

Rekomendacja nr 129/2018

z dnia 19 grudnia 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktów PKU Sphere 15 o smaku
waniliowym, proszek, 15 g, 27 g; PKU Sphere 15 o smaku
czerwonych owoców, proszek, 15 g, 27 g; PKU Sphere 20 o smaku
czerwonych owoców, proszek, 20 g, 35 g; PKU Sphere 20 o smaku
waniliowym, proszek, 20 g, 35 g, we wskazaniu: dieta eliminacyjna
w fenyloketonurii –skondensowany, porcjowany preparat oparty na
glikomakropeptydach (GMP) w proszku, przeznaczony dla dzieci
powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży.**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego leczniczych PKU Sphere 15 o smaku waniliowym, proszek, 15 g, 27 g; PKU Sphere 15 o smaku czerwonych owoców, proszek, 15 g, 27 g; PKU Sphere 20 o smaku czerwonych owoców, proszek, 20 g, 35 g; PKU Sphere 20 o smaku waniliowym, proszek, 20 g, 35 g, we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii –skondensowany, porcjowany preparat oparty na glikomakropeptydach (GMP) w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej m.in. w zakresie zwiększenia stężenia fenyloalaniny oraz tyrozyny. Należy jednak zaznaczyć, że analiza kliniczna nie odnosi się do całej wnioskowanej populacji docelowej oraz zawiera ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śssp), gdyż tylko jedno z włączonych badań dotyczyło PKU Sphere 20, a pozostałe 2 (Ney 2016, Pinto 2017) dotyczyły innych preparatów zawierających GMP.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie śssp PKU Sphere jest [redacted] w porównaniu do pozostałych preparatów obecnie finansowanych w ocenianym wskazaniu. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności [redacted]

Analiza wpływu na budżet wskazuje, na możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych latach finansowania. Jednakże analiza wnioskodawcy opiera się o niepewne oszacowania w zakresie liczebności populacji docelowej. Uwzględnienie alternatywnych wartości tego parametru (na podstawie opinii eksperta klinicznego) wskazuje, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej może się wiązać z dodatkowymi wydatkami NFZ na poziomie [REDACTED] PLN rocznie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- PKU Sphere 15 o smaku waniliowym, proszek, 15 g, 27 g, EAN 5060385940112, cena zbytu netto: [REDACTED] PLN
- PKU Sphere 15 o smaku czerwonych owoców, proszek, 15 g, 27 g, EAN 5060385940105, cena zbytu netto: [REDACTED] PLN
- PKU Sphere 20 o smaku czerwonych owoców, proszek, 20 g, 35 g, EAN 5060014059840, cena zbytu netto: [REDACTED] PLN
- PKU Sphere 20 o smaku waniliowym, proszek, 20 g, 35 g, EAN 5060014059857 cena zbytu netto: [REDACTED] PLN

we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii –skondensowany, porcjowany preparat oparty na glikomakropeptydach (GMP) w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dostępny w aptece na receptę z poziomem odpłatności dla pacjenta ryczałt w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Fenyloketonuria (ang. phenylketonuria, PKU) jest rzadką 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 (ang. phenylalanine hydroxylase, PAH), enzymu warunkującego przemianę aminokwasu egzogenego fenyloalaniny w tyrozynę. Konsekwencją tego zaburzenia jest nadmierne gromadzenie się fenyloalaniny i fenyloketonów (hiperfenyloalaninemia, HPA) we krwi, mózgu, 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. Częstość występowania PKU różni się w poszczególnych krajach. W Europie występuje u około 1:10 000 noworodków, z większą częstotliwością w Północnej Irlandii (1:4 500) i Turcji, a mniejszą w Finlandii. W Polsce PKU występuje ze średnią częstością ok. 1:7 500 żywych urodzeń, co oznacza, że rocznie rodzi się około 60 dzieci chorych na PKU, a co 46 osoba dorosła jest nosicielem zmutowanego genu. W południowowschodniej części kraju częstość ta jest nieco wyższa i wynosi ok. 1:6 500, podczas gdy w Wielkopolsce kształtuje się na poziomie 1:10 000.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że podstawą postępowania w fenyloketonurii jest dieta ubogofenyloalaninowa, wprowadzona tak szybko, jak jest to możliwe. W części wytycznych zalecane jest stosowanie preparatów białkozastępczych bez- lub niskofenylo-alaninowych oraz preparaty w których źródłem białka stanowią glikomakropeptydy (GMP)

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 105), obecnie w populacji zgodnej z ocenianą (u pacjentów z fenylketonurią, ≥ 4 r.ż.), finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące diety eliminacyjne: Easiphen, Lophlex, Milupa PKU 2 mix, Milupa PKU 2 prima, Milupa PKU 2 secunda, Milupa PKU 2 shake, Milupa PKU 3, Milupa PKU 3 advanta, Milupa PKU 3 tempora, Phenyl-Free 1, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2HP, PKU Anamix junior, PKU Cooler 10, PKU Cooler 15, PKU Cooler 20, PKU Express 15, PKU Express 20, PKU Gel, PKU Lophlex LQ, XP Maxamum.

