



Rekomendacja nr 99/2025

z dnia 25 lipca 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: PKU GMPPro Mix In we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u chorych na fenyloketonurię powyżej 3 roku życia

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro Mix In we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u chorych na fenyloketonurię powyżej 3 roku życia **pod warunkiem** obniżenia ceny do poziomu kosztów technologii alternatywnej o najbardziej zbliżonym składzie.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny dotyczy oceny zasadności refundacji w aptece na receptę środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro Mix In. Oceniany środek należy do niskofenyloalaninowych syntetycznych mieszanin aminokwasów, w oparciu o glikomakropeptyd, pochodzący z mleka krowiego. Wnioskowane wskazanie obejmuje postępowanie dietetyczne u chorych na fenyloketonurię powyżej 3. roku życia i jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Dla pacjentów z populacji docelowej, aktualnie refundowanymi produktami białkozastępczymi są: preparaty PKU Sphere zawierające glikomakropeptyd (GMP) oraz wiele produktów bezfenyloalaninowych (L-AA).

Istotne znaczenie w ocenie ma analiza kliniczna, w której nie przedstawiono badań porównujących bezpośrednio skuteczność ocenianej technologii z aktywnym komparatorem. Przeprowadzona ocena skuteczności opiera się na jednoramiennym badaniu Delsoglio 2023 dotyczącym preparatu PKU GMPPro Mix In oraz randomizowanych badaniach porównujących preparaty PKU Sphere z L-AA. W badaniu dla PKU GMPPro Mix In wartość początkowa stężenia Phe wyniosła średnio 383 $\mu\text{mol/l}$ (SD=171), natomiast wartość końcowa średnio wyniosła 335 $\mu\text{mol/l}$ (SD=184). Kontrola metaboliczna utrzymała się u 7 pacjentów, u jednego się poprawiła, u 1 pogorszyła się w związku z nieprzestrzeganiem diety, jednak wciąż pozostając w docelowym zakresie. Pozostałe wyniki dotyczą porównań PKU Sphere i L-AA.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie u pacjentów z fenyloketonurią mieszanek aminokwasów o zmniejszonej zawartości fenyloalaniny. Celem postępowania żywieniowego u osób z fenyloketonurią jest osiągnięcie i utrzymanie poziomu fenyloalaniny w zakresie 2-6 mg/dl tj. 120-360 $\mu\text{mol/l}$. Jednocześnie w żadnym z dokumentów nie odniesiono się do konkretnych preparatów.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy, CUR dla PKU GMPPro Mix In wynosi: [redacted]. Średni miesięczny koszt terapii jednego pacjenta wynosi [redacted] zł i jest [redacted] w porównaniu ze wszystkimi komparatorami (zakres: [redacted] zł; [redacted] zł).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują wzrost wydatków o ok [redacted] mln zł w I roku refundacji oraz [redacted] mln zł w II roku refundacji. Ograniczeniem analizy jest przyjęte założenie dotyczące liczby pacjentów, w którym każdy z nich stosuje wyłącznie jeden preparat, kiedy pacjenci mogą stosować różne preparaty jednocześnie.

Fenyloketonuria należy do chorób rzadkich, a wybór i dostępność do preparatów dietetycznych ubogofenyloalaninowych, zwłaszcza dobrze tolerowanych i akceptowanych, jest szczególnie istotny dla indywidualnego dostosowania postępowania w tej jednostce chorobowej. Preparat PKU GMPPro

Mix mógłby zwiększyć różnorodność dostępnych opcji terapeutycznych, wpływając przy tym na jakość życia pacjentów.

Mając na uwadze powyższe, po zapoznaniu się ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie wnioskowanej terapii po spełnieniu warunku określonego jako obniżenie ceny do poziomu kosztów technologii alternatywnej o najbardziej zbliżonym składzie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż): PKU GMPPro Mix In, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 12,5 grama x 30 saszetek (375 gram), GTIN 5016533658293, cena zbytu netto (CZN): [REDAKOWANE] zł. ŚSSPŻ dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, za odpłatnością ryczałtową, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Fenyloketonuria (PKU) to wrodzona genetyczna choroba rzadka, w przebiegu której z powodu niedoboru enzymu hydroksylazy fenyloalaninowej, w organizmie gromadzi się nadmiar aminokwasu fenyloalaniny (Phe). Hydroksylaza fenyloalaninowa odpowiada za przemianę Phe w tyrozynę, a jej niedobór powoduje objawy chorobowe. Częstość występowania fenyloketonurii jest różna w zależności od obszaru geograficznego, w Polsce kształtuje się na poziomie 1:7 000–1:8 000.

