



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
środka spożywczego specjalnego przeznaczenia
żywnościowego PKU GMPPro
we wskazaniu:
Fenyloketonuria u pacjentów powyżej 12. roku życia
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.20.2020

Data ukończenia: 04.02.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Nutricia Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Nutricia Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Nutricia Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

ACMG	American College of Medical Genetics
ADRs	Działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
ASIAM	Australasian Society of Inborn Errors of Metabolism
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysis)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CZN	Cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESPKU	European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GMP	Glikomakropeptyd
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HPA	Hiperfenyloalaninemia
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IMiD	Instytut Matki i Dziecka
IQ	Iloraz inteligencji
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
L-AA	Preparat białkozastępczy bezfenyloalaninowy
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

PAH	Hydroksylaza fenyloalaninowa
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PE	Ekwiwalent białka (ang. Protein Equivalent)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
Phe	Fenyloalanina
PKB	Produkt krajowy brutto
PKU	Fenylketonuria
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Tyr	Tyrozyna
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ((Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
VAS	Wizualna skala analogowa
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34
4.3.	Komentarz Agencji	34
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	36
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	36
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	42
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	43
5.4.	Komentarz Agencji	44
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	45
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	45
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	49
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	51
6.4.	Komentarz Agencji	52
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	53
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	54
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	55
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	56
11.	Kluczowe informacje i wnioski	57
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	60
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	63
14.	Źródła.....	64
15.	Załączniki.....	65
15.1.	Wykaz analiz wnioskodawcy.....	65
15.2.	Wykaz refundowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego finansowanych we wskazaniu: fenyloketonuria	65

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.11.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1036.2020

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - PKU GMPPro (o smaku waniliowym), proszek, 532,8 gram (33,3 x 16 saszetek), kod EAN: 8716900590252
 - Wnioskowane wskazanie:
Fenyloketonuria u pacjentów powyżej 12. roku życia
-

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

N.V. Nutricia
Eerste Stationsstraat 186
2712HM Zoetermeer
Holandia

Wnioskodawca

Nutricia Polska Sp. z o.o.
ul. Bobrowiecka, 8
00-728 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.11.2020 r., znak PLR.4500.1036.2020 (data wpływu do AOTMiT 01.12.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- PKU GMPPro (o smaku waniliowym), proszek, 532,8 gram (33,3 x 16 saszetek), kod EAN: 8716900590252

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.12.2020 r., znak OT.4330.20.2020.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.01.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Preparat PKU GMPPro, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenyloketonurii dla osób od 12. roku życia, ██████████, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2020 r.
- Analiza kliniczna. Preparat PKU GMPPro, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenyloketonurii dla osób od 12. roku życia, ██████████, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2020 r.
- Analiza ekonomiczna. Preparat PKU GMPPro, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenyloketonurii dla osób od 12. roku życia, ██████████, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2020 r.
- Analiza wpływu na budżet. Preparat PKU GMPPro, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenyloketonurii dla osób od 12. roku życia, ██████████, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2020 r.
- Analiza racjonalizacyjna. Preparat PKU GMPPro, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenyloketonurii dla osób od 12. roku życia, ██████████, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2020 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla PKU GMPPro zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4330.20.2020.AZ.2

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż)

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	PKU GMPPro (o smaku waniliowym), proszek, 532,8 gram (33,3 x 16 saszetek), kod EAN: 8716900590252
Kod ATC	Nie dotyczy
Skład	izolat glikomakropeptydu (GMP) kazeinowego (24,9%) (z mleka krowiego), cukier, rafinowane oleje roślinne (olej rzepakowy, olej krokoszowy, olej kokosowy, olej sojowy, olej słonecznikowy o wysokiej zawartości kwasu oleinowego), dekstryna, maltodekstryna, skrobia modyfikowana z kukurydzy, L-leucyna, fosforan wapnia, L-tyrozyna, aromaty, wodorofosforan magnezu, L-arginina, L-histydyna, chlorek potasu, L-walina, diwinian cholinyl, wodorofosforan wapnia, L-cystyna, L-tryptofan, suchy syrop glukozowy, olej z mikroalg Schizochytrium sp., substancja przeciwzbrylająca (dwutlenek krzemu), chlorek sodu, kwas L-askorbinowy, tauryna, inozytol, siarczan żelaza(II), L-karnityna, octan DL-alfa-tokoferylu, nikotynamid, tlenek cynku, stabilizator (polifosforan sodu), glukonian miedzi(II), siarczan manganu, D-pantotenyń wapnia, D-biotyna, chlorowodorek tiaminy, chlorowodorek pirydoksyny, ryboflawina, palmitynian retinylu, kwas pteroilomonoglutaminowy, beta-karoten, jodek potasu, chlorek chromu(III), molibdenian(VI) sodu, selenian(IV) sodu, fitomenadion, cholekalcyferol, cyjanokobalamina.
Wartość odżywcza	Patrz tabela 2
Wnioskowane wskazanie	Fenyloketonuria u pacjentów powyżej 12. roku życia
Dawkowanie	<u>Proponowane dawkowanie:</u> Ilość produktu do spożycia i rozcieńczenie muszą być określone wyłącznie przez lekarza i zależą od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta. <u>Zalecane stężenie posiłku:</u> Zawartość jednej saszetki (33,3 g) należy rozpuścić w 80 ml wody, aby uzyskać końcową objętość 100 ml. W zależności od indywidualnych preferencji i tolerancji produktu może być wymagane zastosowanie mniejszego stężenia. Produkt należy spożywać wraz z wodą lub dodatkowymi płynami w celu zapewnienia odpowiedniej podaży płynów.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nie dotyczy

Źródło: Etykieta produktu PKU GMPPro

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

Składniki	PKU GMPPro			
	Na 100 g	Na 33,3 g	Na 1 g białka	Na 1 kcal
Wartość energetyczna (kcal)	384	128	12,8	1
Tłuszcze (g)	11,7	3,9	0,4	0,03
Kwasy nasycone (g)	2,8	0,93	0,09	0,01
Kwasy jednonienasycone (g)	6,4	2,1	0,21	0,02
Kwasy wielonienasycone (g)	2,5	0,83	0,08	0,01
Kwas eikozapentaenowy (mg)	5	1,66	0,17	0,01
Kwas dokozaheksaenowy (mg)	155	51,6	5,17	0,40
Ekwiwalent białka (g)	30	10	1	0,08
Węglowodany (g)	37,5	12,5	1,25	0,10
- w tym cukry proste (g)	26	8,7	0,87	0,07
Błonnik (g)	4,5	1,5	0,15	0,01

Składniki	PKU GMPPro			
	Na 100 g	Na 33,3 g	Na 1 g białka	Na 1 kcal
Witaminy				
Witamina A (µg)	500	167	16,67	1,30
Witamina D (µg)	22,5	7,5	0,75	0,06
Witamina E (µg)	15,3	5,1	0,51	0,04
Witamina K (µg)	72	24	2,4	0,19
Tiamina (mg)	1,8	0,6	0,06	0,005
Ryboflawina (mg)	1,8	0,6	0,06	0,005
Niacyna (mg)	15	5	0,5	0,04
Kwas pantotenowy (mg)	4,8	1,6	bd	bd
Witamina B6 (mg)	1,7	0,57	0,06	0,004
Kwas foliowy (µg)	360	120	12	0,94
Witamina B12 (µg)	3,6	1,2	0,12	0,01
Biotyna (µg)	36	12	1,2	0,09
Witamina C (mg)	72	24	2,4	0,19
Składniki mineralne				
Sód (mg)	512	170	17,07	1,33
Potas (mg)	1152	384	38,40	3,00
Chlor (mg)	626	208	20,87	1,63
Wapń (mg)	1155	385	38,50	3,01
Fosfor (mg)	1040	348	34,67	2,71
Magnez (mg)	277	92,2	9,23	0,72
Żelazo (mg)	14,5	4,8	0,48	0,04
Miedź (mg)	1,3	0,43	0,04	0,003
Cynk (mg)	11,2	3,7	0,37	0,03
Mangan (mg)	1,8	0,8	0,06	0,005
Jod (µg)	149	49,6	4,97	0,39
Molibden (µg)	59,4	19,8	1,98	0,15
Selen (µg)	52,8	17,6	1,76	0,14
Chrom (µg)	39,6	13,2	1,32	0,10

Źródło: str. 49-50 APD wnioskodawcy

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego śsspż

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu*	05.11.2019 r., Główny Inspektorat Sanitarny
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Do postępowania dietetycznego w potwierdzonej fenylketonurii (PKU) u dzieci w wieku powyżej 3 lat.
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

* Powiadomienie Głównego Inspektoratu Sanitarnego o wprowadzeniu po raz pierwszy do obrotu na terytorium RP śsspż PKU GMPPro (o smaku waniliowym) z dnia 05.11.2019 r.

Źródło: Etykieta produktu PKU GMPPro

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

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

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Fenyloketonuria u pacjentów powyżej 12. roku życia
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne śsspz PKU GMPPro jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje postępowanie dietetyczne w fenyloketonurii u pacjentów powyżej 12 r.ż., natomiast zgodnie z dokumentami przekazanymi przez wnioskodawcę może być zastosowany w postępowaniu dietetycznym w fenyloketonurii u pacjentów od 3 r.ż.

Grupa limitowa

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy ze względu na odmienny skład i działanie terapeutyczne, a także uchwałę Rady Konsultacyjnej AOTMiT z dnia 30 stycznia 2012 r., utworzenie nowej grupy limitowej zgodne jest z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

Źródło: raport nr OT.4330.18.2019

Klasyfikacja

Hiperfenyloalaninemia dzieli się na:

- fenyloketonurię klasyczną o ostrym przebiegu (aktywność PAH < 1% wartości prawidłowej, stężenie Phe we krwi przed leczeniem > 1200 $\mu\text{mol/l}$);
- fenyloketonurię o łagodnym przebiegu (aktywność PAH 1-3% wartości prawidłowej, stężenie Phe we krwi przed leczeniem 600-1200 $\mu\text{mol/l}$);
- łagodne hiperfenyloalaninemia (aktywność PAH 3-6% wartości prawidłowej, stężenie Phe we krwi przed leczeniem < 600 $\mu\text{mol/l}$);
- nietypowe postaci fenyloketonurii (złośliwa hiperfenyloalaninemia) – około 2% przypadków fenyloketonurii, powodowane są defektami innych enzymów niż hydroksylaza fenyloalaninowa.

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

Źródło: raport OT.4330.18.2019

Epidemiologia

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

Źródło: raport nr OT.4330.18.2019

Obraz kliniczny

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

Źródło: raport nr OT.4330.18.2019

Leczenie

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

Leczenie żywieniowe powinno być dostosowane indywidualnie. U dzieci do 12 r.ż. optymalne stężenia Phe we krwi powinny wynosić 2-6 mg/dl (120-360 $\mu\text{mol/l}$). Nadmierne obniżenie podaży Phe może spowodować jej niedobory prowadzące do zahamowania wzrostu, senności, niedokrwistości, biegunek, a nawet zgonu. Z diety

należy ograniczyć produkty wysokobiałkowe i wprowadzić preparaty białkozastępcze bez- lub niskofenyloalaninowe, często wymagana jest też suplementacja witamin i składników mineralnych. Niemowlęta mogą być karmione piersią, jednak ich dietę należy uzupełniać preparatami białkozastępczymi przeznaczonymi dla dzieci z PKU.

Źródło: raport nr OT.4330.18.2019

Rokowanie

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

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

Źródło: raport nr OT.4330.18.2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2018, 2019 i pierwszej połowie 2020 odnotowano odpowiednio 1 861, 1 948 i 1 630 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E70.0 klasyczna fenylketonuria, w tym kolejno 1 076, 1 139 i 925 pacjentów powyżej 12 r.ż.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:	2018	2019	2020*
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym: E70.0 klasyczna fenylketonuria, w tym	1 861	1 948	1 630
w wieku od 12 do 18 r.ż.	251	248	207
w wieku ≥ 18 r.ż.	825	891	718

* dane za 2020 r. obejmują okres styczeń-czerwiec

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z opinią dr n. med. Marii Jolanty Piotrowskiej-Depty, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, liczebność pacjentów z fenylketonurią w wieku ≥12 lat jest trudna do oszacowania ze względu na brak obiektywnych danych – biorąc jednak pod uwagę częstość występowania fenylketonurii oraz dane populacyjne GUS można w przybliżeniu oszacować, że liczebność pacjentów wynosi ok. 4750 osób (maksymalnie) w Polsce. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby zastosowana po objęciu jej refundacją wg opinii eksperta może wynieść 20%-30%. Ekspertka wskazała także, że *powin odsetek (trudny do dokładnego sprecyzowania), głównie pacjenci z łagodną postacią choroby, stosuje tylko ograniczenie spożycia białka naturalnego z wykorzystaniem żywności niskobiałkowej, bez podaży preparatów pozbawionych fenylalaniny, a część nie stosuje żadnego leczenia mimo zaleceń lekarskich.*

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- 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);
- Medscape (<http://emedicine.medscape.com/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en>).
- strony polskich i ogólnoeuropejskich towarzystw naukowych, m.in.:
 - 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>);
 - European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria (ESPKU) (<https://www.espku.org/projects/european-guidelines/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.01.2020 r. Uwzględniano wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy zagraniczne wytyczne dotyczące fenylketonurii: europejskie ESPKU 2017 (z aktualizacją z 2020 r.), australijskie ASIEM 2017 oraz amerykańskie ACMG 2016. Dodatkowo przedstawiono polskie zalecenia z 2015 r. przedstawione w ramach pracy poglądowej – IMiD 2015. Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie u pacjentów z fenylketonurią mieszanek aminokwasów wolnych od fenylalaniny. W wytycznych nie odniesiono się do konkretnych preparatów. Produkty zawierające mieszanek aminokwasów wolnych od fenylalaniny są o dawna podstawą terapii dietetycznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących fenylketonurii

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
<p>IMiD 2015 – praca poglądowa (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak informacji</p>	<p><i>W leczeniu klasycznej postaci fenylketonurii stosuje się specjalną, niskofenylalaninową dietę. Dieta niskofenylalaninowa polega na ograniczeniu podaży szkodliwego aminokwasu – fenylalaniny z jednoczesnym pokryciem zapotrzebowania na wszystkie inne składniki odżywcze.</i></p> <p><i>Dieta eliminacyjna stosowana w PKU jest dietą:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - niskofenylalaninową; - normokaloryczną; - o umiarkowanie zwiększonej podaży białka. <p><i>Ogranicza się podaż białka z produktów naturalnych i jednocześnie dostarcza się odpowiednią jego ilość w zastępczych pokarmach celem pokrycia zapotrzebowania organizmu. Źródłem białka dla osób chorych na fenylketonurię są specjalne substytuty białkowe (...) będące mieszaniną syntetycznych L-aminokwasów ze zwiększoną zawartością tyrozyny – aminokwasu deficytowego w PKU, wzbogacone w witaminy, makro- i mikroelementy, węglowodany oraz tłuszcze. Preparaty te różnią się od siebie formą, składem oraz właściwościami organoleptycznymi. Leczenie dietetyczne pacjentów w różnych okresach życia powinno być dostosowane do wymagań żywieniowych wynikających z wieku, płci, stanu fizjologicznego oraz indywidualnej tolerancji fenylalaniny.</i></p> <p><i>Nowe strategie w leczeniu fenylketonurii</i></p> <p><i>Glikomakropeptydy (GMP) pochodzące z serwatki są jedynym znanym, naturalnie występującym białkiem zawierającym śladowe ilości fenylalaniny. Charakteryzują się wysoką czystością, jakością oraz bioaktywnością. Wysoka dostępność biologiczna GMP sprawia, że są one skuteczniej wchłaniane i wykorzystywane przez organizm niż mieszaniny syntetycznych L-aminokwasów. Wszystkie te cechy oraz korzystne właściwości organoleptyczne (łagodny smak, zapach i przyjemny kolor) sprawiają, że GMP są idealnym źródłem do produkcji wysokobiałkowej, niskofenylalaninowej żywności dietetycznej. Duże neutralne aminokwasy (LNAA) bez fenylalaniny podane w odpowiedniej ilości, spowalniają i częściowo blokują transport fenylalaniny (Phe) przez barierę krew-mózg.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Dodatkowa podaż LNNA jest wskazywana jako sposób zapobiegania skutkom wysokiego stężenia fenyloalaniny we krwi, zwłaszcza u pacjentów nieprzestrzegających restrykcyjnej diety.</i></p> <p><i>U niektórych pacjentów z deficytem hydroksylazy fenyloalaniny, zazwyczaj z łagodnymi postaciami PKU, podanie chlorowodoru sapropteryny zwiększa zdolność przemiany fenyloalaniny w tyrozynę, co prowadzi do obniżenia stężenia Phe we krwi. Pozwala to, u chorych, którzy odpowiedzieli na podanie tej substancji obniżeniem stężenia fenyloalaniny we krwi, na złagodzenie i rozszerzenie diety lub wprowadzenie diety zwykłej.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u> nie podano.</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>ESPKU 2017 (aktualizacja dotycząca zaleceń żywieniowych z 2020 r.) (Europa) <u>Konfl kt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konfl kt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> W celu utrzymania zalecanego stężenia fenyloalaniny we krwi, pacjentów z niedoborem hydroksylazy fenyloalaniny (PAH) można sklasyfikować jako niewymagających leczenia lub wymagających zastosowania specjalistycznej diety i/lub tetrahydrobiopteryny (BH4) (stopień zalecenia: √) Wszyscy dorośli z PKU powinni być poddawani systematycznej kontroli w wyspecjalizowanych ośrodkach metabolicznych ze względu na specyficzne zagrożenia, które mogą wystąpić w wieku dorosłym (stopień zalecenia: C) U leczonych pacjentów z PKU w wieku 12 lat lub starszych docelowe stężenie fenyloalaniny powinno wynosić 120–600 μmol/l (stopień zalecenia: D) U pacjentów stosujących dietę ubogą w fenyloalaninę zaleca się przeprowadzenie corocznej oceny stanu odżywienia obejmującej badanie lekarskie, w tym pomiar parametrów antropometrycznych (waga, wzrost, BMI). Dodatkowo zaleca się oznaczenie aminokwasów w osoczu, homocysteiny lub kwasu metylomalonowego w osoczu, hemoglobiny, średniej objętości krwinek i ferrytyny. Oznaczenie pozostałych mikroelementów (witaminy i składniki mineralne, w tym wapń, cynk, selen) lub hormonów (parathormon) można rozważyć, jeśli jest to klinicznie wskazane (stopień zalecenia: C) Zaleca się zastąpienie naturalnego białka, które zostało usunięte z diety, bezpiecznym lub wolnym od fenyloalaniny białkiem, zwanym białkiem syntetycznym, mieszanką/suplementem aminokwasów lub substytutem białka. Wszystkie substytuty białka są wolne od fenyloalaniny lub zawierają bardzo mało fenyloalaniny (ESPKU 2020) <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych</u></p> <p>„√” – tzw. dobra praktyka (brak dowodów naukowych)</p> <p>C lub D – konsensus ekspertów (przy użyciu metody Delphi)</p>
<p>ASIEM 2017 (Australia/ Nowa Zelandia) <u>Konfl kt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konfl kt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w fenylketonurii</u></p> <p>Białka syntetyczne - formuły niezawierające fenyloalanin (Phe) są niezbędne do zaspokojenia zapotrzebowania na białka, niezbędne aminokwasy, mikroskładniki odżywcze i zapotrzebowania energetycznego, a także mogą poprawić odczucie sytości. W cięższych przypadkach fenylketonurii, odpowiedni preparat niezawierający fenyloalaniny jest krytyczny dla zapobiegania niedoborom białka i mikroskładników odżywczych oraz osiągnięcia i utrzymania optymalnej kontroli metabolizmu.</p> <p>Dowody naukowe wskazują, że dostarczenie innych L-aminokwasów zmniejsza absorpcję fenyloalaniny z przewodu pokarmowego i przechodzenie do mózgu dzięki mechanizmowi konkurencji o systemy przENOŚNIKOWE (van Spronsen 2017). Syntetyczne aminokwasy w preparatach niezawierających Phe są przyswajane i utleniane szybciej niż białka w formie nienaruszonej (Ney 2014, Hartnett 2013, Aldamiz-Echeramia 2014), co skutkuje zmniejszeniem ich zużycia do syntezy białek.</p> <p>Odpowiednie suplementy aminokwasów powinny być dostarczane w celu zapewnienia dodatkowego źródła białek niezbędnych do zaspokojenia całkowitego zapotrzebowania na białka w celu zachowania prawidłowego wzrostu pacjentów i kontroli poziomu Phe u pacjentów z PKU (LoE3).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>LoE3 – badania quazi-eksperymentalne (np. badania pseudorandomizowane, badania kohortowe, badania jednoramienne).</p> <p><u>Źródło:</u> Raport nr OT.4330.18.2019</p>
<p>ACMG 2016 (USA) <u>Konfl kt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konfl kt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> Należy przestrzegać zaleceń dotyczących ilości spożywanej fenyloalaniny (PHE) (dla anabolizmu i utrzymania odpowiedniego stężenia we krwi), dostosowując spożycie białka (Siła dowodów: rzetelny, Poziom zaleceń: imperatyw) Stosowany rodzaj żywności medycznej powinien zapewniać zalecane spożycie składników odżywczych oraz optymalizować przestrzeganie zaleceń. W przypadku wyboru preparatów niepełnowartościowych, spożycie witamin, składników mineralnych, energii i/lub tłuszczu powinno być uzupełniane z innych źródeł (słaby, imperatyw)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Należy zaplanować spożycie żywności medycznej w ciągu dnia, w kilku dobrze rozłożonych odstępach czasu, aby zapewnić optymalne stężenie PHE we krwi i tolerancję PHE (silny, imperatyw) Należy zapewnić 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><u>Siła dowodów:</u></p> <p>Silny - 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>Rzetelny - 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>Słaby - jakość istniejących dowodów jest podejrzana lub dobrze przeprowadzone badania pokazują niewielką wyraźną przewagę jednego podejścia nad innym.</p> <p><u>Poziom zaleceń:</u></p> <p>Imperatyw - zalecenie ma szerokie zastosowanie do populacji docelowej bez warunków.</p>