Wnioskodawca jako komparatory wskazał wszystkie preparaty białkozastępcze refundowane w Polsce, w ramach diety eliminacyjnej w fenylketonurii, mogące być stosowane w populacji docelowej, co należy uznać za zasadne.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

PKU Sphere to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w proszku, oparty na glikomakropeptydach (GMP, cGMP), zawierający niskie ilości fenylalaniny.

Wnioskowane wskazanie obejmuje dietę eliminacyjną w fenylketonurii przeznaczoną dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży (zgodnie ze zleceniem MZ: fenylketonuria). Wskazanie to jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- Daly 2017 – prospektywne badanie eksperymentalne, bez randomizacji, w którym porównywano skuteczność preparatu GMP z białkozastępczymi preparatami bezfenylalaninowymi (L-AA) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (mediana wieku wynosiła 11 lat, zakres: 6-16 lat), chorych na fenylketonurię; Liczba pacjentów wynosiła 22 osoby, a okres obserwacji 6 miesięcy (oraz 12 miesięcy obserwacji pacjentów przed rozpoczęciem badania);
- Ney 2016 - randomizowane badanie dotyczące innych diet zawierających GMP badanie typu cross-over, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo preparatów zawierających GMP (produkty Glytactin) z dietami niskofenylalaninowymi (AA-MF) u pacjentów chorych na fenylketonurię, w wieku powyżej 12 lat (zakres wyniósł: 15-49 lat); Liczba pacjentów wynosiła 32 osoby, a okres obserwacji 11 miesięcy;
- Pinto 2017 - retrospektywne badanie dotyczące skuteczności praktycznej preparatów GMP, w którym pacjentom z fenylketonurią stosującym preparaty niskofenylalaninowe wprowadzano dietę zawierającą GMP. Liczba pacjentów wyniosła 11 osób, w wieku 27 ± 10 lat, średni okres stosowania preparatów GMP: 13 ± 7 miesięcy. Ocenę wyjściową stanowiły wyniki uzyskane 6 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania preparatów GMP, gdy

u pacjentów głównym źródłem białka były preparaty bezfenyloalaninowe. Ponowna ocena była dokonywana po ponad 12. miesiącach stosowania GMP.

Jakość badania Ney 2016 oceniono zgodnie z kryteriami Cochrane. Większość ryzyk wystąpienia błędów określono jako niskie, jedynie, ze względu na brak zaślepienia, ryzyko związane z wykonaniem i detekcją oceniono na wysokie. Ryzyko związane z utajnieniem kodu randomizacji, ze względu na nie odniesienie się do tej kwestii w publikacji, należy określić jako niejasne.

Jakość badań oceniono także wg zaleceń GRADE:

- Daly 2017: niska (ze względu na brak randomizacji, zaślepienia, w większości surogatowe punkty końcowe, wyniki przedstawione głównie w postaci median i ich zakresów).
- Ney 2016: niska (ze względu na brak zaślepienia, zastosowanie metody *cross-over*, w większości surogatowe punkty końcowe. Dane dotyczące badania Ney 2016 pochodzące z rejestru clinicaltrials.gov (NCT01428258) oceniono jako dane bardzo niskiej jakości).

Badanie dotyczące skuteczności praktycznej (Pinto 2017) oceniono na 5/8 pkt wg skali NICE (badanie jednoosobowe, brak stwierdzenia w opisie, że pacjenci byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy).

Skuteczność kliniczna

Badanie Daly 2017

Poniżej przedstawiono wyniki badania odnoszące się do poszczególnych punktów końcowych:

- stężenie fenylalaniny (Phe)
 - w grupie stosującej cGMP po 6 miesiącach obserwacji poziom stężenia fenylalaniny (Phe) we krwi istotnie statystycznie wzrósł względem wartości bazowych (osiągniętych 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania) (mediana): z 275 $\mu\text{mol/l}$ do 317 $\mu\text{mol/l}$. Poziom (mediana) Phe we krwi po 6 miesiącach obserwacji nie przekroczył jednak zalecanego zakresu normy.
 - w grupie stosującej GMP 75% (9 z 12 osób) pacjentów miało wyższy poziom Phe po zakończeniu badania niż rok przed badaniem. U 7 pacjentów konieczne było zmniejszenie ilości spożywanego ekwiwalentu białka pochodzącego z cGMP na rzecz L-AA, w celu uniknięcia przekroczenia zakresu normy na Phe. U 3 pacjentów poziom Phe uległ zmniejszeniu, jednakże przyjmowali oni tylko 20 g ekwiwalentu białka pochodzącego z cGMP (30% spożywanego przez nich ekwiwalentu białka pochodziło z cGMP, a pozostałe 70% z L-AA).
 - Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między stosowaną dawką cGMP a zmianą poziomu Phe we krwi (współczynnik korelacji Pearsona wyniósł $r=0,068$).
 - W grupie kontrolnej (L-AA) poziom Phe we krwi uległ obniżeniu względem wartości bazowych (mediana): z 325 $\mu\text{mol/l}$ do 280 $\mu\text{mol/l}$, jednak wykazana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.
- Stężenie tyrozyny (Tyr)
 - W grupie cGMP wykazano istotną statystycznie redukcję stężenia Tyr we krwi po 6. miesiącach obserwacji względem wartości bazowych. Autorzy badania podkreślili, że wyniki uzyskane w 6. miesiącu obserwacji nadal przekraczały dolną granicę normy na stężenie Tyr we krwi.
 - W grupie stosującej L-AA poziom Tyr we krwi po 6 miesiącach obserwacji względem wartości początkowych nie uległ zmianie.

