, na podstawie publikacji Browne 2018)	59,2 g PE, całkowita zalecana podaż białka zgodnie z zaleceniami PGRdsF	Rozdz. 3.1.4
A2			
B1	Perspektywa analizy (NFZ)	NFZ + pacjent	Rozdz. 2.4

PGRdsF – Polska Grupa Robocza ds. Fenylketonurii

### 4.2.2. Wyniki

[Redacted content]

[REDACTED]													
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 5. Walidacja

### 5.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Podczas walidacji wewnętrznej błędy nie zostały wykryte.

### 5.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozdz. Aneks A). W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono doniesienia dotyczące oceny zasadności finansowania PKU GMPro® w postaci proszku [15] i płynu [16] dokonanej przez australijską agencję HTA [17].

W analizie z 2018 roku [15] preparat żywieniowy PKU GMPro® w proszku został rekomendowany do stosowania w PKU na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z PKU Glytactin RTD 10. Drugi dokument z 2019 roku [16] dotyczył zasadności finansowania PKU GMPro w formie płynu. Określono w nim, że właściwości odżywcze ocenianego produktu zarówno w formie płynu, jak i proszku są zbliżone, zaś cena nowo ocenianego produktu powinna zostać ustalona przy takim samym koszcie na gram PE. Oceniana interwencja została rekomendowana pozytywnie w żywieniu chorych na PKU.

Z powodu różnic w systemie finansowania świadczeń w Polsce i Australii odstąpiono od porównania wielkości kosztów ocenianej interwencji.

### 5.3. Walidacja zewnętrzna

Ze względu na uproszczony charakter analizy (wyznaczone wyłącznie koszty miesięcznego stosowania preparatów białkozastępczych w diecie chorego na PKU), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było konieczne i nie zostało przeprowadzone.

## 6. Podsumowanie i wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie PKU GMPPro® może przyczynić się do poprawy sytuacji pacjentów z PKU, jako że preparaty GMP cechuje lepsza akceptowalność w porównaniu z L-AA. Wyniki badań wskazują na istotną przewagę GMP nad L-AA w odniesieniu do takich cech jak wygoda stosowania czy łatwość przestrzegania zaleceń dietetycznych, przy jednoczesnych lepszych właściwościach sensorycznych (m.in. smaku).

## 7. Ograniczenia

- Analiza poprzedzona została analizą kliniczną [2]. Ograniczenia analizy klinicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Dawkę dzienną PKU GMPPro (i komparatorów) ustalono na podstawie danych z publikacji Browne 2018 [8]. Rozważona w analizie dawka PKU GMPPro może odbiegać od rzeczywistej średniej dziennej dawki stosowanej przez pacjentów w praktyce. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Bez względu na rozważaną interwencję / komparator uwzględniono jednakowy koszt dopełnienia dawki do zalecanej dziennej podaży białka z preparatów białkozastępczych. W rzeczywistości w przypadku stosowania danej interwencji / komparatora mogą występować różnice w zakresie pozostałych preparatów białkozastępczych stosowanych jednocześnie przez pacjentów. Powyższe nie zostało uwzględnione, i tym samym koszty inkrementalne w analizie zależne są wyłącznie od kosztów interwencji / komparatora.

## 8. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności preparatu PKU GMPPro®, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, stosowanego w fenylketonurii u osób od 12. roku życia.

Preparat PKU GMPPro należy do grupy preparatów pochodzenia naturalnego powstałych na bazie glikomakropeptydu (GMP). Ze względu na brak badań oceniających wnioskowaną interwencję, tj. produkt PKU GMPPro, w analizie klinicznej porównano diety oparte na produktach zawierających GMP z dietami bezfenyloalaninowymi składającymi się z syntetycznych mieszanek aminokwasów (L-AA). W jednym ze zidentyfikowanych badań (Browne 2018) stosowano produkt ze Stanów Zjednoczonych - PhenylAde GMP Drink Mix, który w swojej formie (proszek) i składzie (porównywalna zawartość większości składników takich w tym białka, węglowodanów, tłuszczów i składników mineralnych) jest produktem zbliżonym do produktu PKU GMPPro. Wyniki uzyskane w badaniu Browne 2018 w największym stopniu odpowiadają interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy.