ACMG – American College of Medical Genetics; **ASIEM** – Australasian Society of Inborn Errors of Metabolism; **ESPKU** – European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders; **IMiD** – Instytut Matki i Dziecka

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię jednego eksperta klinicznego oraz stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Opinia eksperta oraz stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów

Ekspert	dr n. med. Maria Jolanta Piotrowska-Depta Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> - dieta niskofenyloalaninowa - preparaty białkozastępcze bez fenyloalaniny lub niskofenyloalaninowe - preparaty w których źródło białka stanowią glikomakropeptydy (GMP)
Technologia najtańsza	- dieta niskofenyloalaninowa
Technologia najskuteczniejsza	-
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>Wnioskowane preparaty będą mogły być stosowane przez wszystkich pacjentów z PKU powyżej 12 r.ż., niezależnie od aktualnie stosowanego lub niestosowanego leczenia za pomocą refundowanych we wnioskowanym wskazaniu środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.</p> <p>Wnioskowany preparat będzie mógł znaleźć zastosowanie także u pacjentów dorosłych, którzy zaprzestali leczenia dietetycznego w przeszłości. Zaprzestanie leczenia mogło w tych wypadkach wynikać z wcześniejszych rekomendacji (konieczność stosowania diety u pacjentów tylko do okresu pokwitania). Innym powodem zaprzestania leczenia mogła być rezygnacja samych pacjentów z restrykcyjnej diety lub nie akceptowania smaku preparatu albo też wystąpienia objawów niepożądanych (np. objawów dyspeptycznych). Stosując lepiej akceptowany smakowo preparat GMP przedstawiony do wnioskowania jest większa szansa na powrót tych pacjentów do leczenia dietetycznego.</p> <p>Trzeba jednak pamiętać, aby zawartą w preparatach zawierających glikomakropeptydy fenyloalaninę uwzględnić w dobowym spożyciu.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Zastosowanie innych, alternatywnych metod leczenia w fenyloketonurii zwiększyłyby szansę na przestrzeganie przez pacjentów zaleceń lekarskich i dietetycznych.

	<p>Na świecie dostępne są nowe metody leczenia tj. między innymi wykorzystanie pochodzących z serwatki glikomakropeptydów (GMP), czy leczenie sapropteryną.</p> <p>Glikomakropeptydy (GMP) pochodzące z serwatki są jedynym znanym, naturalnie występującym białkiem zawierającym śladowe ilości fenyloalaniny. Wysoka dostępność biologiczna GMP sprawia, że są one skuteczniej wchłaniane i wykorzystywane przez organizm niż mieszaniny syntetycznych L-aminokwasów. Mają też bardzo korzystne właściwości organoleptyczne (łagodny smak, i zapach).</p> <p>U niektórych pacjentów z deficytem hydroksylazy fenyloalaniny, zazwyczaj z łagodnymi postaciami PKU, podanie chlorowodoru sapropteryny zwiększa zdolność przemiany fenyloalaniny w tyrozynę, co prowadzi do obniżenia stężenia Phe we krwi. Pozwala to, u chorych, którzy odpowiedzieli na podanie tej substancji obniżeniem stężenia fenyloalaniny we krwi, na złagodzenie i rozszerzenie diety lub wprowadzenie diety zwykłej. Leczenie dla tej grupy pacjentów w Polsce nie jest jednak refundowane.</p> <p>U części pacjentów chorych na fenylketonurię zasadne byłoby wprowadzenie alternatywnych metod leczenia.</p> <p>Jednakże terapia z wykorzystaniem GMP, czy chlorowodoru sapropteryny jest bardzo kosztowna i nie jest w Polsce refundowana. Z tego względu nie jest ona praktycznie możliwa do wykorzystania w leczeniu polskich chorych.</p> <p>Wprowadzenie refundacji leczenia preparatami GMP zwiększyłoby dostęp do nowych terapii, zwiększyłoby również możliwe obecnie opcje terapeutyczne, a tym samym zwiększyłoby u części pacjentów skuteczniejsze stosowanie się do zaleceń leczniczych i tym samym poprawiło ich stan zdrowia.</p>
<p>Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>Preparat zawierający GMP (PKU GMPPro) może być stosowany u pacjentów z nieco wyższą tolerancją fenyloalaniny. Zastosowanie tego preparatu jako jedyną opcję terapeutyczną u pacjentów z niską tolerancją fenyloalaniny może być trudne, ze względu na zawartość fenyloalaniny (niewielką, ale przy niskiej tolerancji istotną), tj 18 mg Phe na 10g białka (1 saszетка 33,3g proszku). Jednak nawet w tym wypadku wykorzystanie preparatu zawierającego glikomakropeptydy może być stosowana w połączeniu z innym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego - mieszaniny l-aminokwasów pozbawionej Phe i wzbogaconej w tyrozynę.</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</p>	<p>W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii medycznej możliwość jej zastosowania jest ściśle zależna od decyzji lekarza i dietetyka zajmujących się pacjentem przy jego (chorego) akceptacji oraz po wnikliwej ocenie możliwych korzyści zdrowotnych dla pacjenta. W związku z tym nie wydaje się możliwe nadużywanie, czy niewłaściwe zastosowanie tej metody leczenia.</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Bardzo ważnym aspektem, warunkującym skuteczność stosowanego leczenia dietetycznego w fenylketonurii jest akceptowalność smakowa i zapachowa preparatu przez pacjenta.</p> <p>W badaniach Daly 2017 wszyscy pacjenci, którzy stosowali cGMP określili preparat jako bardziej akceptowalny niż stosowane przez nich konwencjonalne bezfenyloalaninowe substytuty białka. Wskazywano na lepszy smak, teksturę, zapach oraz lepsze odczucia w ustach.</p> <p>Podobne wnioski potwierdzono w badaniu Ney 2016 - w grupie GMP były istotnie statystycznie wyższe oceny niż w grupie AA-MF w odniesieniu do takich kwestii jak - lubienie stosowanego produktu ($4,90 \pm 0,18$ vs $3,97 \pm 0,24$; $p=0,001$), łatwości przestrzegania zaleceń dietetycznych ($4,69 \pm 0,16$ vs $4,19 \pm 0,18$; $0,019$), komfortu spożywania preparatu w warunkach publicznych ($4,72 \pm 0,27$ vs $3,83 \pm 0,26$; $0,003$), wygodę stosowania produktu poza domem ($4,47 \pm 0,23$ vs $3,34 \pm 0,31$; $p=0,001$).</p> <p>Grupą mogącą odnieść większe korzyści ze stosowania ocenianej technologii mogą być pacjenci, którzy mają duże problemy z akceptacją smaku preparatów – mieszanin l-aminokwasów pozbawionych fenyloalaniny i wzbogaconych w tyrozynę, a niektóre dodatkowo wzbogacone w witaminy, makro- i mikroelementy, węglowodany oraz tłuszcze.</p> <p>Drugą grupą pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z wprowadzenia ocenianej technologii (preparatu zawierającego glikomakropeptydy (PKU GMPPro) są osoby dorosłe, które zaniechały przestrzegania diety niskofenyloalaninowej. Lepsze walory organoleptyczne, a co za tym idzie akceptowalność smakowa, łatwy do przygotowania preparat może stanowić zachętę do ponownego powrotu do leczenia dietetycznego.</p>

<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Ze względu na refundację lub jej brak, z opcji leczenia będą mogły skorzystać jedynie te grupy wiekowe, dla których będzie dostępna refundacja. Pozostałe grupy wiekowe ze względu na wysoki koszt leczenia i brak refundacji nie będą mogły korzystać z takiej opcji leczenia.</p>
<p>Inne uwagi</p>	<p>Fenyloketonuria (OMIM 262600) jest chorobą należąca do rzadkich wrodzonych wad metabolizmu, do których dochodzi na skutek mutacji genów kodujących białka enzymatyczne, a w konsekwencji braku lub deficytu aktywności określonego enzymu. Dominująca (98% przypadków) postać klasyczna fenyloketonurii jest genetycznie uwarunkowanym deficytem hydroksylazy fenyloalaniny, enzymu przekształcającego fenyloalaninę w tyrozynę. Brak odpowiedniej aktywności powyższego enzymu skutkuje zwiększonym stężeniem fenyloalaniny we krwi i jego toksycznym działaniem na tkanki, przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy.</p> <p>W Polsce od wielu lat, dzięki systemowi badań przesiewowych noworodków, choroba rozpoznawana jest w bardzo wczesnym okresie życia, jeszcze przed wystąpieniem objawów choroby.</p> <p>Stosowana w fenyloketonurii restrykcyjna dieta niskofenyloalaninowa opiera się przede wszystkim na konieczności znacznego ograniczenia podaży fenyloalaniny w diecie (limit dobowej podaży fenyloalaniny jest indywidualnie określany u każdego pacjenta i uwzględnia indywidualną tolerancję). Ze względu na zawartość tego aminokwasu w większości białek pochodzenia naturalnego konieczne jest oparcie żywienia o białko pozbawione fenyloalaniny, pochodzące z żywności medycznej - specjalnych preparatów - mieszanin l-aminokwasów pozbawionych fenyloalaniny i wzbogaconych w tyrozynę. Podaż białka z tych specjalnych preparatów - środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w fenyloketonurii, stanowi około 70-80% ogólnej podaży białka. Tylko ok. 20-30% białka pochodzi z żywności specjalnego przeznaczenia, tj. specjalnej żywności niskobiałkowej. W wielu krajach Europy i na świecie żywność taka dla pacjentów jest dodatkowo refundowana. W Polsce koszty zakupu żywności niskobiałkowej musi ponosić wyłącznie pacjent, a jest ona znacznie droższa (od 2 do 3 razy droższa) od standardowej żywności przeznaczonej dla populacji zdrowej.</p> <p>Inną alternatywą uzupełnienia białka naturalnego jest podaż białka pochodzącego z glikomakropeptydów. Glikomakropeptydy (GMP) pochodzą z serwatki i są jedynym znanym, naturalnie występującym białkiem zawierającym śladowe ilości fenyloalaniny. Charakteryzują się wysoką jakością oraz bioaktywnością. Wysoka dostępność biologiczna GMP sprawia, że są one skuteczniej wchłaniane i wykorzystywane przez organizm niż mieszaniny syntetycznych l-aminokwasów. Wszystkie te cechy oraz korzystne właściwości organoleptyczne (łagodny smak, zapach) sprawiają, że GMP są idealnym źródłem do produkcji wysokobiałkowej, niskofenyloalaninowej żywności dietetycznej.</p> <p>Akceptowalność smakowa i zapachowa preparatu przez pacjenta jest bardzo ważnym aspektem, warunkującym skuteczność stosowanego leczenia dietetycznego w fenyloketonurii. Preparaty zawierające GMP należy wprowadzać stopniowo, z równoczesnym monitorowaniem stężenia Phe we krwi. Należy zwrócić uwagę, iż ze względu na indywidualną tolerancję Phe, u niektórych pacjentów możliwe jest tylko częściowe zastąpienie preparatów zawierających L-aminokwasu przez produkty zawierające GMP.</p> <p>Jeszcze inną metodą leczenia u niektórych pacjentów z deficytem hydroksylazy fenyloalaniny, zazwyczaj z łagodnymi postaciami PKU jest podanie chlorowodoru sapropteryny, który zwiększa zdolność przemiany fenyloalaniny w tyrozynę, przez co prowadzi do obniżenia stężenia Phe we krwi. Pozwala to, u chorych, którzy odpowiedzieli na podanie tej substancji obniżeniem stężenia fenyloalaniny we krwi, na złagodzenie i rozszerzenie diety lub wprowadzenie diety zwykłej. Niestety dwie ostatnie opcje terapeutyczne na chwilę obecną nie są w naszym kraju refundowane.</p> <p>Złożoność leczenia żywieniowego, konieczność restrykcyjnego przestrzegania zaleceń, wymagana regularność kontroli są przyczyną dużej trudności w realizacji założeń leczenia, szczególnie u pacjentów starszych.</p> <p>U części pacjentów chorych na fenyloketonurię zasadne byłoby wprowadzenie alternatywnych metod leczenia, tj. terapia z wykorzystaniem GMP.</p> <p>Dodatkowo wnioskowana technologia medyczna mogłaby być stosowana również przez pacjentów z łagodną postacią PKU, którzy aktualnie nie stosują żadnych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.</p>

	Wprowadzenie refundacji na wnioskowaną technologię zwiększyłoby znacząco możliwości leczenia pacjentów z fenylketonurią w Polsce.
Organizacja	Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie „Ars Vivendi”
<p>Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których, we wskazanym podanym na początku formularza, wnioskowana technologia:</p> <p>a. powinna być finansowana ze środków publicznych</p>	<p>Finansowanie nowego produktu PKU pozwoli zwiększyć pulę dostępnych na rynku polskim preparatów PKU. W obecnej chwili dostępnych jest wiele preparatów PKU, niemniej w dalszym ciągu pacjenci mają problem z przestrzeganiem zaleceń lekarskich dotyczących diety PKU. Dieta PKU polega na ograniczaniu białka naturalnego jako źródła fenylalaniny – aminokwasu, którego metabolizm u pacjentów z PKU jest zaburzony. Białko to musi być zastępowane mieszankami aminokwasowymi w postaci preparatów PKU. Preparaty PKU w diecie pacjenta z PKU stanowią istotny element. Nieprawidłowe stosowanie preparatów PKU, zbyt małe ilości, nieregularne spożywanie, pomijanie dawek będzie miało wpływ na zdrowie, codzienne funkcjonowanie i jakość życia pacjentów z PKU i ich rodzin. Dlatego ważnym jest aby pacjent akceptował swój preparat. Musimy pamiętać, że pacjenci z PKU muszą przyjmować preparat przez całe życie, codzienne, minimum 3 dawki na dzień. Każda przerwa w przyjmowaniu preparatu będzie mieć wpływ na zdrowie pacjentów z PKU. Preparat PKU GMPPro jest produktem opartym na składniku serwatki pochodzenia naturalnego – glikomakropeptydzie jest więc produktem pozbawionym specyficznego smaku pojedynczych aminokwasów jak ma miejsce w przypadku mieszanek aminokwasowych dostępnych aktualnie na naszym rynku. Preparaty oparte na glikomakropeptydach mają łagodniejszy smak i bardziej akceptowalny zapach. Jestem więc przekonany, że PKU GMPPro może przyczynić się do zwiększenia przestrzegania zaleceń dietetycznych u pacjentów, dla których jest przeznaczony i przede wszystkim, którzy będą go akceptować i przyjmować zgodnie z zalecaniami. Preparat PKU GMPPro będzie stanowił alternatywę do obecnie dostępnych na rynku preparatów PKU. Powinniśmy dążyć aby na rynku polskim była dostępna szeroka pula preparatów PKU, żeby było miejsce na nowoczesne preparaty, wykorzystujące nowe rozwiązania technologiczne albo bardziej atrakcyjne i wygodne dla pacjentów. Dlatego uważam, że nowy wnioskowany preparat PKU GMPPro jako produkt oparty na innej technologii mogący stanowić alternatywę do obecnie dostępnych na rynku preparatów PKU powinien być finansowany ze środków publicznych.</p>
b. nie powinna być finansowana ze środków publicznych	Nie dotyczy.
Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza.	<p>Preparat PKU GMPPro powinien być finansowany na podobnych zasadach jak odbywało się to do tej pory. Odpłatność dla pacjenta za opakowanie preparatu PKU powinna być taka sama dla wszystkich preparatów. Tylko takie rozwiązanie pozwoli na równy dostęp do leczenia. Preparaty PKU mogą być stosowane tylko i wyłącznie przez pacjentów z fenylketonurią. Liczba pacjentów z PKU jest ograniczona a biorąc pod uwagę ujemny przyrost naturalny, także liczba nowo rozpoznanych pacjentów z PKU będzie spadać. Równocześnie zwiększanie puli dostępnych preparatów PKU to większe możliwości dopasowania odpowiedniego preparatu dla danego pacjenta w określonym wieku, na danym etapie życia i dopasowania do jego codziennej aktywności. To z kolei ma wpływ na koszty pośrednie związane z leczeniem pacjentów z PKU – opieki socjalnej, zdolności zarobkowych pacjentów z PKU itp. W decyzjach związanych z finansowaniem nowych preparatów PKU powinny być brane pod uwagę także koszty pośrednie</p>
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane na początku formularza?	<p>Fenylketonuria jest wrodzoną chorobą metaboliczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Mutacja genetyczna powoduje całkowity lub częściowy brak aktywności enzymu odpowiedzialnego za przemianę fenylalaniny do tyrozyny. Efektem tego jest kumulacja fenylalaniny i jej szkodliwych metabolitów we krwi i płynach ustrojowych, w konsekwencji której dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, upośledzenia umysłowego i różnorodnych zaburzeń neurologicznych. Jedynie wczesne rozpoczęcie leczenia u noworodków, u których jeszcze nie ma objawów klinicznych pozwala zapobiec nieodwracalnym następstwom choroby.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia

2021 r. obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce jest szereg środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniu: fenylketonuria. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli w załączniku 15.2.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Milupa PKU 2 mix Comida PKU B Formula Milupa PKU 2 shake Milupa PKU 3 tempora Phenyl Free 2 HP Phenyl Free 2 Easiphen XP Maxamamum Milupa PKU 3 advanta Milupa PKU 3 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	<p>Zalecaną przez wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej terapią w PKU jest leczenie dietetyczne, które opiera się na ograniczeniu podaży Phe. Leczenie takie obejmuje restrykcyjne ograniczenie podaży białka z produktów naturalnych, spożywanie żywności o małej zawartości białka (zaspokajającej apetyt oraz zapotrzebowanie organizmu na energię) oraz przyjmowanie białkozastępczych produktów nisko- lub bezfenyloalaninowych stanowiących podstawowe źródło białka.</p> <p>Zalecane postępowanie terapeutyczne obejmuje możliwość stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - preparatów białkozastępczych: bezfenyloalaninowych syntetycznych mieszanin aminokwasów (L-AA, ang. Phe free L amino acid; L-AA), preparatów pochodzenia naturalnego powstałych na bazie glikomakropeptydu (GMP), dużych aminokwasów obojętnych (LNAA, ang. large neutral amino acids) - sapropteryny, - amoniakolizy fenylalaninowej. <p>(...) Jedynymi aktualnie refundowanymi w Polsce preparatami białkowymi są syntetyczne mieszaniny aminokwasów (L-AA), przy czym część z nich jest finansowana ze środków publicznych w populacji innej niż docelowa, tj. u pacjentów poniżej 12. roku życia, zatem nie są one komparatorem dla produktu PKU GMPPro. Pozostałe, refundowane w Polsce w populacji docelowej produkty dzielą się na dwie grupy: środki skondensowane oraz kompletne/nieskondensowane.</p> <p>Wobec powyższego refundowane u pacjentów ≥ 12. r.ż. białkozastępcze preparaty nieskondensowane i skondensowane zostały uznane za odpowiednie komparatory dla interwencji PKU GMPPro.</p>	Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro stosowanego u osób od 12. roku życia chorujących na fenylketonurię (PKU, ang. phenylketonuria).