- Stosunek poziomu fenyloalaniny do tyrozyny
 - W 6. miesiącu obserwacji, w grupie stosującej cGMP stwierdzono istotną statystycznie zmianę stosunku poziomu Phe : Tyr względem wartości bazowych. W grupie kontrolnej różnice te nie uzyskały istotności statystycznej.
- Spożycie składników odżywczych
 - Całkowite spożycie białka (z różnych źródeł, tj. żywność naturalna, preparaty bez- i niskofenyloalaninowe) było porównywalne pomiędzy grupami cGMP i L-AA. W obu grupach spożywano o 50% więcej białka pochodzenia naturalnego niż ilość zalecana dla danego pacjenta.
 - W grupie cGMP dodatkowe spożycie fenyloalaniny (mediana: 60 mg, co odpowiada zawartości Phe w 1,2 g białka pochodzenia naturalnego) pochodziło z preparatów zawierających cGMP.
 - Spożycie energii było podobne w obu porównywanych grupach.
- Ocena antropometryczna
 - Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami cGMP i kontrolną w odniesieniu do masy ciała, wzrostu i wskaźnika BMI, zarówno dla wartości początkowych i końcowych tych parametrów.
- Akceptowalność diety
 - 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.

Badanie Ney 2016

Poniżej przedstawiono wyniki badania odnoszące się do poszczególnych punktów końcowych:

- Stężenie fenyloalaniny (Phe)
 - Stężenie Phe we krwi w 3. tygodniu obserwacji nie różniło się między porównywanymi grupami: w grupie GMP wynosiło $497 \pm 34 \mu\text{mol/l}$, a w grupie AA-MF: $444 \pm 34 \mu\text{mol/l}$.
 - W populacji ogólnej, niezależnie od stopnia nasilenia choroby, w grupie GMP obserwowano wzrost stężenia Phe we krwi względem wartości początkowych, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej ($62 \pm 40 \mu\text{mol/l}$; $p=0,136$).
 - W grupie AA-MF stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia Phe we krwi względem wartości początkowych ($-85 \pm 40 \mu\text{mol/l}$; $p=0,044$). Różnica zmian stężenia Phe we krwi względem wartości początkowych między porównywanymi grupami była istotna statystycznie ($p=0,0008$).
 - Wyniki dla subpopulacji pacjentów z klasyczną postacią fenylketonurii (20 pacjentów) były zbieżne z wynikami dla populacji ogólnej.
- Stężenie tyrozyny (Tyr)
 - Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do poziomu Tyr we krwi (GMP: 42 ± 3 vs AA-MF: 46 ± 3) w 3. tygodniowym okresie obserwacji.
- Stosunek poziomu fenyloalaniny do tyrozyny