Rokowanie w fenyloketonurii uzależnione jest od jak najszybszego rozpoznania i wprowadzenia od pierwszych dni życia diety eliminacyjnej – ubogofenyloalaninowej. Utrzymanie zalecanych wartości stężenia Phe we krwi umożliwia osiągnięcie oczekiwanej długości życia porównywalnej do osób zdrowych. Nieleczona PKU prowadzi do stałej niepełnosprawności intelektualnej.

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2019-2024 odnotowano od 1 855 do 2 046 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E70.0.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca za komparatory dla ocenianej technologii uznał:

- produkty oparte o GMP (PKU Sphere 15 i 20),
- syntetyczne preparaty białkozastępcze (L-AA), bezfenyloalaninowe, skondensowane (Lophlex, PKU Gel, PKU Express 15, PKU Express 20, PKU Cooler 10, PKU Cooler 15, PKU Cooler 20, Milupa PKU 2 prima, Milupa PKU 2 secunda, Milupa PKU 3 advanta, PKU Lophlex Select, PKU Lophlex LQ, Mevalia PKU Motion),
- syntetyczne preparaty białkozastępcze (L-AA), bezfenyloalaninowe, nieskondensowane (PKU Anamix Junior, Phenyl-Free 2; Phenyl-Free 2 HP; Milupa PKU 3 tempora, Milupa PKU 2 mix; Milupa PKU 2 shake; Easiphen; XP Maxamum).

Wybór komparatorów oceniano jako zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

PKU GMPPro Mix In to doustny preparat o następującym składzie: izolat (GMP) kazeinowego 64% (z mleka), L-leucyna, L-tyrozyna, L-arginina, suszony syrop glukozowy, L-histydyna, L-walina, L-cystyna, L-tryptofan, substancja przeciwzbrylająca (dwutlenek krzemu), tauryna, L-karnityna. GMP jest białkiem, które naturalnie posiada niski poziom fenyloalaniny.

Ilość produktu do spożycia i rozcieńczenie muszą być określone wyłącznie przez lekarza lub dietetyka i zależą od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta. Środek spożywczy został dopuszczony przez Główny Inspektorat Sanitarny w 2025 roku do postępowania dietetycznego w potwierdzonej fenyloketonurii (PKU) u dzieci w wieku powyżej 3 lat.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono 23 badania opisane w 47 publikacjach. W rekomendacji przedstawiono wybrane wyniki badań.

W jednoramiennym, prospektywnym badaniu Delsoglio 2023 oceniano PKU GMP Pro Mix In u pacjentów z fenyloketonurią (N=12). Okres leczenia wynosił 28 dni.

W badaniu Daly 2019b (N=18) pacjenci przez każde 14 dni stosowali jeden z poniższych schematów tj.:
-R1: preparat GMP (PKU Sphere) + dieta uwzględniająca spożycie Phe wg norm dla pacjentów z fenyloketonurią;

-R2: preparat GMP (PKU Sphere) + dieta z dodatkowym ograniczeniem Phe

-R3: L-AA + dieta uwzględniająca spożycie Phe wg norm dla pacjentów z fenyloketonurią.

Przez 6-tygodniowy okres badania pacjenci stosowali wszystkie schematy przydzielane w sposób losowy, jednocześnie stanowiąc dla siebie punkt odniesienia.

W badaniu Pinto 2024 (N=12) oceniano dwie grupy, z których pierwsza otrzymywała przez początkowe 16 tyg. preparaty LAA, a przez kolejne 12 tyg. GMP (PKU Sphere). Grupa druga otrzymywała produkt GMP (PKU Sphere) przez pierwsze 12 tyg., a następnie przez kolejne 16 tyg. preparat LAA stosowany przed przystąpieniem do badania.

W badaniach oceniono głównie punkty końcowe odnoszące się do zmiany parametrów laboratoryjnych oraz akceptowalność diety.