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

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci chorzy na fenylketonurię w wieku ≥ 12 lat (uwzględniano także populację mieszaną obejmującą chorych w wieku ≥ 12 lat)	Badania uwzględniające pacjentów wyłącznie w wieku < 12 lat.	-
Interwencja	Produkty oparte o glikomakropeptyd (GMP) W pierwszej kolejności poszukiwano badań z zastosowaniem interwencji PKU GMPPro, ale identyfikowano także badania dla każdego produktu GMP.	-	Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączano badania oceniające preparaty GMP, których formuła i smak były niezgodne z wnioskowanym produktem. Włączano także badania, w których szczegółowy skład ocenianego preparatu GMP nie był znany, co uniemożliwia porównanie z preparatem PKU GMPPro.
Komparatory	Syntetyczne preparaty białkozastępcze, bezfenyloalaninowe (L-AA), nieskondensowane lub skondensowane	-	-
Punkty końcowe	- stężenie Phe we krwi i w osoczu, - stężenie Tyr we krwi i stosunek Phe:Tyr, - stężenie aminokwasów w osoczu, - akceptowalność produktu, - spożycie składników odżywczych, - parametry antropometryczne, - profil bezpieczeństwa, - jakość życia i ocena neuropsychologiczna, - przestrzeganie diety i zaleceń terapeutycznych (compliance).	-	-
Typ badań	- badania kliniczne z randomizacją (RCT) - badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, - retrospektywne i prospektywne badania obserwacyjne, - przeglądy systematyczne.	- opisy pojedynczych przypadków, - opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> - badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, - badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, - raporty z badań klinicznych, - doniesienia konferencyjne. 	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w elektronicznych bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials, rejestrach badań klinicznych (clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register) oraz stronach internetowych dotyczących chorób metabolicznych i stronach producentów produktów leczniczych. Jako datę wyszukiwania podano 1 września 2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia. Zastrzeżenie budzić może nieodnalezienie w bazie clinicaltrials.gov zakończonego nieopublikowanego badania dotyczącego preparatu PKU GMPPro LQ, tj. NCT02915510 „Evaluating the Tolerance, Safety and Acceptability of PKU GMPPro, a Whey Protein Derived Feed for the Dietary Management of Phenylketonuria in Children and Adults - a Pilot Trial”, na co zwrócono uwagę w piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych przez analizy dostarczone przez wnioskodawcę (nr OT.4330.20.2020.AZ.2 z dnia 22.12.2020 roku) (szczegóły w rozdz. 4.1.4. AWA).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących technologii ocenianej: *glycomacropeptide* oraz problemu zdrowotnego: *phenylketonuria*. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21.01.2021 roku.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 17 pierwotnych badań:

- 4 badania RCT (Ahring 2018, Ney 2016, Daly 2019b, Tiele 2019)
- 8 badań bez randomizacji, z grupą kontrolną (Daly 2020, Daly 2017, Daly 2019a, Daly 2019c, MacLeod 2010, Zaki 2016, van Calcar 2009, Daly 2012)
- 2 badania bez randomizacji, jednoramienne: Browne 2018 (wyłącznie w postaci abstraktu i posteru konferencyjnego), [REDACTED]
- 3 badania obserwacyjne dotyczące skuteczności praktycznej (Lim 2007, Proserpio 2018, Pinto 2017).

Włączono także 1 opracowanie wtórne – przegląd systematyczny Pena 2018 dotyczący oceny skuteczności GMP.

Należy podkreślić, że żadne z powyższych badań nie dotyczy wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro o smaku waniliowym. Jedynie jednoramienne badanie [REDACTED] odnosi się do produktu o zbieżnej nazwie produkowanego przez podmiot odpowiedzialny, tj. PKU GMPPro LQ – preparatu w płynie gotowego do spożycia o smaku waniliowym. Z kolei jednoramienne badanie Browne 2018 dotyczy zbliżonego składem preparatu PhenylAde GMP Drink Mix w postaci proszku (brak informacji o smaku) również produkowanego przez podmiot odpowiedzialny. Są to jedyne badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, w których oceniane preparaty są w minimalnym stopniu zbliżone do wnioskowanego.

Wnioskodawca zaznaczył, iż w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy GMP i L-AA (AKL wnioskodawcy, str. 10) oraz podkreślił, że produkty GMP w porównaniu z produktami L-AA były (...) lepiej oceniane przez pacjentów pod kątem sensorycznym oraz cechowały się wyższą akceptowalnością, preferencją co do smaku, wygodą w stosowaniu oraz wyższym poczuciem sytości. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono jednak dowodów umożliwiających porównanie GMP i L-AA odnośnie do compliance chorych. Niemniej jednak lepsza akceptowalność produktów GMP powinna przekładać się na

poprawę przestrzegania zaleceń dietetycznych przez pacjentów z PKU. (str.10 AKL wnioskodawcy). Biorąc pod uwagę fakt, iż nie odnotowano znacznych różnic w zakresie skuteczności klinicznej (m.in. parametrów laboratoryjnych, parametrów antropometrycznych, spożycia składników odżywczych) oraz jedyne potencjalne różnice na korzyść terapii wnioskowanej, na które powołuje się wnioskodawca dotyczą wrażeń sensorycznych czy też funkcjonalności preparatów, niezasadnym jest włączenie do analizy klinicznej badań, w których oceniano produkty oparte o glikomakropeptydy o innym smaku i formulacji niż PKU GMPPro, gdyż właśnie te cechy stanowią kluczową rolę przy ocenie akceptowalności, preferencji smaku i wygody stosowania. Nie jest również zasadne wnioskowanie dla produktu PKU GMPPro w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych w grupie preparatów GMP, dla których nie odnaleziono informacji na temat składu, gdyż właśnie skład środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego jest podstawowym czynnikiem różnicującym poszczególne produkty.

Badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie są dowodami naukowymi mogącymi posłużyć do oceny wnioskowanego preparatu PKU GMPPro. Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje:

- RCT:
 - Ahring 2018 – ocenie podlegał preparat Lacprodan CGMP-20, dla którego nie odnaleziono informacji o składzie
 - Ney 2016 – ocenie podlegało 7 preparatów GMP: Glytactin Bettermilk (proszek), Glytactin RESTORE (płyn), Glytactin RESTORE LITE (płyn), Glytactin COMPLETE 15 (batonik), Glytactin RTD (płyn), CaminoPro Pudding Glytactin (proszek), Glytactin SWIRL Caramel (proszek). Spośród ww. 3 produkty były w postaci proszku, aczkolwiek dla dwóch nie odnaleziono informacji o składzie, a jeden różnił się od wnioskowanego preparatu smakiem (mleczny, słodkawy posmak)
 - Daly 2019b – brak nazwy handlowej ocenianego preparatu (prawdopodobnie PKU Sphere) oraz brak informacji o smaku
 - Tiele 2019 – brak nazwy produktu. Podano informację o producencie oraz formie preparatu (proszek o smaku waniliowym lub jagodowym), aczkolwiek nie ma możliwości określenia składu produktu
- non-RCT z grupą kontrolną:
 - Daly 2017 – ocenie podlegał preparat PKU Sphere, którego smak jest neutralny (zawiera cukier i słodziki)
 - Daly 2020 – brak nazwy handlowej ocenianego preparatu (prawdopodobnie PKU Sphere) oraz brak informacji o smaku
 - Daly 2019a – brak nazwy handlowej ocenianego preparatu – prawdopodobnie jest to PKU Sphere, aczkolwiek nie ma możliwości określenia składu preparatu ocenianego w badaniu
 - Daly 2019c – brak nazwy handlowej ocenianego preparatu i brak informacji na temat składu
 - Daly 2012 – ocenie podlegał preparat GMP – napój Camino Pro Restore, dla którego nie odnaleziono informacji o składzie
 - MacLeod 2010 – brak nazwy handlowej ocenianego preparatu i brak informacji na temat składu
 - vanCalcar 2009 – ocenie podlegał preparat Bio-Pure GMP, którego składu nie zidentyfikowano. Również formulacja i smak preparatów były różnorodne, m.in. czekoladowe puddingi, czekoladowe napoje, napoje sportowe, batoniki
 - Zaki 2016 – brak nazwy handlowej ocenianego preparatu i brak informacji na temat składu
- jednoramienne:
 - Browne 2018 – ocenie podlegał preparat PhenylAde GMP Drink Mix, którego smak nie został określony
 - ██████████ – ocenie podlegał preparat PKU GMPPro LQ w postaci płynu
- dotyczące skuteczności praktycznej (obserwacyjne):
 - Lim 2007 – ocenie podlegało 5 produktów o nazwie handlowej Bio-Pure GMP w postaci puddingu truskawkowego, owocowej „skórki”, napoju czekoladowego, krakersów oraz napoju pomarańczowego
 - Proserpio 2018 – ocenie podlegał preparat GMP Glytactin RTD o smaku neutralnym, czekoladowym, truskawkowym oraz z aromatem pomidorowym i bazylii

- Pinto 2017 – w badaniu stosowano preparaty Glytactin RTD w postaci płynu oraz Glytactin BetterMilk (proszek, który po rozpuszczeniu przybiera postać kremowego, mlecznego płynu o słodkawym posmaku)

W związku z powyższym, w ramach niniejszej AKL, postanowiono przedstawić pokrótce najważniejsze wyniki i wnioski z badań o najwyższym poziomie wiarygodności (RCT) w celach pogładowych, aby móc odnieść się do skuteczności i bezpieczeństwa preparatów opartych o glikomakropeptyd (GMP) w porównaniu do preparatów białkozastępczych bezfenyloalaninowych (L-AA). Dodatkowo przedstawiono wyniki pochodzące z badań dotyczących PKU GMPPro LQ i Phenylade GMP Drink Mix gdyż, jak wcześniej wspomniano, są to produkty najbardziej zbliżone składem do PKU GMPPro spośród pozostałych preparatów ocenianych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (patrz tabela poniżej).

Tabela 11. Porównanie składów produktów GMP stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej ze składem interwencji PKU GMPPro (źródło: AKL wnioskodawcy, Aneks D.)

Składniki	PKU GMPPro		Phenylade GMP Drink Mix (proszek)		PKU GMPPro-LQ (napój)		Glytactin Bettermilk		PKU Sphere 15 i Sphere 20			Glytactin SWIRL Caramel 15		Preparaty dla których nie odnaleziono informacji o składzie
	Na 100 g	Na 33 g	Na 100 g	Na 33 g	Na 100 ml	Na porcję (250 ml)	Na 100g	Na 49 g	Na 100g	Na 27 g	Na 35 g	Na 100 g	Na 77 g	
Wartość energetyczna (kcal)	384	128	396	132	45	112	327	160	337	91	120	390	300	<ul style="list-style-type: none"> • Lacprodan CGMP-20 • Glytactin RESTORE (płyn), • Glytactin RESTORE LITE (płyn), • Glytactin COMPLETE 15 (batonik), • Glytactin RTD (płyn), • GMP Camino Pro Restore, • GMP Camino Better Mi k
Tłuszcz (g)	11,7	3,9	12	4	1,6	4	9,2	4,5	4,5	1,5	1,5	5,2	4,0	
Kwasy nasycone (g)	2,8	0,93	2,8	1	0,16	0,4	1,0	0,5	1,0	0,4	0,4	0,6	0,5	
Kwasy jednonienasycone (g)	6,4	2,1	bd	bd	0,95	2,38	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
Kwasy wielonienasycone (g)	2,5	0,83	bd	bd	0,49	1,23	65	32	314	85	110	42	32	
Kwas eikozapentaenowy (mg)	5	1,66	bd	bd	6	15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
Kwas dokozaheksaenowy (mg)	155	51,6	155	51,6	24	60	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
Ekwiwalent białka (g)	30	10	30	10	4	10	31	15	56	15	20	19	15	
Węglowodany (g)	37,5	12,5	42	14	3,4	8,5	47	23	18	5	6	68	52	
w tym cukry proste (g)	26	8,7	bd	bd	3,0	7,5	18	9	7,0	2	2,5	25	19	
Błonnik (g)	4,5	1,5	4,5	1,5	0,37	bd	0	0	bd	bd	bd	0	0	
wit. A (µg)	500	167	765	255	80	200	412	202	690	186	242	221	170	
wit. D (µg)	22,5	7,5	22,5	7,5	2,5	6,3	6,9	3,4	12	3,2	4,2	3	2,3	
wit. E (mg)	15,3	5,1	15,3	5,1	1,3	3,3	4,7	2,3	4,9	2,5	3,3	2,6	2,0	
wit. K (µg)	72	24	72	24	7	17,5	46	22	59	16	21	24	19	
Tiamina (mg)	1,8	0,6	1,8	0,6	0,16	0,4	0,6	0,3	1,5	0,41	0,53	0,4	0,3	
Ryboflawina (mg)	1,8	0,6	1,8	0,6	0,16	0,4	1,0	0,5	1,5	0,41	0,53	0,5	0,4	
Niacyna (mg)	15	5	15	5	1,4	3,5	9,2	4,5	8,6	2,3	3,0	4,9	3,8	
Kwas pantotenowy (mg)	4,8	1,6	4,8	1,6	0,52	1,3	3,1	1,5	5,1	1,4	1,8	1,7	1,3	
wit. B6 (mg)	1,7	0,57	1,7	0,56	0,14	0,35	0,8	0,4	1,4	0,38	0,49	0,5	0,4	

Składniki	PKU GMPPro		Phenylade GMP Drink Mix (proszek)		PKU GMPPro-LQ (napój)		Glytactin Bettermilk		PKU Sphere 15 i Sphere 20			Glytactin SWIRL Caramel 15		Preparaty dla których nie odnaleziono informacji o składzie
	Na 100 g	Na 33 g	Na 100 g	Na 33 g	Na 100 ml	Na porcję (250 ml)	Na 100g	Na 49 g	Na 100g	Na 27 g	Na 35 g	Na 100 g	Na 77 g	
kwask foliowy (µg)	360	120	360	120	20	50	274	134	260	70	91	147	113	
wit. B12 (µg)	3,6	1,2	3,6	1,2	0,28	0,70	2,4	1,2	4,1	1,1	1,4	1,3	1,0	
Biotyna (µg)	36	12	36	12	3,1	7,8	18	9	32	8,6	11	9,7	7,5	
wit. C (mg)	72	24	72	24	6,2	15,5	49	24	57	15	20	28	22	
Sód (mg)	512	170	465	155	65	163	612	300	810	219	283	442	340	
Potas (mg)	1152	384	1047	349	82,4	206	980	480	590	159	206	584	450	
Chlor (mg)	626	208	569	190	44	110	451	221	20	5,4	7,0	242	186	
Wapń (mg)	1155	385	1050	350	144	360	816	400	1010	273	353	488	376	
Fosfor (mg)	1040	348	945	315	121	303	500	245	1050	283	367	395	304	
Magnez (mg)	277	92,2	252	84	26	65	214	105	290	78	101	155	119	
Żelazo (mg)	14,5	4,8	13,2	4,4	1,4	3,5	9,2	4,5	19	5,1	6,7	5,3	4,1	
Miedź (mg)	1,3	0,43	1,2	0,4	0,10	0,25	0,4	0,2	1,5	0,41	0,53	0,3	0,2	
Cynk (mg)	11,2	3,7	10,2	3,4	0,96	2,4	5,7	2,8	19	5,1	6,7	3,4	2,6	
Mangan (mg)	1,8	0,8	1,6	0,52	0,10	0,25	1,0	0,5	1,0	0,27	0,35	0,6	0,5	
Jod (µg)	149	49,6	135	45	16,2	40,5	91	45	210	57	74	51	40	
Molibden (µg)	59,4	19,8	54,0	18	5,5	13,8	24	12	51	14	18	13	10	
Selen (µg)	52,8	17,6	48,0	16	5,5	13,8	37	18	76	20	27	20	15	
Chrom (µg)	39,6	13,2	36,00	12	3,3	8,3	20	9,7	30	8,1	11	11	8,2	
Phe (mg)	54	18	46	15,3	7,2	18	47	23	104	28	36	32	25	