W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy preparatami białkozastępczymi opartymi na glikomakropeptydzie (GMP), do których zaliczany jest preparat PKU GMPPro i preparatami syntetycznymi (L-AA). Wyniki analizy klinicznej wskazują jednak, że GMP cechuje lepsza akceptowalność (smak, wygoda stosowania, cechy sensoryczne) i tolerancja w porównaniu z L-AA, a pacjenci częściej preferują GMP w porównaniu z L-AA. Lepsza akceptowalność produktów GMP powinna przekładać się na poprawę przestrzegania zaleceń dietetycznych przez pacjentów z PKU. Brak jest jednak dowodów umożliwiających porównanie GMP i L-AA odnośnie do *compliance* chorych. W związku z powyższym, w oparciu o dostępne wyniki badań, przyjęto, że efekty stosowania produktów GMP, w tym preparatu PKU GMPPro i L-AA są porównywalne. W świetle wyników analizy klinicznej założenie to jest najpewniej konserwatywne. W konsekwencji analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Kierując się opinią ekspertów, wskazujących, że preparat PKU GMPPro może w praktyce zastępować wszystkie preparaty białkozastępcze refundowane w populacji docelowej (zarówno skondensowane jak i nieskondensowane), w analizie uwzględniono porównanie ze wszystkimi refundowanymi preparatami białkozastępczymi.

Analizę przeprowadzono w miesięcznym horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę, że wyniki analizy przedstawione są z perspektywy pojedynczego średniego pacjenta w wieku  $\geq 12$  lat, czynniki wpływające na zróżnicowanie kosztów diety w czasie (np. masa ciała, *compliance*) nie mogły zostać uwzględnione w analizie, i tym samym wydłużenie horyzontu czasowego nie wniosłoby żadnej dodatkowej informacji do analizy. Oszacowanie wyników analizy w dowolnym innym horyzoncie czasowym sprowadza się do odpowiedniego przeskalowania wyników uzyskanych w horyzoncie miesięcznym.

Dzienne zapotrzebowanie organizmu na białko określają Zalecenia Polskiej Grupy ds. Fenylketonurii [9]. Jednocześnie zgodnie z danymi literaturowymi, preparaty białkozastępcze powinny zaspokajać tylko część zalecanej dziennej podaży białka [9, 12]. Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami zalecana dobową podaż białka z preparatów białkozastępczych przyjmowana przez pacjentów z populacji docelowej wynosi około 59,2 g. Udział preparatu PKU GMPPro w realizacji dziennego zapotrzebowania na białko określono w oparciu o badanie dla produktu PhenylAde® GMP Drink Mix, tj. produktu zbliżonego do PKU GMPPro®, opartego również o GMP [8]. Rozważono również wielkości dawek preparatów białkozastępczych wyznaczone w oparciu o oszacowania BIA.

Wyniki analizy wskazują, że koszt stosowania preparatu PKU GMPPro mieści się w zakresie kosztów ponoszonych w przypadku stosowania innych obecnie dostępnych (i refundowanych) preparatów białkozastępczych.

PKU jest chorobą wymagającą od chorego przestrzegania ściśle określonej i restrykcyjnej diety, która powinna być stosowana przez całe życie. Dużym problemem dla pacjentów z PKU jest przestrzeganie zaleceń dietetycznych (*compliance*). W badaniu Morawska 2018 około 43% pacjentów deklarowało, że często nie przestrzega diety w przebiegu PKU. Ponadto poziom przestrzegania zaleceń dietetycznych zmienia się wraz wiekiem pacjenta – spada odsetek pacjentów przestrzegających dietę. Spośród pacjentów powyżej 16. roku życia uczestniczących w programie Edukacja Pacjentów chorych na fenylketonurię (PKU) „Zdrowa Rodzina” aż 60% zgłosiło problemy z przestrzeganiem diety [1].

Mimo obecności na rynku w Polsce wielu preparatów białkozastępczych wnioski wyciągnięte z analizy sprzedaży tych produktów dotyczących *compliance* są podobne. W grupie pacjentów powyżej 18. roku życia stosujących śsspż w PKU przyjmowaną wraz z produktami białkozastępczymi dzienną dawkę ekwiwalentu białka stanowiła około 65% zalecanej dawki PE pochodzącej z produktów białkozastępczych. W grupie dzieci i młodzieży powyżej 12. roku życia *compliance* był wyższy niż w grupie dorosłych pacjentów i wyniósł 75% (przy założeniu, że *compliance* w całej grupie wiekowej 7-17 lat jest taki sam).