Szczegółowe opisy i wyniki badań przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

Punkty końcowe odnoszące się do stężenia Phe

- Wartość początkowa stężenia wyniosła średnio 383 $\mu\text{mol/l}$ (SD=171), była w normie u 7, a powyżej normy u 2 pacjentów. Wartość końcowa stężenia średnio wyniosła 335 $\mu\text{mol/l}$ (SD=184). Kontrola metaboliczna utrzymała się u 7 pacjentów, u jednego się polepszyła, u 1 pogorszyła się w związku z nieprzestrzeganiem diety, jednak wciąż pozostając w docelowym zakresie [Delsoglio 2023].
- Wystąpiła istotna statystycznie (IS) różnica między trzema schematami [R1 vs. R2 $p<0,0001$, R1 vs. R3 $p<0,0001$, R2 vs. R3 $p=0,0009$]. 24-godzinna mediana stężenia wyniosła 290 (zakres: 30-580 $\mu\text{mol/l}$) w R1, 220 (zakres: 10-670 $\mu\text{mol/l}$) w R2 i 165 (zakres: 10-640 $\mu\text{mol/l}$) w R3. We wszystkich punktach czasowych stężenia były najwyższe w R1 i najniższe w R3. Wszystkie mediany poziomów Phe mieściły się w zakresie wytycznych europejskich stężenia Phe w PKU [Daly 2019b].
- Ogólna mediana stężenia w badaniu suchej kropli krwi wyniosła 298 $\mu\text{mol/l}$ i 188 $\mu\text{mol/l}$ odpowiednio w okresie stosowania PKU Sphere i L-AA, średnia różnica wyniosła 114 ± 14 $\mu\text{mol/l}$ i była istotnie statystycznie wyższa ($p<0,001$) na niekorzyść PKU Sphere. Średnie stężenie w osoczu było o 104 ± 64 $\mu\text{mol/l}$ wyższe w okresie stosowania PKU Sphere [Pinto 2024].

Akceptowalność diety

- Satysfakcja ze smaku 8/12 (67%) [Delsoglio 2023].
- W okresie stosowania PKU Sphere akceptowalność diety wynosiła 56-67%, natomiast w okresie L-AA: 58-75%. Nie stwierdzono IS różnic w zakresie akceptowalności parametrów: zapach, smak, posmak, tekstura, opakowanie, trudności w przygotowaniu ani konsumpcji [Pinto 2024].

Sytość

- U pacjentów w okresie stosowania PKU Sphere odczucie sytości było raportowane u 100% badanych po 15 min i 83% po 90 min po spożyciu posiłku. Natomiast w przypadku wyników dla okresu stosowania L-AA odnotowano odpowiednio 100% i 76% [Pinto 2024].

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stosowania PKU GMP Pro Mix In oceniono na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego Delsoglio 2023, w którym nie zareportowano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych, ponad te zgłaszane na początku badania. U 3 pacjentów w trakcie badania ustąpiły raportowane na początku badania zdarzenia niepożądane. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla pacjentów z PKU (N=12) i z tyrozynemią (N=6).

Ocena bezpieczeństwa dla porównania PKU Sphere względem L-AA została przeprowadzona w badaniu Pinto 2024. W okresie stosowania PKU Sphere odnotowano brak występowania dolegliwości żołądkowych, istotnie statystycznie wyższą częstość odczuwania bólu brzucha ($p=0,003$) oraz mniej odczuwanych objawów refluksu i zgagi ($p=0,041$).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem jest brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność ocenianej technologii z aktywnym komparatorem, co przekłada się na konieczność wnioskowania w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych na całej grupie preparatów GMP.

Dla ocenianej interwencji dostępne jest wyłącznie jedno jednoramienne badanie obserwacyjne, do którego włączono małą, heterogeniczną grupę chorych.

Należy zauważyć, że PKU GMPPro Mix In i PKU Sphere różnią się zawartością fenyloalaniny (PKU GMPPro Mix In: 144 mg Phe w 100 g produktu (18 mg w porcji), PKU Sphere: 104 mg Phe w 100 g produktu (28 mg w porcji PKU Sphere 15 i 36 mg w porcji PKU Sphere 20), co oznacza, że wyników badań dla PKU Sphere nie można przenieść na inne śspz zawierające GMP, w tym PKU GMPPro Mix In.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Dla porównania z przyjętymi komparatorami przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji (CCA) w miesięcznym horyzoncie czasowym. Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy NFZ i wspólnej. W Rekomendacji przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ.