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (na podstawie AKL wnioskodawcy, Aneks B.)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Ahring 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>- jednoosrodkowe</p> <p>- RCT w układzie sekwencyjnym (wszyscy pacjenci w losowej kolejności stosowali 4 różne sposoby leczenia – randomizacja kolejności stosowanego produktu)</p> <p>- pojedyncze zaślepienie (lekarz przydzielający w sposób losowy kolejność stosowania produktów)</p> <p>- hipoteza: bd</p> <p>- okres leczenia: 4 pojedyncze wizyty (okres pomiaru punktów końcowych po w 15, 30, 60, 120 oraz po 240 minutach)</p> <p>- brak informacji na temat okresu obserwacji</p> <p>- interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GMP (produkt Lacprodan CGMP-20) • L-AA (brak danych dot. produktu) <p>Każdy z pacjentów otrzymał podczas każdej z wizyt w losowej kolejności jeden z 4 produktów:</p> <p><u>DM1</u> (ang. drink mixture – posiłek w formie napoju): GMP</p> <p><u>DM2</u>: L-AA (w ekwiwalencie aminokwasowym odpowiadającym DM1)</p> <p><u>DM3</u>: GMP+L-AA</p> <p><u>DM4</u>: L-AA (w ekwiwalencie aminokwasowym równym DM3, ale bez fenyloalaniny (Phe))</p> <p>Każdy posiłek dostarczał 25% zalecanej dziennej podaży białka (1g/kg/dzień) – średnia dawka wynosiła 151,8g (zakres 97,9-195,8)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzona klasyczna fenylketonuria (PKU) (potwierdzenie na podstawie testu genetycznego i stężenia Phe we krwi) - wiek ≥ 15 lat - stosowanie od okresu noworodkowego diety o ograniczonej zawartości białka - możliwość odbycia 4 wizyt w ośrodku realizującym badanie <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek <15 lat - nieprzestrzeganie diety niskobiałkowej - obecność innej przewlekłej choroby lub stan, który potencjalnie może wpływać na leczenie PKU - leczenie z zastosowaniem tetrahydrobiopteryny (BH4, dwuwodny chlorowodorek sapropteryny) - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży <p><u>Liczba pacjentów:</u> 8</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana stężenia aminokwasów we krwi (różnica względem wartości początkowej) - akceptowalność produktów oceniana za pomocą wizualnej skali analogowej VAS
<p>Ney 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> University of Wisconsin, Madison</p>	<p>- dwuosrodkowe</p> <p>- dwuramienne</p> <p>- RCT typu cross-over, bez zaślepienia</p> <p>- hipoteza: bd</p> <p>- okres obserwacji: 11 tygodni</p> <p>- interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GMP (produkty: Glytactin Bettermilk (proszek), Glytactin RESTORE (płyn), Glytactin RESTORE LITE (płyn), Glytactin COMPLETE 15 (baton k), Glytactin RTD (płyn), CaminoPro Pudding Glytactin (proszek), Glytactin SWIRL Caramel (proszek)) • L-AA (PKU Lophlex LQ 20 (płyn), CAMINO PRO PKU (płyn), Phenex 2 (proszek), Phenyl free 2 HP (proszek), PhenylAde Essential Drink Mix (proszek), Periflex Advance (proszek), PhenylAde MTE Amino Acid Blend (proszek), Lophlex Powder)) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzona klasyczna PKU lub inne typy PKU (potwierdzenie na podstawie wystąpienia stężenia Phe ≥ 600 $\mu\text{mol/l}$ we krwi) - wiek ≥ 12 lat - rozpoczęcie diety niskofenyloalaninowej przed ukończeniem pierwszego miesiąca życia - stosowanie produktów medycznych dostarczających ponad 50% dziennego zapotrzebowania na białko - gotowość i możliwość stosowania produktów medycznych podlegających ocenie w badaniu - możliwe wcześniejsze stosowanie GMP pod warunkiem zmiany tego leczenia na środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające aminokwasy co najmniej 3 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana stężenie Phe we krwi i w osoczu (różnica względem wartości początkowej) - zmiana stężenia tyrozyny (Tyr) we krwi i w osoczu (różnica względem wartości początkowej) - stosunek stężenia Phe:Tyr we krwi i w osoczu - stężenie aminokwasów w osoczu - akceptowalność diety - ocena neuropsychologiczna wg kwestionariusza BRIEF* - spożycie składników odżywczych - ocena innych parametrów laboratoryjnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Pacjenci stosowali dany preparat przez 3 tygodnie (poprzedzone 1 tygodniem szkolenia z zakresu stosowania produktów). Po tym okresie następował 3-tygodniowy okres wash-out, aby rozpocząć stosowanie drugiego rodzaju produktu.</p> <p>Dawka GMP i L-AA została ustalona na podstawie dziennego spożycia ekwiwalentu białka ze środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Średnia (SE) przepisana dawka ekwiwalentu białka wynosiła 0,85 (0,03) g/kg m.c./dzień</p>	<p>przed rozpoczęciem udziału w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> - możliwe stosowanie sapropteryny pod warunkiem stałej tolerancji Phe i stosowania stałych dawek podczas całego okresu badania <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciąża oraz inne stany wpływające na wyniki leczenia <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=30 GMP: n=15 L-AA: n=15</p>	
<p>Daly 2019b</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dwuosławkowe - RCT typu cross-over (wszyscy pacjenci w losowej kolejności stosowali 3 różne sposoby leczenia) - niezaślepienie - okres obserwacji: 6 tygodni (każdy ze schematów leczenia stosowany był przez 14 dni) - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • GMP – saszetki w proszku do rozpuszczenia w wodzie (brak nazwy handlowej, brak informacji o konkretnym smaku) • L-AA (XP Maxamum 1 (saszetki z proszkiem do rozpuszczenia w wodzie, smak neutralny; PKU First spoon 50 g (proszek do rozpuszczenia w wodzie, smak neutralny), PKU Express 1 (saszetki z proszkiem do rozpuszczenia w wodzie, brak informacji o konkretnym smaku), LQ Lophlex 20 (napój w saszetce, brak informacji o smaku), PKU Cooler 20 (napój w saszetce, brak informacji o smaku)) <p>Wszyscy chorzy zostali zrandomizowani do stosowania w przypisanej kolejności trzech schematów leczenia połączonych z naturalną dietą:</p> <p><u>R1:</u> GMP + podaż Phe pochodząca z pożywienia</p> <p><u>R2:</u> GMP + obniżona podaż Phe pochodząca z pożywienia, która odpowiada zawartości Phe w GMP</p> <p><u>R3:</u> L-AA + podaż Phe pochodząca z pożywienia</p> <p>Mediana dziennej dawki równoważnika białka z produktów białkozastępczych wynosiła 60 g (40–80 g) Produkty spożywano w trzech równych dziennych dawkach.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzona PKU, która została zdiagnozowana podczas niemowlęcych badań przesiewowych - wiek 6-16 lat - przestrzeganie diety niskobiałkowej <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie sapropteryną - występowanie chorób współtowarzyszących - brak możliwości przyjmowania GMP lub L AA - słaba kontrola stężenia Phe we krwi (brak osiągnięcia 70% normy stężenia Phe w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania) <p><u>Liczba pacjentów:</u> 19</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana dobowego stężenia Phe we krwi - zmiana dobowego stężenia Tyr we krwi

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Tiele 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe - RCT typu cross-over (wszyscy pacjenci w losowej kolejności stosowali 2 sposoby leczenia) - niezaślepienie - okres leczenia: minimum 21 dni (każdy ze schematów leczenia stosowany był przez 7 dni, po czym następował 7-dniowy okres wash-out) - interwencja: GMP – brak nazwy produktu, producent Vitaflo (forma proszku do rozpuszczenia w wodzie, smak waniliowy lub jagodowy) L-AA – PKU Lophlex LQ (napój o smaku jagód), PKU Cooler red (napój, brak informacji o smaku), PKU Cooler Air red (napój, brak informacji o smaku), PKU Express (forma proszku do rozpuszczenia w wodzie, smak malinowy), PKU gel rasperry (forma proszku do rozpuszczenia w wodzie, smak malinowy) <p>W badaniu porównywano osoby z PKU stosujące preparaty GMP lub L-AA z osobami bez PKU</p>	<p>Brak dokładnych informacji na temat kryteriów włączenia i wykluczenia. Do badania włączano pacjentów z PKU oraz bez PKU.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=40 z PKU: n=20 bez PKU: n=20</p>	<ul style="list-style-type: none"> - analiza związków lotnych w wydychanym powietrzu po spożyciu poszczególnych produktów (za pomocą urządzenia The BreathSpec**) - akceptowalność - jakość życia związana z oddechem po spożyciu poszczególnych produktów
<p>Browne 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne, prospektywne - okres leczenia: 4 tygodnie (okres ten został poprzedzony 3-dniowym okresem wstępnym z zastosowaniem wcześniej stosowanej diety niskofenylalaninowej) - interwencja: GMP – PhenylAde GMP Drink Mix (proszek w saszetkach, brak informacji o smaku) Produkt GMP mógł całkowicie lub częściowo zastąpić dotychczas stosowane L-AA. Zalecane dawkowanie GMP wynosiło 19,4 g ekwiwalentu białkowego na dzień (zakres: 10-60; SD = 13), co odpowiadało 32% dziennego zapotrzebowania na białko (zakres: 15-81; SD = 17) 	<p>Brak dokładnych informacji na temat kryteriów włączenia i wykluczenia. Do badania włączano pacjentów z PKU.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 18</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana stężenia Phe we krwi (różnica względem wartości początkowej mierzona w 1. i 4. tygodniu) - zmiana stężenia Tyr we krwi (różnica względem wartości początkowej mierzona w 1. i 4. tygodniu) - spożycie składników odżywczych - poczucie sytości oraz głodu - parametry antropometryczne
<p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe

* kwestionariusz BRIEF (ang. Behavior Rating Inventory of Executive Function) – kwestionariusz przeznaczony do oceny funkcji poznawczych u dzieci w wieku od 5 do 18 lat, wypełniany przez rodzica lub opiekuna prawnego. Składa się z 2 części (domena behawioralna oraz domena metapoznania) mierzonych za pomocą 8 skal. Im wyższy wynik tym silniejsze zaburzenia poznawcze.

** The BreathSpec – urządzenie wykorzystujące chromatografię gazową i spektrometrię ruchliwości jonów (GC-IMS) do identyfikacji i oznaczenia ilościowego kluczowych związków lotnych związanych z obecnością bakterii w wydychanym powietrzu.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w Aneksie B. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (bias) na podstawie narzędzia RoB 2. Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Oceniany element	Ahring 2018	Ney 2016	Daly 2019b	Tiele 2019
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niejasne	niejasne	niskie	niejasne
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niejasne	niskie	niejasne	niejasne
Ryzyko błędu wynikające z braku danych dotyczących wyników końcowych	niskie	niskie	niskie	niejasne
Ryzyko błędu wynikające z pomiarów punktów końcowych	niejasne	niejasne	niskie	wysokie
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanego wyniku	niskie	niskie	niejasne	niejasne
Ogólne ryzyko błędu	niejasne	niejasne	niejasne	wysokie

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych przeprowadzono przy użyciu skali NICE. Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Ocena wiarygodności badań klinicznych bez randomizacji w (skala NICE)

Pytanie	Browne 2018	
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	■
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	■
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	■
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	■
Czy badanie było prospektywne?	1	■
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	■
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	■
Suma	5/8	■

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Dość niska liczebność pacjentów włączonych do badań (...).*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Preparaty oparte o glikomakropeptyd są produktami ubogofenyloalaninowymi, natomiast preparaty L-AA – bezfenyloalaninowymi, w związku z czym ich wpływ na poziom stężenia fenylalaniny w osoczu będzie odmienny, co z kolei przekłada się na wyniki badań porównujące oba rodzaje preparatów: w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego odnotowywano wyższe stężenia fenylalaniny w osoczu w grupie stosującej GMP względem grupy stosującej L-AA (patrz rozdz. 4.2)
- W większości badań nie analizowano profilu bezpieczeństwa ocenianych preparatów białkozastępczych.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *Brak doniesień naukowych oceniających produkt PKU GMPPro i konieczność wnioskowania w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych na całej grupie preparatów GMP, w tym zwłaszcza w oparciu o badanie Browne 2018 dla produktu PhenylAde GMP Drink Mix o składzie zbliżonym do produktu PKU GMPPro.*
- *Zróznicowanie badań dla GMP odnośnie do ich charakterystyki i związana z tym konieczność wnioskowania w oparciu o jakościową kumulację wyników.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań oceniających technologię wnioskowaną – PKU GMPPro, w związku z czym nie ma możliwości przedstawienia wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bezpośrednio odnoszących się do ww. preparatu. Wszystkie przedstawione w ramach niniejszej AKL wyniki dotyczą innych preparatów opartych o glikomakropeptyd, które od preparatu wnioskowanego, różnią się składem, formulacją oraz smakiem. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym wydaje się potraktowanie wspomnianych wyników wyłącznie poglądowo, mając na względzie brak ścisłego przełożenia na preparat PKU GMPPro.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Parametry laboratoryjne

• Ahring 2018

- Wartości końcowe średniego stężenia Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) były niższe niż wartości początkowe zarówno w grupie GMP, jak i L-AA. Średnie stężenie Phe dla porównania GMP vs L-AA było wyższe w grupie GMP o $102,00 \mu\text{mol/L}$ oraz o $131,00 \mu\text{mol/L}$ (odpowiednio w grupie stosującej wyłącznie GMP oraz grupie stosującej GMP + L-AA). Otrzymane różnice nie były istotne statystycznie (MD= $102,00$; 95% CI: $-291,38$; $495,38$ oraz MD= $131,00$; 95% CI: $-277,57$; $539,57$).
- Średnie stężenie Tyr dla porównania GMP vs L-AA było niższe w grupie GMP o $-33,00 \mu\text{mol/L}$ oraz o $-2,00 \mu\text{mol/L}$ (odpowiednio w grupie stosującej wyłącznie GMP oraz grupie stosującej GMP + L-AA). **Różnicę istotną statystycznie odnotowano w grupie stosującej wyłącznie GMP względem grupy stosującej L-AA (MD= $-33,00$; 95% CI: $-49,20$; $-16,80$).** Różnica między grupą stosującą GMP + L-AA względem grupy stosującej L-AA nie była istotna statystycznie (MD= $-2,00$; 95% CI: $-21,37$; $17,37$).
- Wyniki dotyczące stosunku Phe do Tyr wskazywały na wzrost tego stosunku w przypadku stosowania GMP i jego redukcję w przypadku stosowania L-AA. Procentowa zmiana stosunku stężenia Phe:Tyr w surowicy $+50\%$ w grupie stosującej wyłącznie GMP, -30% w grupie stosującej GMP + L-AA oraz -30% w grupie stosującej L-AA.

• Ney 2016

- Wartość końcowa średniego stężenia Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) była wyższa niż wartość początkowa w grupie GMP (średnia (SE) – $691 (58)$ vs $777 (65)$) oraz niższa w grupie L-AA ($763 (64)$ vs $655 (59)$). Średnie stężenie Phe dla porównania GMP vs L-AA było wyższe w grupie GMP o $122,00 \mu\text{mol/L}$, aczkolwiek różnica ta nie była istotna statystycznie (95% CI: $-50,05$; $294,05$).
- Wykazana **różnica między grupą GMP a L-AA w zakresie średniej zmiany stężenia Phe w osoczu była istotna statystycznie na niekorzyść GMP względem L-AA** (MD= $147,00$; 95% CI: $36,13$; $257,87$; $p=0,0008$).
- Wartość końcowa średniego stężenia Tyr w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) była nieznacznie niższa niż wartość początkowa w grupie GMP (średnia (SE): $32 (1)$ vs $33 (2)$) oraz wyższa w grupie L-AA ($36 (2)$ vs $34 (2)$). Średnie stężenie Tyr dla porównania GMP vs L-AA było niższe w grupie GMP o $-4,00 \mu\text{mol/L}$, aczkolwiek różnica ta nie była istotna statystycznie (95% CI: $-8,38$; $0,38$).
- Wyniki dotyczące średniego stosunku Phe do Tyr wskazywały na wzrost tego stosunku w przypadku stosowania GMP i jego redukcję w przypadku stosowania L-AA. **Zaobserwowana różnica między porównywanymi interwencjami była istotna statystycznie na niekorzyść grupy GMP (MD= $6,07$; 95% CI: $2,26$; $9,88$; $p=0,0006$).**
- **Różnice istotne statystycznie na korzyść GMP względem L-AA** odnotowano dla następujących parametrów laboratoryjnych: **stężenie albuminy we krwi** (średnia (SE): $4,35 \text{ g/dL}$ ($0,04$) vs $4,24 \text{ g/dL}$ ($0,04$); MD= $0,11$; 95% CI: $-0,001$; $0,22$; $p=0,027$); **wydalenie kwasu moczowego netto** (-20 mEq/d (12) vs 47 mEq/d (11); MD= $-67,00$; 95% CI: $-98,91$; $-35,09$; $p=0,002$); **wydalenie wapnia z moczem** (217 mg/d (59) vs 350 mg/d (81); MD= $217,00$; 95% CI: $101,36$; $332,64$; $p=0,012$), **wydalenie siarczanów z moczem** (12 mEq/d (3) vs 34 mEq/d (3); MD= $-22,00$; 95% CI: $-30,32$; $-13,68$; $p=0,0008$).

• Daly 2019b

- **Wykazano istotne statystycznie różnice między medianą końcowego stężenia Phe we krwi na niekorzyść grupy GMP oraz grupy GMP z ograniczeniem podaży Phe w naturalnej diecie w porównaniu do grupy L-AA** (odpowiednio Me (zakres): $290 (30-580)$ oraz $220 (10-670)$ vs $165 (10-640)$; $p < 0,001$ i $p=0,0009$).

- Wykazano istotne statystycznie różnice między medianą końcowego stężenia Tyr we krwi na korzyść grupy GMP oraz grupy GMP z ograniczeniem podaży Phe w naturalnej diecie w porównaniu do grupy L-AA (odpowiednio Me (zakres): 70 (20-240) oraz 70 (20-220) vs 60 (10-200); p=0,0028 i p=0,0016).
- **Browne 2018**
 - U pacjentów stosujących GMP wartość końcowa średniego stężenia Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) była wyższa niż wartość początkowa – średnia (SD): 398 (206) vs 377 (205). Autorzy badania wskazali, że różnica ta nie była istotna statystycznie.
 - **Wartość końcowa średniego stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) była wyższa niż wartość początkowa** – średnia (SD): 57 (14) vs 45 (9). Autorzy badania wskazali, że wzrost stężenia Tyr był istotny statystycznie (p=0,02).
 - Wyniki dotyczące stosunku Phe do Tyr wskazywały na wzrost tego stosunku (wartość początkowa – 1:8,5 vs wartość końcowa – 1:7,6). Autorzy badania wskazali, że różnica ta nie była istotna statystycznie p=0,24).

Spżycie składników odżywczych

- W randomizowanym badaniu Ney 2016 **wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi dietami na korzyść GMP w porównaniu z L-AA w odniesieniu do średniej dziennej wartości energetycznej pochodzącej z produktów białkozastępczych** (MD=9,00; 95% CI: 3,46; 14,54; p=0,002) oraz w odniesieniu liczby porcji przyjętych przez chorego na dobę (MD =1,31; 95% CI: 0,64; 1,98; p = 0,001).
- W pozostałych badaniach raportujących dane dotyczące spożycia składników odżywczych () nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między GMP i L-AA.

Akceptowalność

- W randomizowanym badaniu Ahring 2018 ocena akceptowalności przeprowadzona z zastosowaniem kwestionariusza złożonego z 2 pytań ocenianych w skali VAS wykazała brak istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami
- W randomizowanym badaniu Ney 2016 akceptowalność diety oceniano za pomocą 6-pytaniowego kwestionariusza, w którym wyższy wynik oznacza lepszą akceptowalność preparatu. **Uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść GMP względem L-AA w zakresie:**
 - **preferowania przyjmowanego produktu** (MD=0,93; 95% CI: 0,34; 1,52; p=0,001)
 - **preferowania przyjmowania produktu 3 razy dziennie** (MD=0,50; 95% CI: 0,03; 0,97; p=0,019)
 - **komfortu przyjmowania produktu w sytuacjach publicznych** (MD=0,89; 95% CI: 0,16; 1,62; p=0,003)
 - **łatwości stosowania poza domem** (MD=1,13; 95% CI: 0,37; 1,89; p = 0,001)
- W randomizowanym badaniu Tiele 2019 przeprowadzona **analiza wpływu spożywanej diety na zapach z ust wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść GMP względem L-AA w odniesieniu wpływu zapachu z ust po spożytym produkcie na relacje z przyjaciółmi** (RR = 1,36; 95% CI: 1,001; 1,84; NNT = 4 [3; 37])
- W jednoramiennym badaniu Browne 2018 **wykazano istotne statystycznie różnice w porównaniu do wartości początkowej w zakresie poziomu sytości** (p=0,002) oraz **poczucia głodu** (p=0,067)
- : doskonała tolerancja u 57%, bardzo dobra tolerancja u 14% oraz dobra tolerancja u 29% badanych.