Finansowanie PKU GMPPro® może przyczynić się do poprawy sytuacji pacjentów z PKU, jako że preparaty GMP cechuje lepsza akceptowalność w porównaniu z L-AA. Wyniki badań wskazują na istotną przewagę GMP nad L-AA w odniesieniu do takich cech jak wygoda stosowania czy łatwość przestrzegania zaleceń dietetycznych, przy jednoczesnych lepszych właściwościach sensorycznych (m.in. smaku).

## 9. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Preparat PKU GMPPro®, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenylketonurii dla osób od 12 roku życia. HTA Consulting 2020.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Preparat PKU GMPPro®, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenylketonurii dla osób od 12 roku życia.
3. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenylketonurii – skondensowany, porcjonowany preparat oparty na glikomakropeptydach (GMP) w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży. AOTMiT 2018 Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/190/AWA/190\\_AWA\\_OT.4330.17.2018\\_PKU\\_Sphere\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/190/AWA/190_AWA_OT.4330.17.2018_PKU_Sphere_BIP.pdf).
4. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel o smaku neutralnym, malinowym oraz pomarańczowym we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenylketonurii. AOTMiT 2016 Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/166/AWA/164\\_165\\_166\\_AWA\\_OT\\_4350\\_14\\_PKU\\_Gel\\_02.09.2016.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/166/AWA/164_165_166_AWA_OT_4350_14_PKU_Gel_02.09.2016.pdf).
5. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion we wskazaniu: Fenylketonuria. AOTMiT 2020 Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/279/AWA/ot.4330.18.2019\\_awa\\_mevalia\\_pku\\_motion\\_17012020\\_bip.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/279/AWA/ot.4330.18.2019_awa_mevalia_pku_motion_17012020_bip.pdf) (27.7.2020).
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (10.7.2020).
7. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (16.10.2018).
8. Browne RM, Skeath R, Hallam P, Hill M, Fitzachary C, Chan H, Gribben J, Slabbert A, Ellerton C, i in. (2018) A glycomacropeptide based protein substitute helps promote stable blood phenylalanine and branched chain amino acids in patients with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism* 123(3):185–284.
9. Żółkowska J. (2014) Postępowanie dietetyczne w klasycznej postaci fenylketonurii. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 11:555–564.
10. Jarosz M, Rychlik E, Stoś K, Wierzejska R, Wojtasik A, Charzewska J, Mojska H, Szponar L, Sajór I, Kłosiewicz-Latoszek L, Chwojnowska Z, Wajszczyk B, Szostak WB, Cybulska B, Kunachowicz H, i in. *Normy żywienia dla populacji Polski*. Warszawa 2017.
11. Główny Urząd Statystyczny. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (16.7.2020).
12. Chyż K, Hozyasz KK. (2018) Comparison of diet in phenylketonuria and its costs with a traditional diet, based on 24-hour model meal plans. *Pediatr Pol* 93(3):203–216.
13. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Preparat PKU GMPPro®, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenylketonurii dla osób od 12 roku życia. HTA Consulting 2020.
14. (2020) IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/> (3.7.2020).
15. (2018) PBAC Public Summary Document. Glycomacropeptide formula with docosahexaenoic acid and low phenylalanine, PKU GMPPro®. PBAC Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/Glycomacropeptide-Formula-psd-november-2018>.
16. (2019) PBAC Public Summary Document. Glycomacropeptide formula with docosahexaenoic acid and low phenylalanine, PKU GMPPro LQ®. PBAC Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/glycomacropeptide-formula-with-docosahexaenoic-acid-with-low>.
17. (2020) PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#N> (25.6.2020).
18. (2020) PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (25.6.2020).
19. (2020) Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/> (25.6.2020).

20. (2020) Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015> (25.6.2020).
21. (2020) NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (25.6.2020).
22. (2020) ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (25.6.2020).
23. (2020) CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (25.6.2020).
24. (2020) NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (25.6.2020).
25. (2020) HAS | Haute Autorité de Santé. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2986129/en/home](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2986129/en/home) (25.6.2020).
26. (2020) SMC | Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (25.6.2020).