- Wykazano istotną statystycznie różnicę między porównywanymi grupami w odniesieniu do zmiany stosunku stężeń Phe : Tyr ($2,42 \pm 1,38$ vs $-3,65 \pm 1,37$; $p=0,0006$). W 3. tygodniowym okresie obserwacji, w grupie pacjentów stosujących GMP stosunek Phe : Tyr w porównaniu z wartościami początkowymi uległ wzrostowi ($2,42 \pm 1,38$; $p=0,0889$), natomiast w grupie AA-MF istotnej statystycznie redukcji ($-3,65 \pm 1,37$; $p=0,0128$).
- Spożycie składników odżywczych
 - W grupie GMP stwierdzono istotną statystycznie większą niż w grupie AA-MF wartość energetyczną dostarczaną z żywności medycznej (32% vs 23%; $p<0,002$) oraz liczbę porcji przyjmowanych w ciągu doby przez pacjenta oceniana na 3-4 wizycie ($3,74$ vs $2,43$; $p=0,001$).
 - W grupie GMP wykazano istotnie statystycznie niższe niż w grupie AA-MF stężenia lizyny (odpowiednio: 128 vs 150; $p<0,001$) i waliny (159 vs 201; $p<0,001$), natomiast istotnie statystycznie wyższe stężenia treoniny (149 vs 112; $p<0,001$) i fenyloalaniny (777 vs 655; $p=0,001$).
 - W odniesieniu do pozostałych parametrów odnoszących się do spożycia składników odżywczych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
- Akceptowalność diety
 - Na podstawie badania kwestionariuszowego (6-stopniowa skala, gdzie 1 = bardzo nie lubię, a 6 = bardzo lubię), wykazano, że w grupie GMP były istotnie statystycznie wyższe oceny niż w grupie AA-MF w odniesieniu do następujących kwestii:
 - lubienia 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 $3,83 \pm 0,26$; $0,003$),
 - wygody stosowania produktu poza domem ($4,47 \pm 0,23$ vs $3,34 \pm 0,31$; $p=0,001$).
- Ocena neuropsychologiczna
 - Na podstawie kwestionariusza BRIEF (ang. *Behavior Rating Inventory of Executive Function*, skala oceniająca zachowanie funkcji wykonawczych u dzieci w różnym środowisku) stwierdzono brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do funkcji neuropsychologicznych.
- Parametry biochemiczne
 - W grupie GMP w porównaniu do grupy AA-MF wykazano istotnie statystycznie większą zawartość CO_2 we krwi mierzonej podczas 4. wizyty ($26 \pm 0,6$ vs $24 \pm 0,6$; $p=0,019$) oraz wyższe stężenie albumin (odpowiednio: $4,35 \pm 0,04$ vs $4,24 \pm 0,04$; $p=0,027$). W odniesieniu do pozostałych parametrów nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Skuteczność praktyczna

W badaniu Pinto 2017, u pacjentów stosujących GMP mediana poziomu Tyr istotnie statystycznie wzrosła względem wartości początkowych ($52,0 \pm 19,2$ vs $63,2 \pm 25,6$; $p=0,033$), wykazano też istotne statystycznie zmniejszenie się stosunku poziomu Phe do Tyr (10,4 (zakres: 7,1; 23,0) vs 7,5 (zakres: 5,6; 20,3); $p=0,041$). Natomiast wykazano brak istotnych statystycznie różnic w poziomie Phe we krwi

w porównaniu do wartości wyjściowych (mediana: 8,6 (zakres: 5,6; 12,3) vs 9,0 (zakres: 5,8; 14,6); p=0,594).

Stężenie hemoglobiny glikowanej u pacjentów po wprowadzeniu do diety preparatów GMP zmniejszyło się względem wartości początkowych (5,1% ± 0,4 vs 5,0% ± 0,3; p=0,011). Pozostałe parametry biochemiczne, ciśnienie krwi oraz wyniki pomiarów antropometrycznych i składu ciała nie uległy zmianie.

Bezpieczeństwo

Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem oceniane były jedynie w badaniu Ney 2016. W okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie w żadnej z porównywanych grup (GMP vs AA-MF) nie zaraportowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego ani innego niż ciężkie zdarzenia niepożądanego. W badaniu nie wskazano, czy były raportowane jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane.

Informacje na podstawie etykiet PKU Sphere oraz protokołu dot. PKU Sphere

Ogólne zalecenia dotyczące stosowania PKU Sphere

PKU Sphere 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-aminokwasy przez PKU Sphere.

Bezpieczeństwo stosowania GMP zostało potwierdzone w przedklinicznych modelach zwierzęcych oraz małych próbach klinicznych na ludziach i w analizach przypadków. W badaniu van Calcar 2009 (badanie cross-over, GMP-AA vs L-AA, 11 pacjentów, 2 okresy obserwacji po 4 dni) nie stwierdzono żadnych fizycznych problemów, żaden z pacjentów nie wskazał, by GMP-AA negatywnie wpływał na zdrowie.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Stany chorobowe

W trakcie współwystępujących chorób nie należy zaprzestawać stosowania PKU Sphere. Możliwe jest podzielenie dziennej dawki produktu na mniejsze, częściej podawane porcje.

Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Na stronach Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), Europejskiej Agencji ds. Leków (ang. European Medicines Agency, EMA), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa ocenianego preparatu.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Analiza kliniczna nie zawiera dowodów naukowych odnoszących się do wszystkich pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.
 - Nie odnaleziono żadnych badań obejmujących pacjentów pediatrycznych w wieku 4-5 lat. W badaniu Daly 2017 kryteria włączenia obejmowały pacjentów w wieku 5-16 lat, jednakże ostatecznie do badania włączono jedynie pacjentów w wieku od 6 do 16 r.ż.
 - Dla grupy pacjentów > 16 r.ż. nie odnaleziono badań oceniających skuteczność wnioskowanego śsspż. Dostępne są jedynie wyniki z badań Ney 2016 i Pinto 2017, w których interwencję stanowiły inne produkty zawierające GMP.
- Nie odnaleziono badań oceniających bezpieczeństwo stosowania PKU Sphere. W badaniu Daly 2017 nie oceniano bezpieczeństwa porównywanych produktów. Przekłada się to na brak jakichkolwiek wyników bezpieczeństwa produktów GMP w populacji pediatrycznej w wieku 4-15 lat. Kryteria włączenia do badania Ney 2016 obejmowały pacjentów ≥ 12 r.ż., jednakże ostatecznie do badania włączono 5 pacjentów w wieku 17-18 lat oraz pacjentów dorosłych (18-49 lat), a wyniki zostały przedstawione zbiorczo.
- W badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Wszystkie badania dotyczyły mało licznych populacji (zakres w badaniach: od 11 do 30 pacjentów). Należy jednak zauważyć, że fenylketonuria jest chorobą rzadką.
- Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania Ney 2016 17% stosowało sapropterynę (lek Kuvan: w PKU zwiększa aktywność PAH, w niedoborze BH4 zastępuje BH4).
- W żadnym badaniu włączonym do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie wskazano wprost, że stosowaną interwencją był wnioskowany śsspż PKU Sphere. Jednakże w badaniu Daly 2017 stosowano preparat GMP o niskiej zawartości fenylalaniny, którego skład w większości jest zgodny ze składem PKU Sphere 20 (drobne różnice w zawartości m. in.: węglowodanów, tłuszczów nasyconych, DHA, glicyny, leucyny, tyrozyny i fenylalaniny), ponadto sponsorem tego badania jest podmiot odpowiedzialny wnioskowanego śsspż, w związku z czym można przypuszczać, iż w badaniu interwencję stanowiło stosowanie PKU Sphere. Wnioskodawca poinformował także, że w nawiązaniu do powiadomienia o zamiarze wprowadzenia po raz pierwszy do obrotu PKU Sphere nastąpiły w jego składzie nieznaczne zmiany.
- W badaniach Ney 2016 oraz Pinto 2017 interwencję stanowiły inne produkty dostarczające ekwiwalent białka pochodzący z GMP niż wnioskowany śsspż. Należy zwrócić uwagę, że niskofenylalaninowe preparaty GMP przeznaczone dla pacjentów z PKU mogą się różnić od wnioskowanego PKU Sphere zawartością Phe i innych aminokwasów, zawartością pozostałych składników, a także pod względem właściwości organoleptycznych czy postaci, co może wpływać na przestrzeganie przez pacjenta diety, jego jakość życia, a także skuteczność i bezpieczeństwo badanej interwencji. Wskazano, że w badaniu Ney 2016 pacjenci przyjmowali: Glytactin Bettermilk (20 osób), Glytactin RESTORE (18 osób), Glytactin COMPLETE 15 (14 osób), Glytactin RTD 15 (9 osób), Glytactin RESTORE LITE (7 osób), CaminoPro Pudding with Glytactin (7 osób), Glytactin SWIRL Caramel (2 osoby). Jeden pacjent mógł stosować różne śsspż. Natomiast w badaniu Pinto 2017 stosowano Glytactin BetterMilk (10 pacjentów) lub Glytactin RTD (1 pacjent). Należy zauważyć, że wnioskowany PKU Sphere ma postać proszku przeznaczonego do rozpuszczania w odpowiedniej ilości

wody, natomiast inne produkty GMP występują również w innych postaciach, np. Glytactin RESTORE w postaci gotowego do picia napoju czy Glytactin COMPLETE 15 w postaci batonika spożywanego zamiast posiłku. Może mieć to bezpośredni wpływ na wyniki odnoszące się do akceptowalności i przestrzegania diety ubogofenyloalaninowej i pośredni na poziom Phe we krwi.

- W badaniu Daly 2017 u pacjentów stosujących preparaty GMP, w przypadku przekroczenia zalecanego poziomu Phe we krwi, mierzonego przez 3 kolejne tygodnie, zmniejszano ilość ekwiwalentu białka pochodzącego z produktów GMP i zastępowano je preparatami bezfenyloalaninowymi: dotyczyło to 42% pacjentów. W związku z tym, w grupie GMP na początku badania mediana odsetka ekwiwalentu białka pochodzącego z GMP stanowiła 100%, natomiast po 6 miesiącach obserwacji: 50%.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka (RSS), w ramach którego

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z użyciem techniki użyteczności kosztów, przyjmując dożywni (74-letni) horyzont czasowy z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.: koszty śsspż. Uznano, że są to jedyne koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PKU Sphere w miejsce diet syntetycznych w perspektywie NFZ i wspólnej, bez względu na zastosowanie lub niezastosowanie RSS, jest [REDAKTOWANE]

Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem wyniósł:

- w perspektywie NFZ: [REDAKTOWANE] tys. PLN/QALY (z RSS: [REDAKTOWANE] tys. PLN /QALY);
- w perspektywie wspólnej: [REDAKTOWANE] tys. PLN/QALY (z RSS: [REDAKTOWANE] tys. PLN /QALY).