Przestrzeganie diety

- [REDACTED]

Wyniki analizy jakości życia

- W randomizowanym badaniu Ney 2016 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia i oceny neuropsychologicznej między dietą GMP i L-AA ocenianych za pomocą kwestionariusza oceny funkcji wykonawczych BRIEF, Testu Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan, Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge oraz skali oceny lęku Becka (BAI)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa produktów GMP i L-AA została przeprowadzona w 1 badaniu – Ney 2016. W obu porównywanych grupach u żadnego pacjenta nie wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, jak również ciężkie zdarzenie niepożądane. [REDACTED]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

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

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

W broszurze produktu PKU GMPPro zawarto następujące informacje:

- Produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego.
- Stosować pod nadzorem lekarza.
- Nie może być jedynym źródłem pożywienia.
- Nie stosować u osób z alergią na mleko krowie.
- Produkt odpowiedni dla osób powyżej 3 roku życia. Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Stosować ostrożnie u dzieci w wieku 3-6 lat.
- Tylko do stosowania w fenyloketonurii (PKU).
- Produkt nie może być jedynym źródłem białka. Dieta z dodatkiem produktu musi być uzupełniona naturalnym białkiem, innymi składnikami odżywczymi i płynem, w ilościach zgodnych z zaleceniami lekarza, w celu pokrycia indywidualnego zapotrzebowania na fenyloalaninę, pozostałe składniki odżywcze oraz płyny.
- Zdrowie pacjenta zależy od ścisłego przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu przygotowania, stosowania i przechowywania produktu.

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań oceniających technologię wnioskowaną – PKU GMPPro, w związku z czym nie ma możliwości przedstawienia wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bezpośrednio odnoszących się do ww. preparatu. Wszystkie przedstawione w ramach niniejszej AKL wyniki dotyczą innych preparatów opartych o glikomakropeptyd, które od preparatu wnioskowanego, różnią się składem, formacją oraz smakiem. Biorąc pod uwagę fakt, iż nie odnotowano znacznych różnic między preparatami

opartymi o glikomakropeptyd (GMP) a syntetycznymi preparatami białkozastępczymi bezfenyloalaninowymi (L-AA) w zakresie skuteczności klinicznej preparatów GMP (m.in. parametrów laboratoryjnych, parametrów antropometrycznych, spożycia składników odżywczych), a jedyne potencjalne różnice na korzyść terapii wnioskowanej, na które powołuje się wnioskodawca dotyczą wrażeń sensorycznych czy też funkcjonalności preparatów, niezasadnym jest włączenie do analizy klinicznej badań, w których oceniano produkty oparte o glikomakropeptydy o innym smaku i formulacji niż PKU GMPPro, gdyż właśnie te cechy stanowią kluczową rolę przy ocenie akceptowalności, preferencji smaku i wygody stosowania. Nie jest również zasadne wnioskowanie dla produktu PKU GMPPro w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych w grupie preparatów GMP, dla których nie odnaleziono informacji na temat składu, gdyż właśnie skład środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego jest podstawowym czynnikiem różnicującym poszczególne produkty. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym wydaje się potraktowanie przedstawionych w ramach analizy klinicznej wyników wyłącznie poglądowo, mając na względzie brak ścisłego przełożenia na preparat PKU GMPPro.

W większości badań nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy dietą GMP i dietą L-AA odnośnie do stężenia Phe we krwi i w osoczu. W 2 badaniach (Ney 2016, Daly 2019b) obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia Phe w osoczu lub krwi u osób przyjmujących dietę opartą na GMP w porównaniu z osobami przyjmującymi dietę L-AA. Należy mieć na uwadze, iż preparaty oparte o glikomakropeptyd są produktami ubogofenyloalaninowymi, natomiast preparaty L-AA – bezfenyloalaninowymi, w związku z czym ich wpływ na poziom stężenia fenyloalaniny w osoczu będzie odmienny. W większości porównań między GMP i L-AA obserwowano brak istotnej statystycznie różnicy odnośnie do końcowego stężenia Tyr we krwi lub osoczu. Spożycie składników odżywczych było porównywalne w obu grupach odnośnie do dziennej wartości energetycznej, dziennej wartości spożytego białka, a także tłuszczów i węglowodanów. Istotną statystycznie różnicę na korzyść GMP w porównaniu z L-AA wykazano odnośnie do średniej dziennej wartości energetycznej pochodzącej z diety (Ney 2016). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do zmian parametrów antropometrycznych. W zakresie akceptowalności stosowanej diety uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi rodzajami produktów na korzyść GMP względem L-AA odnośnie do cech związanych z łatwością przygotowania, łatwością stosowania poza domem i większą preferencją w stosunku do smaku (Ney 2016) oraz mniejszą uciążliwością związaną z oddechem z ust (Tiele 2019).

Ocena bezpieczeństwa produktów GMP i L-AA została przeprowadzona w 1 badaniu – Ney 2016. W obu porównywanych grupach u żadnego pacjenta nie wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, jak również ciężkie zdarzenie niepożądane. W broszurze produktu PKU GMPPro zawarto informacje, iż preparat ten nie może być jedynym źródłem pożywienia, nie należy stosować go u osób z alergią na mleko krowie, nie należy stosować go u dzieci w wieku poniżej 3 lat, a także poinformowano, że zdrowie pacjenta zależy od ścisłego przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu przygotowania, stosowania i przechowywania produktu.

Dodatkowo, w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego Pena 2018, którego celem była ocena wpływu GMP na kontrolę stężenia Phe we krwi oraz innych parametrów (kontrola stężenia Tyr we krwi, kontrola stężenia azotu mocznikowego we krwi, kontrola stężenia glukozy we krwi oraz akceptowalność produktu) u osób z PKU w porównaniu do L-AA. Do przeglądu włączono 8 badań: Ahring 2018 (RCT), Ney 2016 (RCT), Lim 2007, van Calcar 2009, MacLeod 2010, Zaki 2016, Daly 2017 oraz Pinto 2017. Dla wyników randomizowanych badań przeprowadzono metaanalizę. Wiarygodność opracowania oceniono na krytycznie niską wg skali AMSTAR 2. W publikacji Pena 2018 *nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GMP i L-AA odnośnie do kontroli stężenia Phe, Tyr, azotu mocznikowego oraz glukozy we krwi. Badania w różny sposób oceniały akceptowalność, niemniej wykazano dobrą akceptowalność produktów GMP. Uzyskane wyniki sugerują lepszy smak GMP w porównaniu z L-AA. Autorzy przeglądu zwrócili uwagę na małą liczbę badań z zastosowaniem GMP, a także na ich charakterystykę tj. krótki okres obserwacji i włączanie mało licznych populacji. Jednocześnie wskazano na potrzebę przeprowadzania lepiej zaprojektowanych badań z zastosowaniem GMP, które umożliwiłyby opracowanie zaleceń opartych na wysokiej jakości dowodach naukowych* (źródło: AKL wnioskodawcy, str. 75).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

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

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost Minimization Analysis*).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z refundowanymi w populacji docelowej środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- syntetycznymi preparatami białkozastępczymi, bezfenyloalaninowymi, nieskondensowanymi: 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;
- syntetycznymi preparatami białkozastępczymi, bezfenyloalaninowymi, skondensowanymi: 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.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

1 miesiąc

Dyskontowanie

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

Model

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

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań dla wnioskowanej technologii medycznej, a przedstawione wyniki dotyczą innych preparatów opartych o glikomakropeptyd, które od preparatu wnioskowanego, różnią się składem, formulacją oraz smakiem. W większości badań nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy dietą GMP i dietą L-AA odnośnie do stężenia Phe i Tyr we krwi i w osoczu. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w rozdz. 4.2.1.1 AWA.

Dawkowanie

Prognozowaną średnią dawkę ekwiwalentu białka (ang. *Protein Equivalent, PE*), stosowaną przez pacjentów z populacji docelowej określono na podstawie:

- Zaleceń Polskiej Grupy ds. Fenylketonurii;
- danych dotyczących dziennej podaży PE w postaci preparatu opartego na GMP w populacji chorych na PKU w Wielkiej Brytanii;
- danych refundacyjnych NFZ;
- danych GUS;
- danych z AWA PKU Gel (nr OT.4350.14.2016) i AWA PKU Sphere (nr OT.4330.17.2018);
- danych literaturowych.

Kolejne etapy oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Oszacowanie wielkości dziennej dawki

Etap oszacowań		Wartość/odsetek		Komentarz / źródło danych
A.	Zalecana dzienna podaż białka	<1 r.ż.	2,5-3,0 g/kg m.c.	Na podstawie Zaleceń Polskiej Grupy ds. Fenylketonurii. W analizie przyjęto średnią wartość dla każdego z zakresów.
		1-4 r.ż.	1,8-2,5 g/kg m.c.	
		4-10 r.ż.	1,7-2,0 g/kg m.c.	
		10-15 r.ż.	1,1-1,5 g/kg m.c.	
		>15 r.ż.	1,0-1,3 g/kg m.c.	
B.	Dzienna podaż białka – wartość przyjęta w analizie	<1 r.ż.	2,8 g/kg m.c.	Na podstawie Norm Żywienia dla Populacji Polski (wg: siatek centylowych WHO dla pacjentów do 3 r.ż.; badań OLAF* dla pacjentów 4-18 r.ż.; badania WOBASZ** dla pacjentów >18 r.ż.)
		1-4 r.ż.	2,2 g/kg m.c.	
		4-10 r.ż.	1,9 g/kg m.c.	
		10-15 r.ż.	1,3 g/kg m.c.	
		>15 r.ż.	1,2 g/kg m.c.	
C.	Masa ciała	<1 r.ż.	6-9 kg (śr.: 8 kg)	Zgodnie z BIA wnioskodawcy (rozdz. A.2.4.1.): ze względu na zróżnicowanie masy ciała względem płci powyżej 13. roku życia, w kolejnym kroku obliczeń wyznaczono średnią masę ciała z uwzględnieniem odsetka kobiet i mężczyzn w populacji ogólnej Polski na podstawie danych GUS. Ostatecznie w obliczeniach uwzględniono średnią zalecaną dawkę białka ważoną liczebnością poszczególnych grup wiekowych. W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono jednak wartości przyjętych odsetków, wykorzystanych w celu oszacowania średniej zalecanej dawki białka.
		1-3 r.ż.	12 kg	
		4-6 r.ż.	19 kg	
		7-9 r.ż.	27 kg	
		10-12 r.ż.	38 kg	
		13-15 r.ż.	M: 54 kg, K: 51 kg	
		16-18 r.ż.	M: 67 kg; K: 56kg	
		> 18 r.ż.	M: 55-85 kg (śr.: 70 kg) K: 45-75 kg (śr.: 60 kg)	
D.	Średnia ważona zalecana dobową podaż białka	7-17 lat	57,8 g	
		7-11 lat	49,7 g	
		12-17 lat	64,4 g	
		≥ 18 r.ż.	74,4 g	

Etap oszacowań		Wartość/odsetek		Komentarz / źródło danych
E.	Udział preparatów białkozastępczych w diecie	80%-85% (śr.: 82,5%)		Na podstawie Zaleceń Polskiej Grupy ds. Fenylketonurii oraz Norm Żywienia dla Populacji Polski.
F.	Zalecana dobową podaż białka z preparatów białkozastępczych	7-17 lat	47,7 g	D. × E. (śr.)
		7-11 lat	41,0 g	
		12-17 lat	53,1 g	
		≥ 18 r.ż.	61,4 g	
G.	Średnia zalecana dobową podaż białka z preparatów białkozastępczych	59,2 g		Zgodnie z AE wnioskodawcy (rozdz. 3.1.3.): <i>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.</i>
H.	Rzeczywista dobową dawkę białka z preparatów białkozastępczych	7-17 lat	35,9 g	Na podstawie danych refundacyjnych NFZ z lat 2017-2018 oraz AWA PKU Gel (nr OT.4350.14.2016) i AWA PKU Sphere (nr OT.4330.17.2018); (szczegóły: BIA wnioskodawcy rozdz. A.2.4.2 i A.2.3).
		≥ 18 r.ż.	40,2 g	
I.	Compliance	7-17 lat	75%	G. / F.
		≥ 18 r.ż.	65%	
J.	Rzeczywista dobową dawkę białka z preparatów białkozastępczych z uwzględnieniem compliance	12-17 lat	40,0 g	F. x H. Dla grupy wiekowej 12-17 lat przyjęto compliance jak dla grupy wiekowej 7-17 lat W analizie podstawowej wnioskodawcy nie uwzględniono compliance.
		≥ 18 r.ż.	40,2 g	
		średnia	40,1 g	
K.	Dobową dawkę PKU GMPPro / komparatora	21,6 g		Na podstawie Browne 2018***.
L.	Uzupełnienie dobowej dawki białka z preparatów białkozastępczych (preparaty inne niż PKU GMPPro / komparator)	37,6 g		G. – K.

* badanie wysokości, masy ciała i ciśnienia tętniczego wśród dzieci i młodzieży w Polsce

** Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności

*** badanie Browne 2018 opisano w rozdz. 4

W analizie podstawowej przyjęto dobową dawkę PE na poziomie 59,2 g, która w części pokrywana jest przez ocenianą interwencję lub wybrany komparator (21,6 g), a w pozostałej części przez inne preparaty białkozastępcze (tzw. uzupełnienie dawki; 37,6 g).

Uwzględnione koszty

Ze względu na przyjętą technikę analityczną (CMA) w analizie wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszt ocenianej interwencji oraz koszt innych produktów białkozastępczych (tj. komparatorów i produktów wykorzystywanych w celu uzupełnienia dobowej dawki białka).

Koszty wnioskowanej technologii

W analizie wnioskodawcy założono, że środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Koszty wnioskowanej technologii

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]

Koszt 1 g ekwiwalentu białka wynosi [] w perspektywie NFZ oraz [] w perspektywie wspólnej. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy dot. dawkowania, jedno opakowanie śsspż PKU GMPPro wystarcza na 7,4 dni stosowania.

Koszty komparatorów

Koszt 1 g PE w każdym z preparatów białkozastępczych stanowiących komparatory, wyznaczono na podstawie danych z serwisu IkarPro aktualnych na dzień 3.07.2020 dot. wykazu leków refundowanych. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. nie wprowadza zmian w zakresie warunków refundacji produktów przyjętych przez wnioskodawcę za komparatory.

Tabela 17. Koszty komparatorów

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego	Zawartość PE [g]	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		Koszt opak. [zł]	Koszt 1 g PE [zł]	Koszt opak. [zł]	Koszt 1 g PE [zł]
Easiphen	302,4	548,34	1,81	551,54	1,82
Milupa PKU 2 mix	108	217,47	2,01	347,32	3,22
Comida PKU B formula	155	314,53	2,03	329,00	2,12
Comida PKU B Chocolate	155	314,53	2,03	318,73	2,06
Comida PKU B Strawberry	155	315,55	2,04	318,75	2,06
Milupa PKU 2 shake	140	291,65	2,08	294,85	2,11
Phenyl-Free 2	99,9	141,40	1,42	144,60	1,45
Phenyl-Free 2HP	181	204,93	1,13	208,13	1,15
XP Maxamum	585	964,20	1,65	967,40	1,65
Milupa PKU 3 tempora	140	418,39	2,99	421,59	3,01
Milupa PKU 3	210	534,78	2,55	537,98	2,56
Milupa PKU 3 advanta	350	466,97	1,33	470,17	1,34
Milupa PKU 2 prima	300	359,62	1,20	362,82	1,21
Milupa PKU 2 secunda	350	416,12	1,19	419,32	1,20
Lophlex	600	1 071,56	1,79	1 074,76	1,79
PKU Lophlex LQ	600	1 063,65	1,77	1 066,85	1,78
PKU Cooler 10	300	619,53	2,07	622,73	2,08
PKU Cooler 15	450	924,66	2,05	927,86	2,06
PKU Cooler 20	600	1 229,77	2,05	1 232,97	2,05
PKU Express 15	450	921,25	2,05	927,85	2,06
PKU Express 20	600	1 229,77	2,05	1 232,97	2,05

Koszty uzupełnienia dawki

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy dzienna podaż białka dostarczana jest w postaci ocenianej technologii lub komparatora oraz innych śsspz refundowanych we wskazaniu: fenylketonuria. Koszt innych śsspz, który stanowi koszt uzupełnienia dziennej dawki PE, wyznaczono jako *średni koszt wszystkich dostępnych na rynku preparatów syntetycznych (zarówno skondensowanych jak i nieskondensowanych), zgodnie z ich udziałami w rynku*. Założono przy tym, że koszt ten jest taki sam zarówno dla PKU GMPPro, jak i dla komparatorów. Średni koszt 1 g PE w postaci innych śsspz wynosi 1,67 zł z perspektywy NFZ oraz 1,70 z perspektywy wspólnej, natomiast średni miesięczny koszt oszacowano na 1 908,80 zł i 1 939,24 zł kolejno w perspektywie NFZ i wspólnej.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Oceniany produkt PKU GMPPro jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, natomiast art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej odnosi się jedynie do leków. W związku z powyższym w opinii analityków Agencji **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** nie ma w tym przypadku zastosowania.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu PKU GMPPro, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi od [redacted] dla porównania z produktem [redacted] do [redacted] dla porównania z produktem [redacted].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przetestowano łącznie 2 scenariusze, oceniające wpływ zmiany wielkości dziennej podaży białka dostarczanej w postaci ocenianej interwencji i komparatorów:

- wariant A1 – dawka interwencji / komparatora: 59,2 g; uzupełnienie dawki: 0 g (łączna dawka: 59,2 g);
- wariant A2 – dawka interwencji / komparatora: [redacted]; uzupełnienie dawki: [redacted] (łączna dawka: [redacted]).