## 10. Spis tabel, wykresów i rysunków

### Spis tabel

Tabela 1.	Zalecana dzienna podaż białka w postaci preparatów białkozastępczych w danej grupie wiekowej.....	15
Tabela 2.	Dzienna podaż białka w postaci preparatów białkozastępczych – Browne 2018 .....	15
Tabela 3.	Rzeczywista dobową podaż PE z uwzględnieniem <i>compliance</i> .....	16
Tabela 4.	Zestawienie założeń dotyczących ilości PE dostarczanych przez preparaty białkozastępcze.....	17
Tabela 5.	Koszt preparatu PKU GMPro®.....	17
Tabela 6.	Koszty jednostkowe L-AA.....	18
Tabela 7.	Średni miesięczny koszt dopełnienia do zalecanej dawki PE.....	19
Tabela 8.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ, część I.....	22
Tabela 9.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ, część II.....	22
Tabela 10.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości .....	23
Tabela 11.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, część I.....	24
Tabela 12.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, część II.....	25
Tabela 13.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	34
Tabela 14.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji .....	37
Tabela 15.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed oraz Bibliotece Cochrane .....	37
Tabela 16.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD).....	38
Tabela 17.	Zestawienie cen nieskondensowanych syntetycznych preparatów białkozastępczych refundowanych w diecie eliminacyjnej w PKU (katalog A2) .....	40

### Spis rysunków

Schemat 1.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	39
------------	--------------------------------------------	----

## 11. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 13.

**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku**

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 3.2.3
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.2
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. Aneks A
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Z uwagi na brak różnic w wynikach zdrowotnych i przeprowadzenie analizy w formie CMA, analiza zawiera jedynie zestawienie oszacowań kosztów, rozdz. 3.2.3 oraz 4.2.2
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Nie dotyczy
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 1 – Tabela 7
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3.3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulaacji i oszacowań (...)	Załącznik analizy
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynkach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 1.2, 3.2.3 oraz 4.2.2
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 1.2, 3.2.3 oraz 4.2.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
<b>§ 5.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
<b>§ 5.6</b>		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, niemniej jednak analiza przeprowadzona została w formie CMA i tym samym nie uwzględniono efektów zdrowotnych. W konsekwencji przeprowadzenie oszacowań wskazanych w pkt. 1-3 nie jest możliwe.
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
<b>§ 5.7</b>		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Nie dotyczy	
<b>§ 5.8</b>		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Nie dotyczy	
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 4.2.1, Tabela 10	
2. uzasadnienie zakresów zmienności		
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 4.2.2	
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.4	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
<b>§ 5.11</b>		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.5	
<b>§ 5.12</b>		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. Aneks A	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9

## Aneks A. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- PubMed (w tym MEDLINE) [18],
- Cochrane [19],
- AOTMiT [20],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [21],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [22],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [23],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) wyszukanie przeprowadzone przez CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [24],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [25],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [17],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [26].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 14). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych (Tabela 15, Tabela 16).

**Tabela 14**  
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy ekonomiczne;</li> <li>• Interwencja: glikomakropeptyd;</li> <li>• Populacja z PKU.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ publikacji inny niż analiza ekonomiczna;</li> <li>• Niezgodność interwencji lub jednostki chorobowej.</li> </ul>

**Tabela 15.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed oraz Bibliotece Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Pubmed	Cochrane
#1	phenylketonuria	8 060	306
#2	phenylketonuria [MeSH Terms]* / MeSH descriptor: [Phenylketonurias] explode all trees**	6 879	132
#3	Hyperphenylalaninaemia	7 262	14
#4	Hyperphenylalaninemia	7 262	34
#5	Hyperphenylalaninaemias	7 262	4

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Pubmed	Cochrane
#6	Hyperphenylalaninemias	7 262	1
#7	„oligophrenia phenylpyruvica”	24	0
#8	„Phenylpyruvic Oligophrenia”	299	0
#9	“Folling disease”	2	0
#10	„Folling’s disease”	30	0
#11	PKU	8 866	262
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	14 489	401
#13	“phenylalanine hydroxylase”	2 421	38
#14	“phenylalanine-4-hydroxylase”	42	1
#15	„phenylalanine 4 monooxygenase”	43	4
#16	PAH	22 806	1 261
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #16	24 301	1 278
#18	deficiency	621 513	22 878
#19	#17 AND #18	1 035	33
#20	#12 OR #19	14 886	419
#21	Glycomacropeptide	324	53
#22	glycoprotein	901 024	3 650
#23	glucoprotein	202	31
#24	„kappa-casein”	1 129	2
#25	whey	9 418	1 646
#26	„k-CN”	163	9
#27	GMP	34 250	1 241
#28	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	943 658	6 534
#29	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR “cost benefit” OR cost-consequences OR “cost consequences” OR cost-minimisation OR “cost minimisation” OR cost-minimization OR “cost minimization” OR cost-effectiveness OR “cost effectiveness” OR cost-utility OR “cost utility” OR “decision tree” OR “Markov model” OR “DES” OR “discrete event simulation” OR “discrete-event simulation” OR “economic review” OR “cost analysis” OR “costs analysis” OR “pharmacoeconomic evaluation” OR “pharmacoeconomic model” OR “pharmacoeconomic models”	1 567 626	59 256
#30	#20 AND #28 AND #29	7	1
<b>Data przeszukania: 3 lipca 2020</b>			