Wyniki analizy podstawowej CCA wskazują, że wskaźnik CUR dla PKU GMPPro Mix In jest [] i wynosi: [] zł/QALY. W przypadku PKU Sphere, produktu na bazie GMP, uzyskano porównywalny CUR wynoszący [] zł/QALY. W przypadku L-AA rozrzut wyników zawiera się w zakresie między [] a [] zł/QALY.

Średni miesięczny koszt terapii jednego pacjenta w ocenianym wskazaniu dla PKU GMPPro Mix In wynosi [] (koszt terapii komparatorem waha się od 1 900 zł w przypadku Phenyl-Free 2HP do [] zł w przypadku PKU Sphere).

Progowa CZN, przy której koszt stosowania PKU GMPPro Mix In zrównuje się z kosztem stosowania najtańszego komparatora (Phenyl-Free 2HP) w miesięcznym horyzoncie czasowym wynosi: []

W 5 przeprowadzonych scenariuszach analizy wrażliwości nie dochodzi do zmiany wnioskowania.

Ograniczenia

W analizie przyjęto jedynie miesięczny horyzont czasowy, nie przeprowadzono długoterminowego modelowania kosztów i efektów zdrowotnych. W ocenie efektów zdrowotnych i kosztów dla poszczególnych interwencji obliczono QALY, przypisując dla każdej interwencji taką samą wartość.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.).

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wnioskodawca przeprowadził w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej. Populację oszacowano na: [] (min: [], max: []) w I roku analizy oraz [] (min. [], max. []) w II roku analizy. W rekomendacji przedstawiono wyłącznie perspektywę NFZ.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że refundacja PKU GMPPro Mix In wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o:

- [] (min. []; max. []) mln zł w I roku refundacji;
- [] (min. []; max. []) mln zł w II roku refundacji.

Koszty śsspż w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą odpowiednio [] i [] mln zł.

Ograniczenia

Liczebność populacji docelowej jest [] w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym, oparta o prognozę dotychczasowej sprzedaży na podstawie danych NFZ. Nie przetestowano alternatywnego scenariusza zakładającego [] liczebności docelowej populacji pacjentów, wynikającego np. z faktu, iż refundacja PKU GMPPro Mix In może spowodować [] liczby pacjentów stosujących preparaty białkozastępcze.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie u pacjentów z fenyloketonurią mieszanek aminokwasów o zmniejszonej zawartości fenyloalaniny. Celem postępowania żywieniowego u osób z fenyloketonurią jest osiągnięcie i utrzymanie poziomu fenyloalaniny w zakresie 2-6 mg/dl tj. 120-360 µmol/l. Jednocześnie w żadnym z dokumentów nie odniesiono się do konkretnych preparatów.

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację (PBAC 2022), w której wskazano, iż PKU GMPPro Mix In spełnia australijskie wymagania dotyczące żywności o specjalnym przeznaczeniu medycznym. Wskazano także na brak oczekiwań dotyczących klinicznie istotnej poprawy skuteczności lub zmniejszenia toksyczności w porównaniu z komparatorem oraz na brak oczekiwań w zakresie rozwiązania pilnej i niezaspokojonej potrzeby klinicznej (ze względu na dostępność alternatywnej terapii). Cena za gram ekwiwalentu białka zaproponowana przez wnioskodawcę była taka sama jak dla komparatora (PKU Restore).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, śsspż PKU GMPPro Mix In jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.03.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.544.2025.2.DGO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro Mix In we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u chorych na fenyloketonurię powyżej 3 roku życia”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 92/2025 z dnia 23 lipca 2025 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro Mix In we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u chorych na fenyloketonurię powyżej 3 roku życia.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2025 z dnia 23 lipca 2025 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro Mix In we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u chorych na fenyloketonurię powyżej 3 roku życia.
2. Raport nr OT.423.0.8.2025 Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro Mix In we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u chorych na fenyloketonurię powyżej 3 roku życia Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 27 czerwca 2025 r.