Wartość kosztów inkrementalnych zmienia się o [redacted] w wariancie A1 i o [redacted] w wariancie A2, przyjmując najniższe wartości dla porównania z produktem [redacted], najwyższe natomiast dla porównania z produktem [redacted]. Koszty inkrementalne wynoszą [redacted] kolejno w obu wariantach.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Na podstawie założenia o tożsamer efektywności klinicznej ocenianej interwencji i komparatorów przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Nie odnaleziono badań oceniających ocenianą interwencję.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto miesięczny horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd.	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy wrażliwości przetestowano 2 scenariusze, oceniające wpływ zmiany wielkości dziennej podaży białka dostarczanej w postaci ocenianej interwencji i komparatorów.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono porównanie produktu PKU GMPPro z syntetycznymi preparatami białkozastępczymi, bezfenyloalaninowymi, nieskondensowanymi (Easiphen, Milupa PKU 2 mix, Comida PKU B formula, Comida PKU B formula Chocolate, Comida PKU B formula Strawberry, Milupa PKU 2 shake, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2HP, XP Maxamum, Milupa PKU 3 tempora) i skondensowanymi (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). Z uwagi na brak badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji i wybranych komparatorów przyjęcie takiej strategii analitycznej budzi zastrzeżenia. Brak dowodów na skuteczność śsspż PKU GMPPro stanowi poważne ograniczenie analizy ekonomicznej, gdyż żadna z technik analitycznych (tj. analiza użyteczności kosztów, analiza minimalizacji kosztów lub analiza konsekwencji kosztów) nie ma w powyższym przypadku zastosowania. Zgodnie z pismem Agencji w sprawie niespełniania wymagań minimalnych przez analizy załączone do wniosku (nr OT.4330.20.2020.AZ.2) zwrócono się z prośbą o dodatkowe przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów oraz przeprowadzenie przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. Wnioskodawca w odpowiedzi wskazał, że „W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy GMP i L-AA. (...) W świetle wytycznych AOTMiT opracowywania analiz HTA efekty kliniczne uwzględnione w analizie ekonomicznej powinny mieć uzasadnienie w wynikach uzyskanych w analizie klinicznej. W konsekwencji efekty kliniczne dla ocenianych interwencji przyjęto w analizie ekonomicznej zgodnie z metodyką uwzględnioną w analizie klinicznej. W szczególności przyjęto, że dane dotyczące efektywności preparatów GMP w leczeniu PKU są reprezentatywne również dla preparatu PKU GMPPro, a efektywność tych produktów jest taka sama jak L-AA. (...) 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. W związku z powyższym opracowanie analizy ekonomicznej dla porównania preparatu PKU GMPPro względem komparatorów w postaci CMA stanowi podejście konserwatywne (...) i jednocześnie ograniczające niepewność wyników tej analizy.” Zgodnie z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych analiza weryfikacyjna Agencji musi zawierać analizę ekonomiczną, w związku z powyższym w zaistniałej sytuacji przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów wydaje się być jedynym rozwiązaniem i spełnieniem formalnego warunku. Należy jednak podkreślić, że w związku z założeniem wnioskodawcy o takim samym dawkowaniu PKU GMPPro i komparatorów, które nie uwzględnia postaci każdego z nich i wynikającej z tego specyfiki ich stosowania (np. niepodzielne saszetki z odmierzoną porcją, gotowy do spożycia płyn, itp.), analiza przeprowadzona przez wnioskodawcę sprowadza się do porównania kosztu 1 g PE w poszczególnych śsspż i wnioskowanie na podstawie jej wyników jest obarczone dużymi ograniczeniami, a rzeczywisty miesięczny koszt ponoszony przez płatnika publicznego może znacznie odbiegać od oszacowań wnioskodawcy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

1. *Analiza poprzedzona została analizą kliniczną. Ograniczenia analizy klinicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy.*

Komentarz analityka Agencji:

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

2. *Dawkę dzienną PKU GMPPro (i komparatorów) ustalono na podstawie danych z publikacji Browne 2018. Rozważona w analizie dawka PKU GMPPro może odbiegać od rzeczywistej średniej dziennej dawki stosowanej przez pacjentów w praktyce*

Komentarz analityka Agencji:

Biorąc pod uwagę założenia wnioskodawcy dotyczące takiego samego dawkowania ocenianej interwencji i komparatorów, przeprowadzona analiza sprowadza się do porównania kosztu 1 g PE, bowiem całkowite koszty stosowania porównywanych śsspż będą zmieniać się proporcjonalnie (na co wskazują również wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości).

3. *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.*

Komentarz analityka Agencji:

Koszt uzupełnienia dawki został oszacowany w oparciu o koszt i poziom refundacji wszystkich produktów refundowanych w fenyloketonurii, również tych które nie zostały wskazane przez wnioskodawcę jako komparatory, a które refundowane są we wskazaniach nieobejmujących populacji docelowej. Biorąc jednak pod uwagę, że zgodnie z założeniami wnioskodawcy, koszt ten jest kosztem nieróżniącym, sposób jego oszacowania nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Dodatkowe ograniczenia:

Wielkość podaży PE przyjęta w analizie ekonomicznej nie uwzględnia *compliance* i jest wyższa niż dawkowanie przyjęte w AWB wnioskodawcy. Jak wskazano powyżej, wielkość przyjętej w AE dawki nie wpływa znacząco na otrzymane wyniki ze względu na sprowadzenie analizy do porównania kosztów 1 g PE, niemniej jednak niespójność ta może wpływać na wiarygodność wyników AWB wnioskodawcy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

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

Walidacja konwergencji

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania, odnaleziono dokumenty podsumowujące analizy przeprowadzone na potrzeby objęcia refundacją produktu PKU GMPPro w postaci proszku i płynu w Australii. Przy zastosowaniu CMA produkt PKU GMPPro w proszku porównano z PKU Glytactin RTD 10. Natomiast przy ocenie PKU GMPPro w formie płynu, wskazano, że jego właściwości odżywcze są zbliżone do właściwości PKU GMPPro w proszku, natomiast jego cena powinna zostać ustalona przy takim samym koszcie na gram PE. Wnioskodawca wskazał, iż z powodu różnic w systemie finansowania świadczeń w Polsce i Australii odstąpiono od porównania wielkości kosztów ocenianej interwencji.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, że 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.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CMA, porównując stosowanie śsspz PKU GMPPro ze stosowaniem refundowanych syntetycznych bezfenyloalaninowych preparatów białkozastępczych (L-AA) nieskondensowanych (10 produktów) i skondensowanych (11 produktów). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy miesięczny koszt całkowity stosowania ocenianej interwencji wynosi [redacted] w perspektywie NFZ i [redacted] w perspektywie wspólnej. Koszt inkrementalny w perspektywie NFZ mieści się w przedziale od [redacted] dla porównania z produktem [redacted] do [redacted] dla porównania z produktem [redacted]. Z kolei w perspektywie wspólnej koszt inkrementalny wynosi od [redacted] dla porównania z produktem [redacted] do [redacted] dla porównania z produktem [redacted]. Należy przy tym wskazać, że zgodnie z założeniami wnioskodawcy, zarówno PKU GMPPro jak i komparatory pokrywają część zalecanej dziennej podaży białka (tj. 21,6 g z 59,2 g), natomiast pozostała część (tzw. uzupełnienie dawki) dostarczana jest w postaci innych dostępnych L-AA, których koszt został uśredniony i jest taki sam w ramieniu interwencji i komparatorów.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano łącznie 2 scenariusze, oceniające wpływ zmiany wielkości dziennej podaży białka dostarczanej w postaci PKU GMPPro i komparatorów: wariant A1, który zakłada, że cała zalecana dzienna podaż białka (tj. 59,2 g) dostarczana jest w postaci interwencji / komparatora oraz wariant A2, zakładający dawkowanie analogiczne jak w BIA wnioskodawcy (zalecana podaż białka: [redacted] g; dawka interwencji / komparatora: [redacted]; uzupełnienie dawki: [redacted]). Wartość kosztów inkrementalnych zmienia się o [redacted] w wariantcie A1 i o [redacted] w wariantcie A2, przyjmując najniższe wartości dla porównania z produktem [redacted], najwyższe natomiast dla porównania z produktem [redacted]. Koszty inkrementalne wynoszą [redacted] kolejno w obu wariantach.

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy jest brak dowodów naukowych na skuteczność ocenianej interwencji. Z uwagi na brak badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji i wybranych komparatorów przeprowadzenie CMA budzi zastrzeżenia, bowiem nie wykazano terapeutycznej równorzędności zestawianych opcji na podstawie dowodów naukowych. Brak dowodów na skuteczność śsspz PKU GMPPro stanowi poważne ograniczenie analizy ekonomicznej, gdyż żadna z technik analitycznych (tj. analiza użyteczności kosztów, analiza minimalizacji kosztów lub analiza konsekwencji kosztów) nie ma w powyższym przypadku zastosowania. Jednak zgodnie z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych analiza weryfikacyjna Agencji musi zawierać analizę ekonomiczną, w związku z powyższym w zaistniałej sytuacji przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów wydaje się być jedynym rozwiązaniem i spełnieniem formalnego warunku, przy czym wnioskowanie na podstawie jej wyników jest obarczone dużymi ograniczeniami.

Do ograniczeń można zaliczyć również niepewność związaną z rzeczywistym dawkowaniem śsspz w przebiegu fenylketonurii. Biorąc jednak pod uwagę założenia wnioskodawcy dotyczące dawkowania, pozostaje ona bez większego wpływu na wyniki, bowiem niezależnie od przyjętej dawki przeprowadzona analiza sprowadza się do porównania kosztu 1 g PE, a oszacowane całkowite koszty stosowania porównywanych śsspz będą zmieniać się proporcjonalnie (na co wskazują również wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz wnioskodawca w AE rozdz. 3.2.3.). Koszt 1 g ekwiwalentu białka w PKU GMPPro wynosi [redacted] w perspektywie NFZ oraz [redacted] w perspektywie wspólnej, natomiast w przypadku komparatorów koszt ten wynosi od 1,13 zł (śsspz Phenyl-Free 2HP) do 2,99 zł (śsspz Milupa PKU 3 tempora) w perspektywie płatnika publicznego oraz od 1,15 zł (śsspz Phenyl-Free 2HP) do 3,22 zł (śsspz Milupa PKU 2 mix) w perspektywie wspólnej, przy czym w perspektywie NFZ w przypadku 19 komparatorów koszt ten jest [redacted] niż koszt PKU GMPPro ([redacted] natomiast w przypadku 2 komparatorów).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było *określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro stosowanego u osób od 12. roku życia chorujących na fenylketonurię (PKU, ang. Phenylketonuria).*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjentów).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2021-2022).

Populacja

Populację docelową analizy stanowią osoby z fenylketonurią od 12. roku życia (12+).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada, że *żaden pacjent z populacji docelowej nie stosuje preparatu PKU GMPPro w diecie eliminacyjnej w PKU, w związku z tym płatnik publiczny nie ponosi wydatków związanych z finansowaniem preparatu PKU GMPPro w populacji docelowej analizy.*

Scenariusz nowy zakłada refundację preparatu PKU GMPPro w populacji docelowej osób z PKU powyżej 12. roku życia (12+).

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących: udziału produktów białkozastępczych w diecie, *compliance* u pacjentów w wieku 12-17 lat, poprawa *compliance* po objęciu refundacją PKU GMPPro oraz stopnia zastępowania preparatów białkozastępczych przez PKU GMPPro. Łącznie przetestowano 4 alternatywne scenariusze.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 2. BIA wnioskodawcy, szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.5. BIA wnioskodawcy. W analizie zastosowano modelowanie leczenia pacjentów z populacji docelowej, z wykorzystaniem wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy (ocena AE: rozdz. 5).

Populacja

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

- danych epidemiologicznych,
- danych NFZ,
- .

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5.)

Oszacowanie	Liczebność	Komentarz / źródło danych
Liczba pacjentów z PKU \geq 12 r.ż. w oparciu o dane epidemiologiczne	2021 – 4 496 2022 – 4 497	dane IMiD pochodzące z wniosku dot. śsspż PKU Sphere*
Liczba pacjentów \geq 12 r.ż. stosujących śsspż refundowane w PKU na podstawie danych NFZ	2021 – 1 341 2022 – 1 360	wnioski refundacyjne dot. śsspż PKU Gel** i PKU Sphere*
		szacunki wnioskodawcy – założenie uwzględnione w analizie podstawowej

*Wniosek refundacyjny dot. śsspż PKU Sphere z 2018 roku (nr OT.4330.17.2018)

**Wniosek refundacyjny dot. śsspż PKU Gel z 2016 roku (nr OT.4350.14.2016)

Komentarz analityka Agencji

Wnioskodawca szacuje populację na podstawie trzech różnych założeń. Wyniki oszacowań wynikające z danych epidemiologicznych nie są zbieżne z oszacowaniami na podstawie danych sprzedażowych NFZ. Niższa oszacowana liczebność może wynikać z kilku czynników, m.in. część pacjentów mogła nie zostać zdiagnozowana, czy też postać fenyloketonurii może nie wymagać stosowania preparatów białkozastępczych. Ponadto wnioskodawca zakłada, że PKU GMPPro będzie stosowany wśród pacjentów, którzy obecnie stosują refundowane preparaty białkozastępcze.

Dawkowanie

Zgodnie z BIA wnioskodawcy rozdz. 2.7. oraz A.2.4. dawkowanie jest związane z wiekiem, masą i *compliance* (stopień przestrzegania diety) w różnych grupach wiekowych.

Szczegóły dotyczące etapów oszacowań przedstawiono w rozdz. 5.1.2. AWA.

Na podstawie Zaleceń Polskiej Grupy ds. Fenyloketonurii, Norm Żywienia dla Populacji Polski wyznaczono zalecaną dobową podaż białka z preparatów białkozastępczych (ekwiwalent białka, ang. *protein equivalent*, PE) w grupach wiekowych (12-17 lat i \geq 18 lat) stanowiących populację docelową (\geq 12. roku życia). Wnioskodawca zwraca uwagę, że wyznaczona rzeczywista dobową dawką PE wynika z danych sprzedażowych, co nie musi przekładać się na faktyczną ilość białka spożywaną przez pacjentów. Niski *compliance* może być związany z niższym zużyciem śsspż lub wyrzucaniem niewykorzystanej części preparatów, wówczas rzeczywista podaż PE byłaby jeszcze niższa. W analizach nie uwzględniono potencjalnego marnowania preparatów. *Compliance* w grupach wiekowych został oszacowany na podstawie danych sprzedażowych oraz zalecanej dobowej podaży PE, na poziomie 75% w grupie wiekowej 7-17 lat i 65% w grupie wiekowej \geq 18 lat. Dla grupy 12-17 lat przyjęto taki sam poziom *compliance* jak dla grupy 7-17 lat. Przyjęte w analizie rzeczywiste dobowe dawki białka z preparatów białkozastępczych wynoszą: 40,0 g w grupie wiekowej 12-17 lat oraz 40,2 g w grupie wiekowej \geq 18 lat.

Zdaniem wnioskodawcy preparaty GMP cechuje lepsza akceptowalność w porównaniu do L-AA, co może spowodować poprawę *compliance*, jednak ze względu na brak odpowiednich danych w tym zakresie, wnioskodawca założył, że wzrost *compliance* po wprowadzeniu refundacji PKU GMPPro nie wpłynie na dotychczasową sprzedaż innych produktów białkozastępczych.

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono analogiczne do AE (rozdz. 5.1.2) kategorie kosztów (szczegóły: BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.9), przy czym zastosowano odmienne podejście w zakresie szacowania kosztów całkowitych – w AE ocenianą interwencję porównano z poszczególnymi śsspż wskazanymi zgodnie z APD, AKL i AE jako komparatory, natomiast w BIA uwzględniono średni koszt 1 g PE w produktach L-AA skondensowanych i nieskondensowanych, który stanowi średnią ważoną udziałami każdego z produktów w wielkości refundacji

gramów PE ogółem. Należy również zwrócić uwagę, że w analizie wnioskodawcy w wyznaczeniu kosztu 1 g PE uwzględniono także produkty refundowane we wskazaniach odmiennych od wnioskowanego (dla osób poniżej 12 roku życia, czyli w subpopulacji innej niż populacja docelowa). Koszt 1 g PE dla produktów skondensowanych wynosi 1,76 zł z perspektywy NFZ (1,77 zł z perspektywy wspólnej), zaś dla produktów nieskondensowanych 1,43 zł z perspektywy NFZ (1,51 zł z perspektywy wspólnej). Założenie to jest rozbieżne z AE i może przekładać się na ostateczne wyniki (patrz rozdz. 6.3.1, 6.3.3 oraz 6.3.4 AWA).

Udziały w rynku

Stopień zastępowania preparatów białkozastępczych

W ramach analizy wrażliwości rozważono wariant D1, . Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Stopień zastępowania preparatów białkozastępczych przez PKU GMPPro – założenia analizy

Wariant analizy	Zastępowane preparaty	2021	2022
Wariant podstawowy	L-AA nieskondensowane		
	L-AA skondensowane		
Wariant D1	L-AA nieskondensowane		
	L-AA skondensowane		

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro, spowoduje odpowiednio w I. i II. roku refundacji. Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjent) – wyniki obu analiz są zbieżne. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – refundacja PKU GMPPro [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca szacuje liczebność populacji dzieląc liczbę sprzedanych gramów preparatów białkozastępczych przez rzeczywistą liczbę gramów białka spożywanych przez pacjentów (wskazana liczba gramów białka zredukowana o <i>compliance</i> ; patrz rozdz. 6.3.1).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Stopień zastępowania preparatów białkozastępczych przez PKU GMPPro został ustalony [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] Wiarygodność takich założeń jest ograniczona.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Koszt 1 g ekwiwalentu białka (ang. <i>protein equivalent</i> , PE) oszacowano na podstawie kosztów wszystkich preparatów białkozastępczych refundowanych w fenylketonurii – również tych, które zgodnie z APD i AE wnioskodawcy nie stanowią komparatora ze względu na inną populację docelową (patrz rozdz. 6.3.1).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	nie dotyczy
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano 4 alternatywne scenariusze, w tym scenariusz minimalny i maksymalny.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- *Obliczenia w analizie przeprowadzono przy założeniu, że populacja docelowa analizy jest zamknięta: w wyniku wprowadzenia refundacji PKU GMPPro nie zwiększy się liczba pacjentów stosujących śsspż refundowane w PKU (liczebność populacji na potrzeby analizy zgodna z danymi NFZ dotyczącymi liczby pacjentów stosujących śsspż refundowane w PKU).*
- *Oszacowanie wydatków na preparaty białkozastępcze w scenariuszu istniejącym przeprowadzono w oparciu o historyczne dane sprzedażowe dla refundowanych preparatów białkozastępczych stosowanych w PKU. Wyznaczona w oparciu o oszacowane wydatki liczebność populacji docelowej w latach 2021-2022 jest wyższa niż wynika to z prognozy opartej na danych NFZ dotyczących liczby pacjentów stosujących śsspż refundowane w PKU (...)*
- *Ze względu na brak możliwości precyzyjnego oszacowania stopnia przestrzegania diety przez pacjentów w wieku 12-17 lat compliance przyjęto na takim samym poziomie jak w grupie pacjentów w wieku 7-17 lat. Założenie determinuje zużycie preparatów syntetycznych w scenariuszu istniejącym i ma charakter konserwatywny.*
- *Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów.*
- *Według badań preparaty GMP cechuje lepsza akceptowalność w porównaniu z L-AA. Wyniki wskazują na istotną przewagę GMP nad L-AA w odniesieniu do takich cech jak wygoda stosowania czy łatwość przestrzegania zaleceń dietetycznych. GMP cechują się lepszymi właściwościami sensorycznymi (w tym smakiem). W związku z tym po objęciu refundacją produktu PKU GMPPro u części pacjentów może dojść do poprawy compliance. Obecnie brak compliance u pacjentów z PKU może objawiać się wyrzucaniem niewykorzystanej części preparatu, a wtedy rzeczywista podaż PE byłaby jeszcze niższa niż oszacowano w analizie. W tym wypadku wzrost compliance wynikający z dostępności PKU GMPPro mógłby zostać osiągnięty przy zachowaniu poziomu sprzedaży preparatów białkozastępczych na obecnym poziomie.*

Dodatkowe ograniczenia

- Liczebność populacji jaką uwzględniono w analizach oszacowano na podstawie prognozy liczebności pacjentów stosujących śsspż w PKU przeprowadzonej w oparciu o dane refundacyjne NFZ za lata 2014-2018. Zgodnie z tą prognozą, liczba pacjentów będzie wynosić 1 341 osób w roku 2021 i 1 360 w 2022. Wnioskodawca szacuje liczebność populacji dzieląc liczbę sprzedanych gramów preparatów białkozastępczych przez rzeczywistą liczbę gramów białka spożywanych przez pacjentów (wskazana liczba gramów białka zredukowana o compliance). Zgodnie z informacją zawartą w rozdz. A.2.4 BIA wnioskodawcy od około 12. roku życia występują trudności z przestrzeganiem diety, [redacted] oszacowana na podstawie powyższej prognozy. Biorąc pod uwagę powyższe, wyniki BIA należy traktować z ostrożnością.
- Wnioskodawca wskazuje, że compliance w grupie wiekowej 12-17 lat przyjęto na takim samym poziomie (75%) jak w grupie pacjentów w wieku 7-17 lat, zaś w grupie ≥18 r.ż. – 65% wyliczonym na podstawie danych sprzedażowych oraz zalecanej dobowej podaży PE. Jednak w APD (rozdz. 1.2) wnioskodawca przywołuje dane Instytutu Matki i Dziecka (IMiD), które wskazują, że pogorszenie poziomu przestrzegania diety następuje w grupie osób ≥12. roku życia. Jedynie około połowa osób z tej grupy przestrzega zaleceń










dietetycznych. Jest to znaczna różnica, dlatego zasadnym wydaje się uwzględnienie takiego wariantu w AW – *compliance* na poziomie 50% w obu grupach wiekowych 12-17 lat i ≥ 18 lat.