\* Zapytanie zastosowane w bazie Pubmed

\*\* Zapytanie zastosowane w bazie Cochrane

**Tabela 16.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD)**

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Szukaj: <i>glycomacropeptide</i>	0	0

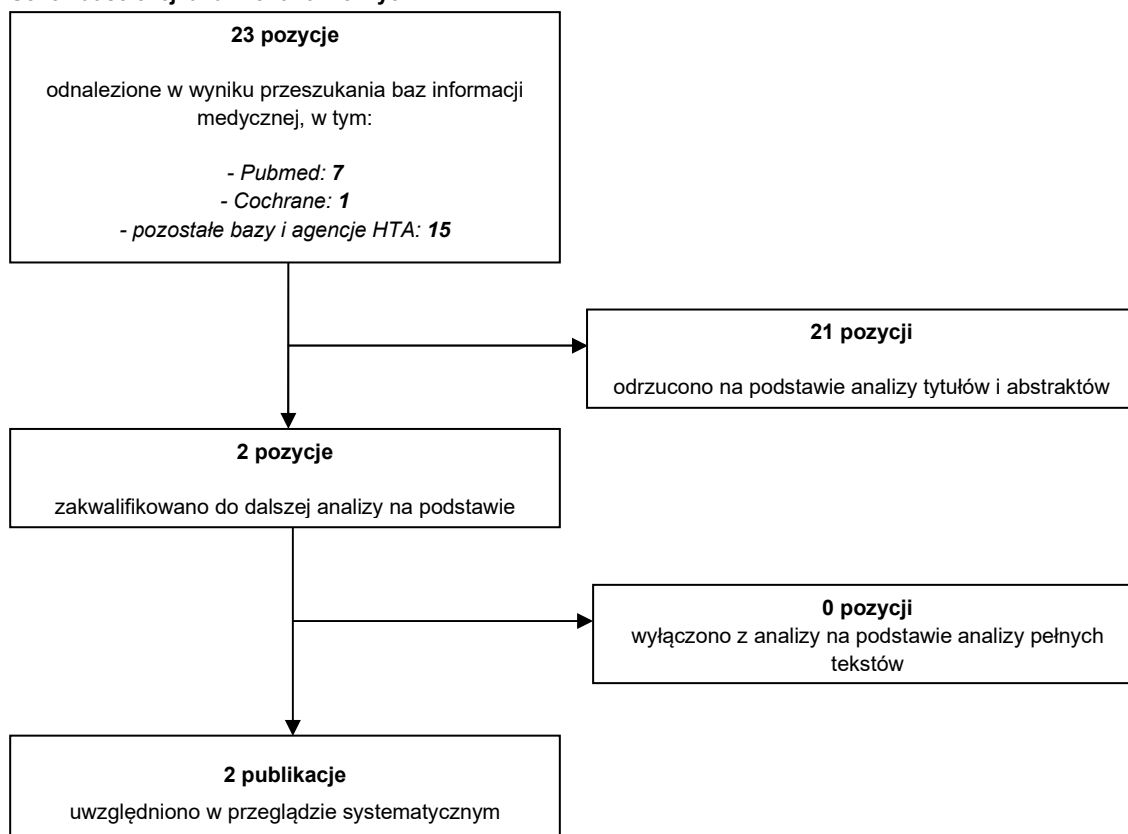
Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
NICE	Search: <i>glycomacropeptide</i> Document type: <i>Guidance</i>	0	0
ISPOR	Keyword: <i>glycomacropeptide</i>	0	0
CADTH	Search: <i>glycomacropeptide</i> Result type: <i>Reports</i>	0	0
CRD	Search Any field: <i>glycomacropeptide</i>	1	0
HAS (EN)*	Medicines: <i>glycomacropeptide</i>	0	0
PBAC	Public Summary Documents by Product: <i>glycomacropeptide</i>	14	2
SMC	Medicines advice: <i>glycomacropeptide</i>	0	0
<b>Łącznie</b>		<b>15</b>	<b>2</b>