Wartości te znajdują się [REDAKTOWANE] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej wnioskodawcy oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto śsspż, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- z perspektywy NFZ:
 - za opakowanie PKU Sphere 15: [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE] PLN z RSS);
 - za opakowanie PKU Sphere 20: [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE] PLN z RSS);
- z perspektywy wspólnej:
 - za opakowanie PKU Sphere 15: [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE] PLN z RSS);
 - za opakowanie PKU Sphere 20: [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE] PLN z RSS).

Oszacowane wartości progowe są [REDAKTOWANE] od wnioskowanych cen zbytu netto produktów PKU Sphere 15 i PKU Sphere 20.

[REDAKTOWANE]

W opinii wnioskodawcy wykonanie analizy probabilistycznej nie było możliwe.

Ograniczenia analizy

Ograniczenia dotyczące analizy klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej i wpływają na niepewność wyników analizy klinicznej.

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- W analizie ekonomicznej różnice w użyteczności między porównywanymi technologiami oparto o założenie, że produkt PKU Sphere pozwoli na przyjęcie zalecanej dobowej dawki białka, natomiast stosowanie komparatora będzie związane z dostarczeniem mniejszej dawki niż zalecana w populacji pacjentów, którzy mają problem z compliance (a tym samym problemy z utrzymaniem prawidłowego poziomu Phe). Niniejsze założenie nie ma odzwierciedlenia w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej. W modelu wnioskodawcy zawarto wyższe wartości stężenia Phe, np. dla komparatora, niż te wynikające z badań po zastosowaniu porównywanych terapii. Miało to przełożenie na oszacowane użyteczności, a tym samym uzyskane QALY.
- W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano jako komparator wszystkie refundowane we wnioskowanym wskazaniu śsspż, podczas gdy w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet wnioskodawcy przyjmuje się jako komparatory jedynie śsspż, zawierające taką samą ilość białka w opakowaniu zbiorczym, co wnioskowane preparaty PKU Sphere.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty takie jak:

- Warto zauważyć, że w analizie podstawowej stuprocentowy odsetek chorych z brakiem compliance jest założeniem przyjętym przez wnioskodawcę, a jego alternatywna wartość powoduje największy wzrost ICUR. Parametr ten obciążony jest największą niepewnością.
- W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości braku tolerancji produktu PKU Sphere przez pacjentów, co może wpłynąć na zawyżenie oszacowanego efektu zdrowotnego.
- W analizie podstawowej w zakresie jakości życia wykorzystano dane z badania Bik-Multanowski 2008, przeprowadzonego na populacji dorosłych pacjentów z PKU w Polsce. Jednocześnie w analizie wnioskodawcy nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na zmapowanie jakości życia w skali PGWBI (z badania Bik-Multanowski 2008) na skalę EQ-5D, w związku z czym wnioskodawca dokonał własnych estymacji, które związane są z niepewnością.
- Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z 26 listopada 2018 r. w sprawie leków refundowanych zmieniły się (obniżyły) ceny pięciu produktów PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym, neutralnym, owoców leśnych, pomarańczowym i waniliowym), przy czym zmiana ta nie ma wpływu na wyniki analizy (niniejszych produktów nie uwzględniono w obliczeniach, gdyż zawierały inną ilość białka w opakowaniu niż wnioskowane śsspż).
- W obliczeniach wnioskodawcy wykorzystano ceny komparatorów na podstawie obwieszczenia MZ, które nie zawierają ewentualnych RSS, w związku z czym mogą one nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ.

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

PKU Sphere jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego i w związku z tym zapisy z art. 13. ust. 3. ustawy o refundacji nie dotyczą niniejszego produktu.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego rozpoczęcia refundacji śsspż PKU Sphere przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika i pacjenta). W oszacowaniach uwzględniono te same kategorie kosztowe co w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji rozpoczynającą stosowanie wnioskowanej technologii określono na 42 (min/max: 41/43) osób w I roku i 130 (min/max: 126/134) osób w II roku refundacji.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianych śsspż będzie związane z [REDAKTOWANE]:

- bez RSS:
 - w I roku refundacji w wysokości [REDAKTOWANE] PLN i
 - w II roku refundacji w wysokości [REDAKTOWANE] PLN;
- z RSS:
 - w I roku refundacji w wysokości [REDAKTOWANE] PLN i
 - w II roku refundacji w wysokości [REDAKTOWANE] PLN.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy wnioskodawcy miała zmiana udziału preparatów PKU Sphere w rynku. W wariancie minimalnym (10% udziału) bez i z RSS wydatki inkrementalne zmniejszały się o [REDAKTOWANE] w I i II roku refundacji, natomiast w wariancie maksymalnym (30% udziału) bez i z RSS wydatki inkrementalne zwiększały się o [REDAKTOWANE] w I i II roku refundacji w porównaniu do wyników analizy podstawowej.