- W AE ocenianą interwencję porównano z poszczególnymi komparatorami, natomiast w BIA uwzględniono średni koszt 1 g ekwiwalentu białka (ang. *protein equivalent*, PE) oszacowanego na podstawie kosztów wszystkich preparatów białkozastępczych refundowanych w fenyloketonurii (patrz rozdz. 6.3.3), na co zwrócono uwagę w piśmie ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak OT.4330.20.2020.AZ.2) W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że taki zabieg jest celowy, ponieważ *zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ niewielka część zużycia preparatów, które nie są zalecane do stosowania w populacji docelowej zgodnie z określeniem nazw grup limitowych, w ramach których są refundowane, przypada na pacjentów w wieku ≥ 12 lat*. Dalej wnioskodawca wskazuje, że te produkty generują ok. 1% łącznej sprzedaży refundowanych preparatów białkozastępczych, przez co nie stanowią istotnej grupy w kontekście udziałów w ich łącznej sprzedaży. Włączenie do analiz wszystkich preparatów zamiast tylko tych stosowanych we wnioskowanej populacji może wpływać na wyniki analiz, a w związku z tym na wnioskowanie. Argumentowanie, że tak wygląda praktyka kliniczna – stosowanie przez pacjentów preparatów skierowanych do innych grup wiekowych – nie wydaje się uzasadnione w kontekście szacowania wysokości cen, szczególnie jeśli jest to udział tak nieznaczny, jak wskazuje wnioskodawca. W związku z tym należy uznać, że między BIA a APD, AKL i AE występuje niespójność.
- Sposób szacowania dziennej dawki różni się w AE i BIA. W wariantcie podstawowym AE uwzględniono dobową dawkę PE wynoszącą 59,2 g z czego porównywane interwencje pokrywają 21,6 g białka, pozostała część pokrywana jest natomiast przez inne śspsz stosowane w fenyloketonurii (tzw. uzupełnienie dawki), przy czym w AE nie uwzględniono *compliance*. Natomiast w BIA podstawę stanowią dawki 40,0 g (12-17 lat) i 40,2 g (≥ 18 lat) uwzględniające *compliance* w poszczególnych grupach wiekowych, nie uwzględniono przy tym zastosowanego w AE uzupełnienia dawki. Założenia, z których pochodzą te dane są takie same, jednak w obliczeniach wykorzystano inne oszacowane dawki, co prowadzi do niespójności danych.
- Stopień zastępowania preparatów białkozastępczych przez PKU GMPPro został ustalony na podstawie opinii ekspertów wyrażonej w ankiecie – eksperci oszacowali odsetek pacjentów, którzy mogliby zastąpić PKU GMPPro dotychczas stosowane produkty. Na tej podstawie wnioskodawca oszacował możliwe zmiany w rynku leków. Wiarygodność takich założeń jest ograniczona

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, obejmującą analizę jednokierunkową, w której testowano zmienność parametrów dotyczących: udziału produktów białkozastępczych w diecie (A1), *compliance* u pacjentów w wieku 12-17 lat (B1), poprawa *compliance* po objęciu refundacją PKU GMPPro (C1) oraz stopnia zastępowania preparatów białkozastępczych przez PKU GMPPro (D1). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25. Warianty analizy wrażliwości

Parametr	Wariant analizy	Wartość parametru w kolejnych latach	
		2021	2022
Udział produktów białkozastępczych w diecie	A0*	83%	
	A1	100%	
Compliance w grupie 12-17 lat	B0*	75%	
	B1	70%	
Odsetek pacjentów, u których nastąpi poprawa compliance po wprowadzeniu PKU GMPPro	C0*	0%	
	C1		
Stopień zastępowania przez GMPPro	D0*	 	 
	D1	 	 

* wariant podstawowy

Przetestowano łącznie 4 alternatywne scenariusze, w tym minimalny – zakładający 70% *compliance* u pacjentów w wieku 12-17 lat (B1), i maksymalny – zakładający [] po objęciu refundacją PKU GMPPro (C1) (szczegóły: BIA wnioskodawcy rozdz. 2.10. oraz Aneks A.1.). W Aneksie A.1.3. BIA wnioskodawcy wskazano, że scenariusz minimalny i maksymalny określono na podstawie wyników analizy wrażliwości.

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego w powyższych scenariuszach wynoszą:

- w pierwszym roku w wariancie:
 - A1 w perspektywie NFZ [] mln zł i w perspektywie wspólnej [] mln zł;
 - B1 w perspektywie NFZ [] mln zł i w perspektywie wspólnej [] mln zł;
 - C1 w perspektywie NFZ [] mln zł i w perspektywie wspólnej [] mln zł;
 - D1 w perspektywie NFZ [] mln zł i w perspektywie wspólnej [] mln zł.
- w drugim roku w wariancie:
 - A1 w perspektywie NFZ [] mln zł i w perspektywie wspólnej [] mln zł;
 - B1 w perspektywie NFZ [] mln zł i w perspektywie wspólnej [] mln zł;
 - C1 w perspektywie NFZ [] mln zł i w perspektywie wspólnej [] mln zł;
 - D1 w perspektywie NFZ [] mln zł i w perspektywie wspólnej [] mln zł.

Szczegóły dotyczące skrajnych scenariuszy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym i maksymalnym [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				
Koszty wnioskowanego leku	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Scenariusz minimalny (B1)				
Koszty wnioskowanego leku	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Scenariusz maksymalny (C1)				
Koszty wnioskowanego leku	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]

W pierwszym roku wydatki inkrementalne płatnika publicznego w wariancie minimalnym (B1) wynoszą [], natomiast w wariancie maksymalnym (C1) []. Zakres zmienności wynosi od []% w scenariuszu minimalnym do []% w scenariuszu maksymalnym. Wydatki w perspektywie NFZ i wspólnej są zbliżone. W drugim roku wydatki inkrementalne w wariancie minimalnym wynoszą []. Zakres zmienności wynosi od []% w scenariuszu minimalnym do []% w scenariuszu maksymalnym. Wydatki w perspektywie NFZ i wspólnej są zbliżone.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Zgodnie ze wskazanymi ograniczeniami (patrz rozdz. 6.3.1) wnioskodawca uwzględnił wszystkie śspz wskazane w fenylketonurii. Wykonano analogiczne obliczenia, z których wyłączono preparaty, które nie są wskazane dla wnioskowanej populacji (≥ 12 roku życia). Włączenie tylko preparatów wskazanych w danej populacji powoduje następujące zmiany średniogkosztu 1 grama PE:

- nieskondensowanego:
 - w perspektywie NFZ – z 1,43 zł na 1,38 zł,
 - w perspektywie wspólnej – z 1,51 zł na 1,40 zł,
- skondensowanego:
 - w perspektywie NFZ – z 1,76 zł na 1,77 zł,
 - w perspektywie wspólnej – z 1,77 zł na 1,78 zł.

Tabela 27. Porównanie kosztów inkrementalnych [mln zł] przy uwzględnieniu w szacowaniu średniego kosztu 1 g PE różnych grup śsspz

Kategoria kosztów	Obliczenia wnioskodawcy		Obliczenia własne Agencji	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne: analiza podstawowa – perspektywa NFZ [mln zł]				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne: analiza podstawowa – perspektywa wspólna [mln zł]				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Zmiana średniego kosztu 1 grama PE nieznacznie wpływa na wysokość kosztów inkrementalnych.

6.4. Komentarz Agencji

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz pacjenta).

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy w perspektywie NFZ wskazują na ■■■■■■■■■■ odpowiednio w I. i II. roku refundacji; wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę 4 alternatywnych scenariuszy, w których testowano alternatywne wartości parametrów dotyczących: udziału produktów białkozastępczych w diecie, *compliance* u pacjentów w wieku 12-17 lat, poprawę *compliance* po objęciu refundacją PKU GMPPro oraz stopień zastępowania preparatów białkozastępczych przez PKU GMPPro. Wszystkie warianty potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej – w przypadku objęcia refundacją śsspz PKU GMPPro koszty po stronie płatnika publicznego ■■■■■. Największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych ma przyjęcie w modelu poprawy *compliance* ■■■■■ po objęciu refundacją PKU GMPPro – koszty inkrementalne w tym scenariuszu wynoszą ■■■■■ odpowiednio w I. i II. roku refundacji i są ■■■■■ w analizie podstawowej w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Wśród ograniczeń analizy wnioskodawcy wskazano szacunki dotyczące liczebności populacji, wyliczenia odsetka *compliance* wśród uwzględnianych grup wiekowych, nieuwzględnienie *compliance* oszacowanego przez ekspertów w danych IMiD, włączenie do obliczeń preparatów wskazanych dla innej subpopulacji (poniżej 12 r.ż.) oraz wykorzystanie w obliczeniach w AE i BIA różnych dawek preparatów białkozastępczych, z których każde może wpływać na ostateczne wyniki obliczeń. Biorąc pod uwagę arbitralne wykorzystanie dostępnych danych wiarygodność przedstawionych analiz jest ograniczona, a przedstawione wyniki należy interpretować z ostrożnością.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na

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

Tabela 28. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy oraz porównanie kosztów z analizy wrażliwości

Koszty inkrementalne	2021 [mln zł]	2022 [mln zł]
Oszczędności NFZ		
Całkowite wydatki inkrementalne wariant:		
Podstawowy		
A1		
B1 (wariant minimalny)		
C1 (wariant maksymalny)		
D1		

^a Oszczędności w okresie od maja do grudnia 2021 roku

Zastosowanie powyższego rozwiązania pozwoli na wygenerowanie kolejno w I. i II. roku refundacji. Uwolnione środki

oszacowane

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: PKU GMPPro, GMP, glycomacropeptide. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną – australijską. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla PKU GMPPro

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2018	fenyloketonuria (PKU)	Komisja rekomenduje refundację PKU GMPPro pod warunkiem obniżenia kosztów do poziomu podstawowego komparatora – PKU Glytactin RTD 10

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski PKB per capita wg danych Eurostat za rok 2019; https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en (data dostępu: 20.01.2021 r.)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę PKU GMPPro jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

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

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.11.2020 r., znak PLR.4500.1036.2020 (data wpływu do AOTMiT 01.12.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- PKU GMPPro (o smaku waniliowym), proszek, 532,8 gram (33,3 x 16 saszetek), kod EAN: 8716900590252

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.12.2020 r., znak OT.4330.20.2020.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.01.2021 pismem z dnia 12.01.2021.

Problem zdrowotny

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Jedynymi aktualnie finansowanymi ze środków publicznych preparatami białkowymi są syntetyczne mieszaniny aminokwasów (L-AA), w związku z czym jako komparatory dla interwencji PKU GMPPro uznano białkozastępcze preparaty nieskondensowane i skondensowane refundowane u pacjentów ≥ 12 . r.ż., tj. Milupa PKU 2 mix, Comida PKU B Formula, Milupa PKU 2 shake, Milupa PKU 3 tempora, Phenyl Free 2 HP, Phenyl Free 2, Easiphen, XP Maxamamum, Milupa PKU 3 advanta, Milupa PKU 3, 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.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań oceniających technologię wnioskowaną – PKU GMPPro, w związku z czym nie ma możliwości przedstawienia wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bezpośrednio odnoszących się do ww. preparatu. Wszystkie przedstawione w ramach AKL wyniki dotyczą innych preparatów opartych o glikomakropeptyd, które od preparatu wnioskowanego, różnią się składem, formulacją oraz smakiem. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym wydaje się potraktowanie przedstawionych w ramach analizy klinicznej wyników wyłącznie poglądowo, mając na względzie brak ścisłego przełożenia na preparat PKU GMPPro.

W większości badań nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy dietą GMP i dietą L-AA odnośnie do stężenia Phe we krwi i w osoczu. W 2 badaniach (Ney 2016, Daly 2019b) obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia Phe w osoczu lub krwi u osób przyjmujących dietę opartą na GMP w porównaniu z osobami przyjmującymi dietę L-AA. Należy mieć na uwadze, iż preparaty oparte o glikomakropeptyd są produktami ubogofenyloalaninowymi, natomiast preparaty L-AA – bezfenyloalaninowymi, w związku z czym ich wpływ na poziom stężenia fenyloalaniny w osoczu będzie odmienny. W większości porównań między GMP i L-AA obserwowano brak istotnej statystycznie różnicy odnośnie do końcowego stężenia Tyr we krwi lub osoczu. Spożycie składników odżywczych było porównywalne w obu grupach odnośnie do dziennej wartości energetycznej, dziennej wartości spożytego białka, a także tłuszczów i węglowodanów. Istotną statystycznie różnicę na korzyść GMP w porównaniu z L-AA wykazano odnośnie do średniej dziennej wartości energetycznej pochodzącej z diety (Ney 2016). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do

zmian parametrów antropometrycznych. W zakresie akceptowalności stosowanej diety uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi rodzajami produktów na korzyść GMP względem L-AA odnośnie do cech związanych z łatwością przygotowania, łatwością stosowania poza domem i większą preferencją w stosunku do smaku (Ney 2016) oraz mniejszą uciążliwością związaną z oddechem z ust (Tiele 2019).

Analiza bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa produktów GMP i L-AA została przeprowadzona w 1 badaniu – Ney 2016. W obu porównywanych grupach u żadnego pacjenta nie wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, jak również ciężkie zdarzenie niepożądane. W broszurze produktu PKU GMPPro zawarto informacje, iż preparat ten nie może być jedynym źródłem pożywienia, nie należy stosować go u osób z alergią na mleko krowie, nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat, a także poinformowano, że zdrowie pacjenta zależy od ścisłego przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu przygotowania, stosowania i przechowywania produktu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CMA, porównując stosowanie śsspż PKU GMPPro ze stosowaniem refundowanych syntetycznych bezfenyloalaninowych preparatów białkozastępczych (L-AA) nieskondensowanych (10 produktów) i skondensowanych (11 produktów). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy miesięczny koszt całkowity stosowania ocenianej interwencji wynosi [redacted] w perspektywie NFZ i [redacted] w perspektywie wspólnej. Koszt inkrementalny w perspektywie NFZ mieści się w przedziale od [redacted] dla porównania z produktem [redacted] do [redacted] dla porównania z produktem [redacted]. Z kolei w perspektywie wspólnej koszt inkrementalny wynosi od [redacted] dla porównania z produktem [redacted] do [redacted] dla porównania z produktem [redacted]. Należy przy tym wskazać, że zgodnie z założeniami wnioskodawcy, zarówno PKU GMPPro jak i komparatory pokrywają część zalecanej dziennej podaży białka (tj. 21,6 g z 59,2 g), natomiast pozostała część (tzw. uzupełnienie dawki) dostarczana jest w postaci innych dostępnych L-AA, których koszt został uśredniony i jest taki sam w ramieniu interwencji i komparatorów.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano łącznie 2 scenariusze, oceniające wpływ zmiany wielkości dziennej podaży białka dostarczanej w postaci PKU GMPPro i komparatorów: wariant A1, który zakłada, że cała zalecana dzienna podaż białka (tj. 59,2 g) dostarczana jest w postaci interwencji / komparatora oraz wariant A2, zakładający dawkowanie analogiczne jak w BIA wnioskodawcy (zalecana podaż białka: [redacted] g; dawka interwencji / komparatora: [redacted]; uzupełnienie dawki: [redacted]). Wartość kosztów inkrementalnych zmienia się o [redacted] w wariantcie A1 i o [redacted] w wariantcie A2, przyjmując najniższe wartości dla porównania z produktem [redacted], najwyższe natomiast dla porównania z produktem [redacted]. Koszty inkrementalne wynoszą [redacted] kolejno w obu wariantach.

Biorąc pod uwagę założenia wnioskodawcy dotyczące dawkowania, niezależnie od przyjętej dawki przeprowadzona analiza sprowadza się do porównania kosztu 1 g PE, a oszacowane całkowite koszty stosowania porównywanych śsspż będą zmieniać się proporcjonalnie (na co wskazują również wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz wnioskodawca w AE rozdz. 3.2.3.). Koszt 1 g ekwiwalentu białka w PKU GMPPro wynosi [redacted] w perspektywie NFZ oraz [redacted] w perspektywie wspólnej, natomiast w przypadku komparatorów koszt ten wynosi od 1,13 zł (śsspż Phenyl-Free 2HP) do 2,99 zł (śsspż Milupa PKU 3 tempora) w perspektywie płatnika publicznego oraz od 1,15 zł (śsspż Phenyl-Free 2HP) do 3,22 zł (śsspż Milupa PKU 2 mix) w perspektywie wspólnej, przy czym w perspektywie NFZ w przypadku 19 komparatorów koszt ten jest [redacted] niż koszt PKU GMPPro ([redacted] natomiast w przypadku 2 komparatorów).

Oceniany produkt PKU GMPPro jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, natomiast art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej odnosi się wyłącznie do leków. W związku z powyższym w opinii analityków Agencji **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** nie ma zastosowania.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu PKU GMPPro, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi od [redacted] dla porównania z produktem [redacted] do [redacted] dla porównania z produktem [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują na [redacted] wydatków o [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeanalizował 4 alternatywne scenariusze, w których testowano wpływ zmiany wartości wybranych parametrów na wyniki analizy podstawowej.

Najmniejszy wzrost wydatków z perspektywy NFZ zaobserwowano w scenariuszu, w którym założono 70% *compliance* w grupie wiekowej 12-17 lat – [redacted], odpowiednio w I. i II. roku refundacji. Największy wzrost wydatków z perspektywy NFZ zaobserwowano w scenariuszu, w którym założono [redacted]

po objęciu refundacją produktu leczniczego PKU GMPPro – , odpowiednio w I. i II. roku refundacji. Zakres zmienności wynosi od % w scenariuszu minimalnym do % w scenariuszu maksymalnym.