**Data przeszukania: 3 lipca 2020**

\* Przeszukano anglojęzyczną wersję strony

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu oraz przyczyny wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych (Schemat 1). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 23 rekordy. 2 pozycje zostały włączone do analizy pełnych tekstów. Odnalezione analizy zidentyfikowano na stronie australijskiej agencji oceny technologii medycznych PBAC i dotyczą zasadności finansowania PKU GMPPro® w postaci płynu [16] oraz proszku [15]. Publikacje te zostały uwzględnione w przeglądzie systematycznym.

**Schemat 1.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych**



## Aneks B. Ceny refundowanych preparatów białkozastępczych

Tabela 17.  
Zestawienie cen nieskondensowanych syntetycznych preparatów białkozastępczych refundowanych w diecie eliminacyjnej w PKU (katalog A2)

Nazwa produktu i postać	Kod EAN	Opakowanie	Liczba g PE w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta	Odpłatność NFZ	% udział sprzedaży w grupie 12+
<b>Preparaty nieskondensowane</b>								
<b>Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny</b>	5016533625929	18 x 250 ml (4500 ml)	302,4	500,85 zł	551,54 zł	3,20 zł	548,34 zł	3,7%
<b>Milupa PKU 2 mix, proszek</b>	4008976340287	400 g	108,0	313,95 zł	347,32 zł	129,85 zł	217,47 zł	5,2%
<b>Comida PKU B formula, proszek</b>	4034341002030	500 g	155,0	294,33 zł	329,00 zł	14,47 zł	314,53 zł	0,0%
<b>Comida PKU B formula Chocolate, proszek</b>	4034341002283	500 g	155,0	284,55 zł	318,73 zł	4,20 zł	314,53 zł	0,0%
<b>Comida PKU B formula Strawberry, proszek</b>	4034341002290	500 g	155,0	284,55 zł	318,75 zł	3,20 zł	315,55 zł	0,0%
<b>Milupa PKU 2 shake choco, proszek</b>	4008976599234	500 g (10 sasz. x 50 g)	140,0	262,34 zł	294,85 zł	3,20 zł	291,65 zł	3,7%
<b>Milupa PKU 2 shake truskawkowy, proszek</b>	4008976599227	500 g (10 sasz. x 50 g)	140,0	262,34 zł	294,85 zł	3,20 zł	291,65 zł	1,8%
<b>Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu</b>	300875100066	454 g	99,9	123,45 zł	144,60 zł	3,20 zł	141,40 zł	17,0%
<b>Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu</b>	300875100127	454 g	181,6	181,77 zł	208,13 zł	3,20 zł	204,93 zł	52,1%
<b>XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej</b>	5016533620368	1500 g (30 x 50 g)	585,0	887,25 zł	967,40 zł	3,20 zł	964,20 zł	11,0%
<b>Milupa PKU 1 mix</b>	4008976340270	450 g	44,1	117,60 zł	138,15 zł	3,20 zł	134,95 zł	0,1%
<b>Milupa PKU 3 tempora</b>	4008976340294	10 saszetek	140,0	380,10 zł	421,59 zł	3,20 zł	418,39 zł	2,5%
<b>Phenyl-Free 1</b>	300875102138	454 g	73,5	130,42 zł	152,29 zł	3,20 zł	149,09 zł	0,1%
<b>PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym)</b>	5016533648225	1080 g (30 sasz.x 36 g)	300,0	505,44 zł	556,48 zł	3,20 zł	553,28 zł	0,5%
<b>PKU Anamix junior (o smaku neutralnym)</b>	5016533648263	1080 g (30 sasz.x 36 g)	300,0	505,44 zł	556,48 zł	3,20 zł	553,28 zł	1,1%