Ograniczenia analizy

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano jako komparator wszystkie refundowane we wnioskowanym wskazaniu śsspż, podczas gdy w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet wnioskodawcy przyjmuje się jako komparatory jedynie śsspż, zawierające taką samą ilość białka w opakowaniu zbiorczym, co wnioskowane preparaty PKU Sphere.

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Oszacowanie liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Wnioskodawca przyjął założenie, iż wnioskowane preparaty będą stosowane jedynie przez pacjentów aktualnie stosujących śsspż o takiej samej zawartości białka w zbiorczym opakowaniu (450 g białka dla preparatów PKU Sphere 15 oraz 600 g białka dla preparatów PKU Sphere 20). W ten sposób oszacowana liczebność całej populacji docelowej wynosi ~800, natomiast zgodnie z danymi NFZ refundowane śsspż we wnioskowanym wskazaniu otrzymywało w Polsce: 1 677 pacjentów w 2015 r., 1 706 pacjentów w 2016 r., 1 748 pacjentów w 2017 r. oraz 1 699 pacjentów w I, II i III kwartale 2018 r. Należy wskazać, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego pacjenci z PKU rzadko korzystają wyłącznie z jednego preparatu dietetycznego, lecz zwykle korzystają z 2-3 różnych produktów o zróżnicowanej konsystencji, objętości zapachu i smaku. Dodatkowo ekspert wskazuje, że wnioskowane śsspż mogą być stosowane również przez m.in. pacjentów z łagodną postacią PKU, którzy aktualnie nie stosują żadnych śsspż. W związku z powyższym, przyjęte przez wnioskodawcę założenie, iż preparaty PKU Sphere będą stosowane wyłącznie przez pacjentów aktualnie przyjmujących refundowane śsspż o takiej samej zawartości białka w zbiorczym opakowaniu, jest wątpliwe. Wnioskowane preparaty będą mogły być stosowane przez wszystkich pacjentów z PKU w wieku powyżej ≥4 r.ż., niezależnie od aktualnie

stosowanego lub niestosowanego leczenia za pomocą refundowanych we wnioskowanym wskazaniu śsspż.

- W analizie wnioskodawcy założono, iż przejmowanie rynku będzie następowało stopniowo i stan równowagi (w wariancie podstawowym wynoszący 20% udziałów) zostanie osiągnięty w ostatnim miesiącu II roku horyzontu czasowego. W związku z powyższym wyniki analizy dla I i II roku analizowanego horyzontu czasowego przedstawiają wydatki płatnika publicznego ponoszone w trakcie przejmowania rynku przez wnioskowane preparaty. Tym samym wyniki analizy wnioskodawcy nie przedstawiają rocznych wydatków płatnika publicznego po przejściu, założonych w analizie, udziałów w rynku. W związku z powyższym, uwzględniając przyjęte w AWB wnioskodawcy założenia, należy zwrócić uwagę, że roczne wydatki płatnika po ustaleniu równowagi rynkowej (założenie o 20% udziale w rynku) będą wyższe niż te przedstawione dla II roku analizy.
- Oszacowanie docelowych udziałów w rynku również przeprowadzono przy uwzględnieniu założenia o stosowaniu wnioskowanych preparatów tylko przez pacjentów aktualnie stosujących śsspż o takiej samej zawartości białka w zbiorczym opakowaniu. Odnaleziono 4 tego typu preparaty i na tej podstawie założono, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, na rynku będzie 5 preparatów o takiej samej zawartości białka w opakowaniu i podzielą się one udziałami równomiernie (20%). Przyjęcie tego założenie może zawyżać wyniki analizy wnioskodawcy, gdyż wnioskowane preparaty mogą teoretycznie konkurować z kilkunastoma aktualnie refundowanymi w Polsce we wnioskowanym wskazaniu preparatami.

Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę opinię eksperta klinicznego, obliczono, że u ok 400 pacjentów rocznie, będzie można zastosować wnioskowaną technologię, po objęciu jej refundacją. Tym samym przeprowadzono obliczenia własne Agencji, w których do modelu wnioskodawcy zaimplementowano ww. liczbę pacjentów. Poniższe oszacowania przedstawiono dla jednego roku, w którym wnioskowana technologia osiągnęłaby nasycenie rynku (czyli jest stosowana u 400 pacjentów).

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazały, że objęcie refundacją ocenianych śsspż będzie związane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w wysokości:

- bez RSS: ██████████ PLN rocznie;
- z RSS: ██████████ PLN rocznie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Aktualna propozycja wnioskodawcy, ██████████, nie ogranicza wydatków płatnika w istotny sposób. ██████████
██████████ Tym samym propozycja powinna zostać pogłębiona.