Wśród ograniczeń przedstawionych analiz wskazano szacunki dotyczące liczebności populacji, wyliczenia odsetka *compliance* wśród uwzględnianych grup wiekowych, nieuwzględnienie *compliance* oszacowanego przez ekspertów w danych IMiD, włączenie do obliczeń preparatów wskazanych dla innej subpopulacji (poniżej 12 r.ż.) oraz wykorzystanie w obliczeniach w AE i BIA różnych dawek preparatów białkozastępczych, z których każde może wpływać na ostateczne wyniki obliczeń. Biorąc pod uwagę arbitralne wykorzystanie dostępnych danych wiarygodność przedstawionych analiz jest ograniczona, a przedstawione wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną, australijską rekomendację pozytywną, w której komisja PBAC rekomenduje refundację PKU GMPPro we wskazaniu fenyloketonuria pod warunkiem obniżenia kosztów do poziomu podstawowego komparatora.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 31. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§2 Rozporządzenia):</p> <p>a) W analizie problemu decyzyjnego (APD) nie uwzględniono suplementu do wytycznych ESPKU 2017 (European Society for Pheny ketonuria and Allied Disorders Treated as Pheny ketonuria) – „PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines”¹ opublikowanego 4 sierpnia 2020 r., a więc przed datą złożenia wniosku.</p> <p>b) Przeprowadzony w ramach analizy klinicznej (AKL) przegląd bazy clinicaltrials.gov nie uwzględnił zakończonego nieopublikowanego badania dotyczącego wnioskowanego preparatu PKU GMPPro, tj. NCT02915510 „Evaluating the Tolerance, Safety and Acceptability of PKU GMPPro, a Whey Protein Derived Feed for the Dietary Management of Pheny ketonuria in Children and Adults - a Pilot Trial”². Jednocześnie wskazano, że nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego technologii wnioskowanej. Wspomniane badanie sponsorowane było przez podmiot odpowiedzialny, co pozwala przypuszczać, że jego wyniki są dostępne dla wnioskodawcy.</p>	?	<p>Wnioskodawca w ramach APD uwzględnił suplement do wytycznych ESPKU 2017.</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie uwzględniono badania NCT02915510, gdyż zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy badanie to</p> <p>[redacted]</p> <p>Biorąc jednak pod uwagę włączenie do przeglądu systematycznego innego badania [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] analitycy Agencji podtrzymują swoje stanowisko dotyczące zasadności włączenia do przeglądu wskazanego w piśmie badania oraz możliwości pozyskania danych od podmiotu odpowiedzialnego, analogicznie ja w przypadku badania [redacted] opisanego w ramach analizy klinicznej.</p>
<p>II. Analiza kliniczna (AKL):</p> <p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W analizach przyjęto, że technologią alternatywną będą wszystkie refundowane białkozastępcze preparaty nieskondensowane i skondensowane w populacji u pacjentów ≥12. r.ż. Jednakże pominięto jeden preparat – Milupa PKU 3 tempora, gdyż przyjęto – jak błędnie napisano w APD wnioskodawcy (rozdz. 6.3, str. 39, przypis dolny) – że preparat ten jest finansowany u dzieci poniżej 12. roku życia. Natomiast w Aneksie A, tabela 19, str. 66 APD podano już prawidłową informację, zgodnie z którą preparat Milupa PKU 3 tempora finansowany jest u kobiet z fenylketonurią w okresie prekoncepcji, podczas ciąży oraz w okresie laktacji, a więc jest finansowany w populacji pacjentów ≥12. r.ż. W związku z powyższym należy zaktualizować przedstawione analizy z uwzględnieniem dodatkowego komparatora w postaci preparatu Milupa PKU 3 tempora.</p>	TAK	-

¹ MacDonald, A., et al. "PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines." Orphanet journal of rare diseases 15.1 (2020): 1-21.; <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01391-y> (22.12.2020 r.)

² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02915510> (22.12.2020 r.)

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>III. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>3. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia):</p> <p>W związku z brakiem dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne, przedstawiona analiza minimalizacji kosztów obarczona jest dużymi ograniczeniami. Dodatkowo należy przedstawić analizę konsekwencji kosztów, w tym przeprowadzić przegląd systematyczny odnośnie do użyteczności stanów zdrowia.</p>	?	<p>Wnioskodawca nie przeprowadził analizy konsekwencji-kosztów, w tym przeglądu systematycznego odnośnie do użyteczności stanów zdrowia, wskazując w odpowiedzi, że „w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy GMP i L-AA. (...) W świetle wytycznych AOTMiT opracowywania analiz HTA efekty kliniczne uwzględnione w analizie ekonomicznej powinny mieć uzasadnienie w wynikach uzyskanych w analizie klinicznej. W konsekwencji efekty kliniczne dla ocenianych interwencji przyjęto w analizie ekonomicznej zgodnie z metodyką uwzględnioną w analizie klinicznej. W szczególności przyjęto, że dane dotyczące efektywności preparatów GMP w leczeniu PKU są reprezentatywne również dla preparatu PKU GMPPro, a efektywność tych produktów jest taka sama jak L-AA. (...) <u>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. W związku z powyższym opracowanie analizy ekonomicznej dla porównania preparatu PKU GMPPro względem komparatorów w postaci CMA stanowi podejście konserwatywne (...) i jednocześnie ograniczające niepewność wyników tej analizy.</u>”</p> <p>Z uwagi na brak badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji i wybranych komparatorów przyjęcie takiej strategii analitycznej budzi zastrzeżenia. Brak dowodów na skuteczność śsspż PKU GMPPro stanowi poważne ograniczenie analizy ekonomicznej.</p> <p>Zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych analiza weryfikacyjna Agencji musi zawierać analizę ekonomiczną, w związku z powyższym w zaistniałej sytuacji przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów wydaje się być jedynym rozwiązaniem i spełnieniem formalnego warunku.</p>
<p>4. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 Rozporządzenia (§5 ust. 2 pkt 6 oraz §6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>W BIA prognozowany poziom refundacji środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego porównano z poziomem refundacji skondensowanych i nieskondensowanych bezyfenyloalaninowych syntetycznych mieszanin aminokwasów, a nie z poziomem refundacji konkretnych produktów będących komparatorami wskazanymi w APD, które to porównanie zostało przeprowadzone w AKL i AE. W oszacowaniach BIA uwzględniono również środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które nie zostały przez wnioskodawcę wskazane jako komparatory.</p> <p>Prognozowany poziom wydatków płatnika publicznego opiera się na zakładanej dziennej dawce środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego,</p>	NIE	<p>W opinii analityków Agencji koszty inkrementalne w BIA powinny zostać oszacowane w oparciu o prognozowaną sprzedaż poszczególnych śsspż stanowiących komparatory, po objęciu refundacją produktu PKU GMPPro, a nie w oparciu o wartości uśrednione. Dawkowanie produktów białkozastępczych powinno być spójne między AE i BIA.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>przy czym wysokość dawki w BIA jest inna niż wysokość dawki wykorzystana do oszacowania kosztu stosowania poszczególnych preparatów w AE.</p> <p>Powyższe założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są niezgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w APD, AKL oraz AE. Przedkładane analizy HTA powinny być spójne w przyjmowanych założeniach.</p>		
<p>5. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>W BIA przytaczane są opinie ekspertów, na podstawie których szacowano liczebność populacji. Zgodnie z bibliografią są to dane pochodzące z badania ankietowego, którego wyniki nie zostały nigdzie przedstawione, w związku z czym nie jest możliwa weryfikacja przedstawionego źródła.</p>	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ahring 2018 Ahring KK, Lund AM, Jensen E, et al. (2018) Comparison of Glycomacropeptide with Phenylalanine Free-Synthetic Amino Acids in Test Meals to PKU Patients: No Significant Differences in Biomarkers, Including Plasma Phe Levels. *J Nutr Metab* 2018:6352919.
- Browne 2018 Browne R, Skeath R, Hallam P, et al. (2018) A glycomacropeptide based protein substitute helps promote stable blood phenylalanine and branched chain amino acids in patients with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism* 123:220.
- Browne RM, Skeath R, Hallam P, Hill M, Fitzachary C. A glycomacropeptide based protein substitute helps promote stable blood phenylalanine and branched chain amino acids in patients with phenylketonuria. Society for Inherited Metabolic Disorders Annual Meeting; 11 marzec 2018; San Diego, California US.
- Browne RM, Reichert U, Skeath R, Hallam P, Hill M, Fitzachary C, Chan H. Greater satiety, stable blood phenylalanine and stable nutrient intake in patients with Phenylketonuria taking a Glycomacropeptide-based protein substitute for 28 days. Genetic Metabolic Dietitians International Conference; kwiecień 2018; Orlando, FL, US.
- Daly 2019b Daly A, Evans S, Chahal S, et al. (2019) The Effect of Glycomacropeptide versus Amino Acids on Phenylalanine and Tyrosine Variability over 24 Hours in Children with PKU: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 11(3):.
- Ney 2016 Ney DM, Stroup BM, Clayton MK, et al. (2016) Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 104(2):334–345.
- Pena 2018 Pena Maria João, et al. The use of glycomacropeptide in patients with phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2018, 10.11: 1794.
- Tiele 2019 Tiele A, Daly A, Hattersley J, Pinto A, Evans S, Ashmore C, MacDonald A, Covington JA. (2019) Investigation of paediatric PKU breath malodour, comparing glycomacropeptide with phenylalanine free L-amino acid supplements. *J Breath Res* 14(1):016001.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASIEM 2017 Inwood A, Lewis K, Balasubramanian S. (2017) Australasian consensus guidelines for the management of phenylketonuria (PKU) throughout the lifespan - Human Genetics Society of Australasia. <https://www.hgsa.org.au/resources/asiem-resources-for-parents-and-families/australasian-consensusguidelines-for-the-management-of-phenylketonuria-pku-throughout-the-lifespan>
- ACMG 2016 Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, Mitchell J, Smith WE, Thompson BH, Berry SA, American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutics Committee. (2014) Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet. Med.* 16(2):188–200.
- ESPKU 2017 (2020) MacDonald A., van Wegberg A. M. J., Ahring K., et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2020) 15:171
- IMiD 2015 Żółkowska J. Postępowanie dietetyczne w klasycznej postaci fenylketonurii. *Standardy Medyczne/Pediatrics* (2014) T. 11: 555-564
- PBAC 2018 Pharmaceutical Benefits Scheme, Glycomacropeptide Formula With Docosahexaenoic Acid With Low Phenylalanine: Sachets containing oral powder 33.3 g, 16 (PKU GMPro); PKU GMPro, <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/Glycomacropeptide-Formula-psd-november-2018>

Pozostałe publikacje

- Raport nr: OT.4330.18.2019 Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion we wskazaniu: Fenylketonuria (nr w BIP 279/2019) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6440-279-2019-zlc>
- Eurostat Baza danych Eurostat https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en (data dostępu: 20.01.2021 r.)

15. Załączniki

15.1. Wykaz analiz wnioskodawcy

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Preparat PKU GMPPro, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenylketonurii dla osób od 12. roku życia, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2020 r.
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Preparat PKU GMPPro, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenylketonurii dla osób od 12. roku życia, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2020 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Preparat PKU GMPPro, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenylketonurii dla osób od 12. roku życia, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2020 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet. Preparat PKU GMPPro, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenylketonurii dla osób od 12. roku życia, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2020 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Preparat PKU GMPPro, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenylketonurii dla osób od 12. roku życia, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2020 r.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla PKU GMPPro zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4330.20.2020.AZ.2

15.2. Wykaz refundowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego finansowanych we wskazaniu: fenylketonuria

Tabela 32. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowane we wnioskowanym wskazaniu: fenylketonuria (na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
216.1, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii skondensowana - przeznaczona dla niemowląt								
Milupa PKU 1, proszek	500 g	5016533644418	252,00	264,60	283,72	283,72	ryczałt	3,20
216.10, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii zawierająca wszystkie składniki odżywcze, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.								
Milupa PKU 2 mix, proszek	400 g	4008976340287	313,95	329,65	347,32	220,67	ryczałt	129,85
Comida PKU B formuła, proszek	500 g	4034341002030	294,33	309,05	329,00	317,73	ryczałt	14,47
Comida PKU B formuła Chocolate, proszek	500 g	4034341002283	284,55	298,78	318,73	317,73	ryczałt	4,20
Comida PKU B formuła Strawberry, proszek	500 g	4034341002290	284,55	298,78	318,75	318,75	ryczałt	3,20
216.11, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, skondensowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż.								
Milupa PKU 2 secunda, proszek	500 g	5016533644432	378,00	396,90	419,32	419,32	ryczałt	3,20
216.12, Diety eliminacyjne w fenylketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.								
Milupa pku 2 shake choco, proszek	500 g (10 sasz. x 50 g)	4008976599234	262,34	275,46	294,85	294,85	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Milupa pku 2 shake truskawkowy, proszek	500 g (10 sasz. x 50 g)	4008976599227	262,34	275,46	294,85	294,85	ryczałt	3,20
216.13, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - przeznaczona dla dzieci i dorosłych								
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875100066	123,45	129,62	144,60	144,60	ryczałt	3,20
216.14, Diety eliminacyjne w fenylketonurii skondensowane, porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.								
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	834 g (30 x 27,8 g)	5016533630992	987,00	1036,35	1074,76	1074,76	ryczałt	3,20
Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	834 g (30 x 27,8 g)	5016533630978	987,00	1036,35	1074,76	1074,76	ryczałt	3,20
Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	834 g (30 x 27,8 g)	5016533630985	987,00	1036,35	1074,76	1074,76	ryczałt	3,20
216.15, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowana, w płynie przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż.								
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny	18 x 250 ml (4500 ml)	5016533625929	500,85	525,89	551,54	551,54	ryczałt	3,20
216.16, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - przeznaczona dla dzieci i dorosłych, w tym dla kobiet w ciąży								
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875100127	181,77	190,86	208,13	208,13	ryczałt	3,20
216.17, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, porcjowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż., w tym dla kobiet w ciąży								
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	1500 g (30 x 50 g)	5016533620368	887,25	931,61	967,40	967,40	ryczałt	3,20
216.18, Diety eliminacyjne w fenylketonurii przeznaczone do stosowania u kobiet w okresie prekoncepcji, podczas ciąży oraz w okresie laktacji								
Milupa PKU 3 tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego	450 g (10 x 45g)	4008976340294	380,10	399,11	421,59	421,59	ryczałt	3,20
216.19, Diety eliminacyjne w fenylketonurii, skondensowane, porcjowane, w płynie, przeznaczone dla pacjentów powyżej 4 r.ż., dorosłych, w tym kobiet w ciąży								
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml	3750 ml (30 x 125 ml)	5016533647686	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62.5 ml	3750 ml (60 x 62,5 ml)	5016533647693	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml	3750 ml (30 x 125 ml)	5016533647747	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 62.5 ml	3750 ml (60 x 62,5 ml)	5016533647754	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 125 ml	3750 ml (30 x 125 ml)	5016533647716	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 62.5 ml	3750 ml (60 x 62,5 ml)	5016533647723	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml	3750 ml (30 x 125 ml)	5016533647778	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 62.5 ml	3750 ml (60 x 62,5 ml)	5016533647785	979,65	1028,63	1066,85	1066,85	ryczałt	3,20
216.2, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - przeznaczona dla niemowląt i małych dzieci								
Phenyl-Free 1, proszek do sporządzania roztworu	454 g	0300875102138	130,42	136,94	152,29	152,29	ryczałt	3,20
216.20, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży								
PKU Cooler 10 Orange, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051370	567,00	595,35	622,73	622,73	ryczałt	3,20
PKU Cooler 10 Purple, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051387	567,00	595,35	622,73	622,73	ryczałt	3,20
PKU Cooler 10 Red, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051363	567,00	595,35	622,73	622,73	ryczałt	3,20
PKU Cooler 10 White, płyn, 10/87 g białka/ml	30 torebek po 87 ml	5060014051394	567,00	595,35	622,73	622,73	ryczałt	3,20
PKU Cooler 10 Yellow, płyn, 10 g białka	30 torebek po 87 ml	5060385941485	567,00	595,35	622,73	622,73	ryczałt	3,20
PKU Cooler 15 Orange, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051424	850,50	893,03	927,86	927,86	ryczałt	3,20
PKU Cooler 15 Purple, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051431	850,50	893,03	927,86	927,86	ryczałt	3,20
PKU Cooler 15 Red, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051417	850,50	893,03	927,86	927,86	ryczałt	3,20
PKU Cooler 15 White, płyn, 15/130 g białka/ml	30 torebek po 130 ml	5060014051479	850,50	893,03	927,86	927,86	ryczałt	3,20
PKU Cooler 15 Yellow, płyn, 15 g białka	30 torebek po 130 ml	5060385941492	850,50	893,03	927,86	927,86	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 Orange, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051547	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 Purple, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051554	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 Red, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051530	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml	30 torebek po 174 ml	5060014051684	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
PKU Cooler 20 Yellow, płyn, 20 g białka	30 torebek po 174 ml	5060385941508	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
216.21, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla pacjentów powyżej 3 r. ż., młodzieży, dorosłych w tym kobiet w ciąży								
PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051745	850,50	893,03	927,85	924,45	ryczałt	6,60
PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051585	850,50	893,03	927,85	924,45	ryczałt	6,60

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051752	850,50	893,03	927,85	924,45	ryczałt	6,60
PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g	30 saszetek po 25 g	5060014051738	850,50	893,03	927,85	924,45	ryczałt	6,60
PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051776	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051639	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051783	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g	30 saszetek po 34 g	5060014051769	1134,00	1190,70	1232,97	1232,97	ryczałt	3,20
216.22, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 6 mca z. do 10 r.ż.								
PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10/24 g białka/g	30 saszetek po 24 g	5060014051455	603,75	633,94	662,29	662,29	ryczałt	3,20
PKU Gel o smaku neutralnym, proszek, 10/24 g białka/g	30 saszetek po 24 g	5060014051448	603,75	633,94	662,29	662,29	ryczałt	3,20
PKU Gel o smaku pomarańczowym, proszek, 10/24 g białka/g	30 saszetek po 24 g	5060014051462	603,75	633,94	662,29	662,29	ryczałt	3,20
216.3, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii nieskondensowana, z długolącuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla niemowląt								
Milupa pku 1 mix, proszek	450 g	4008976340270	117,60	123,48	138,15	138,15	ryczałt	3,20
216.4, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii nieskondensowana, z długolącuchowymi kwasami tłuszczowymi i prebiotykami - przeznaczona dla niemowląt i jako uzupełnienie diety u dzieci do 3 r.ż.								
XP Analog LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego	400 g	5016533644456	136,50	143,33	159,00	159,00	ryczałt	3,20
216.5, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, skondensowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 15 r.ż.								
Milupa PKU 3 advanta, proszek	500 g	5016533644449	425,25	446,51	470,17	470,17	ryczałt	3,20
216.6, Diety eliminacyjne w fenylketonurii porcjowane, w postaci tabletek powlekanych – przeznaczone dla pacjentów powyżej 15 r.ż.								
Milupa PKU 3, tabl. powl.	600 szt. (60 x 10 szt.)	4008976340331	488,25	512,66	537,98	537,98	ryczałt	3,20
216.8, Dieta eliminacyjna w fenylketonurii skondensowana - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.								
Milupa PKU 2 prima, proszek	500 g	5016533644425	325,50	341,78	362,82	362,82	ryczałt	3,20

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