Nazwa produktu i postać	Kod EAN	Opakowanie	Liczba g PE w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta	Odpłatność NFZ	% udział sprzedaży w grupie 12+
<b>PKU Anamix junior (o smaku owoców leśnych)</b>	5016533648201	1080 g (30 sasz.x 36 g)	300,0	505,44 zł	556,48 zł	3,20 zł	553,28 zł	0,6%
<b>PKU Anamix junior (o smaku pomarańczowym)</b>	5016533648249	1080 g (30 sasz.x 36 g)	300,0	505,44 zł	556,48 zł	3,20 zł	553,28 zł	0,0%
<b>PKU Anamix junior (o smaku waniliowym)</b>	5016533648287	1080 g (30 sasz.x 36 g)	300,0	505,44 zł	556,48 zł	3,20 zł	553,28 zł	0,6%
<b>XP Analog LCP</b>	5016533644456	400 g	52,4	136,50 zł	159,00 zł	3,20 zł	155,80 zł	0,1%
<b>Preparaty skondensowane</b>								
<b>Milupa PKU 3</b>	4008976340331	600 tabl.	210,0	488,25 zł	537,98 zł	3,20 zł	534,78 zł	0,3%
<b>Lophlex o smaku owoców leśnych</b>	5016533630978	834 g (30 sasz. a 27,8 g)	600	425,25 zł	470,17 zł	3,20 zł	466,97 zł	11,0%
<b>Lophlex o smaku neutralnym</b>	5016533630992	834 g (30 sasz. a 27,8 g)	600	325,50 zł	362,82 zł	3,20 zł	359,62 zł	1,1%
<b>Lophlex o smaku pomarańczowym</b>	5016533630985	834 g (30 sasz. a 27,8 g)	600	378,00 zł	419,32 zł	3,20 zł	416,12 zł	4,2%
<b>Milupa PKU 1</b>	5016533644418	500 g	250	987,00 zł	1 074,76 zł	3,20 zł	1 071,56 zł	5,6%
<b>Milupa PKU 2 prima</b>	5016533644425	500 g	300	987,00 zł	1 074,76 zł	3,20 zł	1 071,56 zł	2,9%
<b>Milupa PKU 2 secunda</b>	5016533644432	500 g	350	987,00 zł	1 074,76 zł	3,20 zł	1 071,56 zł	7,4%
<b>Milupa PKU 3 advanta</b>	5016533644449	500 g	350	979,65 zł	1 066,85 zł	3,20 zł	1 063,65 zł	11,7%
<b>PKU Cooler 10 Orange</b>	5060014051370	30 torebek po 87ml	300	979,65 zł	1 066,85 zł	3,20 zł	1 063,65 zł	4,7%
<b>PKU Cooler 10 Purple</b>	5060014051387	30 torebek po 87ml	300	979,65 zł	1 066,85 zł	3,20 zł	1 063,65 zł	1,5%
<b>PKU Cooler 10 Red</b>	5060014051363	30 torebek po 87ml	300	979,65 zł	1 066,85 zł	3,20 zł	1 063,65 zł	2,5%
<b>PKU Cooler 10 White</b>	5060014051394	30 torebek po 87ml	300	979,65 zł	1 066,85 zł	3,20 zł	1 063,65 zł	14,3%
<b>PKU Cooler 10 Yellow</b>	5060385941485	30 torebek po 87ml	300	979,65 zł	1 066,85 zł	3,20 zł	1 063,65 zł	3,8%
<b>PKU Cooler 15 Orange</b>	5060014051424	30 torebek po 130ml	450	979,65 zł	1 066,85 zł	3,20 zł	1 063,65 zł	1,8%
<b>PKU Cooler 15 Purple</b>	5060014051431	30 torebek po 130ml	450	979,65 zł	1 066,85 zł	3,20 zł	1 063,65 zł	4,5%
<b>PKU Cooler 15 Red</b>	5060014051417	30 torebek po 130ml	450	567,00 zł	622,73 zł	3,20 zł	619,53 zł	0,5%
<b>PKU Cooler 15 White</b>	5060014051479	30 torebek po 130ml	450	567,00 zł	622,73 zł	3,20 zł	619,53 zł	0,3%