Ponadto, ze względu na trudności z precyzyjnym oszacowaniem populacji docelowej oraz liczby pacjentów stosujących śsspż w nowym scenariuszu wnioskodawca, oprócz ██████████, mógłby uwzględnić pogłębienie RSS, np. o mechanizm wyznaczający maksymalne wydatki płatnika (capping).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w fenyloketonurii:

- Sendecka 2001
- European Society for Phenylketonuria (ESPKU) 2017
- National Society for Phenylketonuria (NSPKU) 2014
- Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) 2005
- American College for Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2015
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2014
- National Institutes of Health (NIH) 2001

Wszystkie wytyczne wskazują, iż podstawą postępowania w fenyloketonurii jest dieta ubogofenyloalaninowa, wprowadzona tak szybko, jak jest to możliwe. W 5 wytycznych (ESPKU 2017, ACMG 2014, AFDPHE 2005, NIH 2001, Sendecka 2001) zalecane jest stosowanie preparatów białkozastępczych bez- lub niskofenylo-alaninowych. Dodatkowo w wytycznych ACMG 2014 żywność bez- lub ubogofenyloalaninowa pod względem medycznym uznana jest za niezbędną dla pacjentów z PKU. Wytyczne zalecają utrzymanie diety przez okres całego życia (NSPKU 2014, NIH 2001, Sendecka 2001), natomiast dieta eliminacyjna nie powinna być przerywana przed ukończeniem 8 r.ż. (NIH 2001) lub 10 r.ż. (AFDPHE 2005).

W 2 wytycznych odniesiono się wprost do stosowania preparatów GMP. Według najnowszych wytycznych (ESPKU 2017) alternatywą dla preparatów bezfenyloalaninowych, mogą być preparaty, w których źródłem białka jest GMP zawierające niewielkie ilości Phe. Autorzy wytycznych wskazali, iż istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania GMP u ludzi, ponadto, GMP nie należy traktować jako alternatywnego ekwiwalentu białka dla dzieci z PKU oraz kobiet w ciąży, dopóki nie będzie dostępnych więcej danych. W wytycznych ACMG 2014 wskazano natomiast, że GMP charakteryzuje się bardzo niską zawartością Phe, w związku z czym stanowi źródło białka w środkach spożywczych medycznego przeznaczenia. Natomiast w polskich wytycznych wskazano, iż podstawą diety u pacjentów z PKU są m.in. preparaty niskofenyloalaninowe produkowane na bazie hydrolizatów białkowych (w tym GMP).

Wszystkie wytyczne wskazują na konieczność regularnego monitorowania stężenia fenyloalaniny (Phe) we krwi. We wszystkich wytycznych wskazane są dopuszczalne wartości stężenia Phe we krwi u pacjentów z fenylketonurią, w zależności od wieku. W większości wytycznych zalecana wartość mieści się w przedziale 120-360 $\mu\text{mol/l}$. Dodatkowo, w wytycznych ESPKU 2017, ACMG 2014 oraz Sendecka 2001 wskazane są zalecane ilości podaży Phe i białka z dietą w zależności od wieku.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee z 2016 i 2017 roku. Rekomendacja z 2016 r. dotyczyła PKU Sphere stosowanego u pacjentów z fenylketonurią, w wieku 10 lat i powyżej. Natomiast rekomendacja z 2017 r. dotyczyła PKU Sphere 15 stosowanego u pacjentów z fenylketonurią (nie wskazano ograniczenia wiekowego) oraz zmiany nazwy PKU Sphere (ocenianego w 2016 r.) na PKU Sphere 20.

W odnalezionych dokumentach zwrócono głównie uwagę na ograniczone korzyści ze stosowania PKU Sphere dla pacjentów z fenylketonurią oraz wskazano, iż produkt ten można stosować wymiennie z innymi podobnymi środkami spożywczymi, indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta. W obu rekomendacjach wskazano na brak badań klinicznych dotyczących PKU Sphere.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę PKU Sphere 15 jest finansowany w [] krajach UE i EFTA, natomiast PKU Sphere 20 jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w żadnym o PKB zbliżonym do Polski. []

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 1.10.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2665.2018.PB.4; PLR.4600.2666.2018.4.PB; PLR.4600.2667.2018.4.PB; PLR.4600.2668.2018.4.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją śsspż, PKU Sphere 15 o smaku waniliowym, proszek, 15 g, 27 g, EAN 5060385940112, PKU Sphere 15 o smaku czerwonych owoców, proszek, 15 g, 27 g, EAN 5060385940105, PKU Sphere 20 o smaku czerwonych owoców, proszek, 20 g, 35 g, EAN 5060014059840, PKU Sphere 20 o smaku waniliowym, proszek, 20 g, 35 g, EAN 5060014059857; 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 131/2018 z dnia 17 grudnia 2018 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenylketonurii – skondensowany, porcjowany preparat oparty na glikomakropeptydach (GMP) w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2018 z dnia 17 grudnia 2018 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenylketonurii – skondensowany, porcjowany preparat oparty na glikomakropeptydach (GMP) w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży
2. Raport nr OT.4330.17.2018 „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenylketonurii – skondensowany, porcjowany preparat oparty na glikomakropeptydach (GMP) w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży”. Data ukończenia: 5 grudnia 2018 r.