Nazwa produktu i postać	Kod EAN	Opakowanie	Liczba g PE w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta	Odpłatność NFZ	% udział sprzedaży w grupie 12+
<b>PKU Cooler 15 Yellow</b>	5060385941492	30 torebek po 130ml	450	567,00 zł	622,73 zł	3,20 zł	619,53 zł	1,1%
<b>PKU Cooler 20 Orange</b>	5060014051547	30 torebek po 174ml	600	567,00 zł	622,73 zł	3,20 zł	619,53 zł	0,2%
<b>PKU Cooler 20 Purple</b>	5060014051554	30 torebek po 174ml	600	567,00 zł	622,73 zł	3,20 zł	619,53 zł	0,0%
<b>PKU Cooler 20 Red</b>	5060014051530	30 torebek po 174ml	600	850,50 zł	927,86 zł	3,20 zł	924,66 zł	0,8%
<b>PKU Cooler 20 White</b>	5060014051684	30 torebek po 174ml	600	850,50 zł	927,86 zł	3,20 zł	924,66 zł	0,4%
<b>PKU Cooler 20 Yellow</b>	5060385941508	30 torebek po 174ml	600	850,50 zł	927,86 zł	3,20 zł	924,66 zł	1,8%
<b>PKU Express 15 o smaku cytrynowym</b>	5060014051745	30 saszetek po 25g	450	850,50 zł	927,86 zł	3,20 zł	924,66 zł	0,2%
<b>PKU Express 15 o smaku neutralnym</b>	5060014051585	30 saszetek po 25g	450	850,50 zł	927,86 zł	3,20 zł	924,66 zł	0,0%
<b>PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych</b>	5060014051752	30 saszetek po 25g	450	1 134,00 zł	1 232,97 zł	3,20 zł	1 229,77 zł	3,6%
<b>PKU Express 15 o smaku pomarańczowym</b>	5060014051738	30 saszetek po 25g	450	1 134,00 zł	1 232,97 zł	3,20 zł	1 229,77 zł	2,8%
<b>PKU Express 20 o smaku cytrynowym</b>	5060014051776	30 saszetek po 34g	600	1 134,00 zł	1 232,97 zł	3,20 zł	1 229,77 zł	5,2%
<b>PKU Express 20 o smaku neutralnym</b>	5060014051639	30 saszetek po 34g	600	1 134,00 zł	1 232,97 zł	3,20 zł	1 229,77 zł	1,2%
<b>PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych</b>	5060014051783	30 saszetek po 34g	600	1 134,00 zł	1 232,97 zł	3,20 zł	1 229,77 zł	0,0%
<b>PKU Express 20 o smaku pomarańczowym</b>	5060014051769	30 saszetek po 34g	600	850,50 zł	927,85 zł	6,60 zł	921,25 zł	0,1%
<b>PKU Gel o smaku malinowym</b>	5060014051455	30 saszetek po 24 g	300	850,50 zł	927,85 zł	6,60 zł	921,25 zł	0,1%
<b>PKU Gel o smaku neutralnym</b>	5060014051448	30 saszetek po 24 g	300	850,50 zł	927,85 zł	6,60 zł	921,25 zł	0,2%
<b>PKU Gel o smaku pomarańczowym</b>	5060014051462	30 saszetek po 24 g	300	850,50 zł	927,85 zł	6,60 zł	921,25 zł	0,2%
<b>PKU Lophlex LQ (Berries)</b>	5016533647686	60 x 62,5 ml (3750 ml)	600	1 134,00 zł	1 232,97 zł	3,20 zł	1 229,77 zł	0,9%
<b>PKU Lophlex LQ (Berries)</b>	5016533647693	60 x 62,5 ml (3750 ml)	600	1 134,00 zł	1 232,97 zł	3,20 zł	1 229,77 zł	0,7%
<b>PKU Lophlex LQ (Citrus)</b>	5016533647754	60 x 62,5 ml (3750 ml)	600	1 134,00 zł	1 232,97 zł	3,20 zł	1 229,77 zł	1,1%
<b>PKU Lophlex LQ (Citrus)</b>	5016533647747	60 x 62,5 ml (3750 ml)	600	1 134,00 zł	1 232,97 zł	3,20 zł	1 229,77 zł	1,0%
<b>PKU Lophlex LQ (Orange)</b>	5016533647716	60 x 62,5 ml (3750 ml)	600	252,00 zł	283,72 zł	3,20 zł	280,52 zł	0,0%

Nazwa produktu i postać	Kod EAN	Opakowanie	Liczba g PE w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta	Odpłatność NFZ	% udział sprzedaży w grupie 12+
<b>PKU Lophlex LQ (Orange)</b>	5016533647723	60 x 62,5 ml (3750 ml)	600	603,75 zł	662,29 zł	3,20 zł	659,09 zł	0,0%
<b>PKU Lophlex LQ (Tropical)</b>	5016533647785	60 x 62,5 ml (3750 ml)	600	603,75 zł	662,29 zł	3,20 zł	659,09 zł	0,0%
<b>PKU Lophlex LQ (Tropical)</b>	5016533647778	60 x 62,5 ml (3750 ml)	600	603,75 zł	662,29 zł	3,20 zł	659,09 zł	0,0%