

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4330.20.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro we wskazaniu: fenyloketonuria u pacjentów powyżej 12. roku życia

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Edyta Grabowska - Woźniak

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro we wskazaniu: fenyloketonuria u pacjentów powyżej 12. roku życia Czego dotyczy DKI4:

- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości~~
~~dotyczącego:~~

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

.....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaję Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....
.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

11.02.2021 Edyta Grabowska-Woźniak

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

11.02.2021 Edyta Grabowska-Woźniak

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.2.1.1 str. 32	<p>Dotyczy wyników analizy skuteczności w obszarze parametrów laboratoryjnych – stężenia fenylalaniny (Phe) i tyrozyny (Tyr)</p> <p>W ramach analizy klinicznej w 2 badaniach obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia Phe w osoczu lub krwi u osób stosujących dietę opartą na glikomakropeptydzie (GMP) w porównaniu z osobami stosującymi produkty L-AA (bezfenylalaninowe, <i>Phe free L amino acid</i>). GMP jest naturalnym białkiem pochodzącym z serwatki o unikalnym składzie w porównaniu z innymi białkami. W naturalnej formie GMP nie zawiera aminokwasów aromatycznych, do których należy Phe. Obecność śladowych ilości Phe w gotowych preparatach GMP wynika z obecności tego aminokwasu w innych białkach serwatkowych, których usunięcie nie jest możliwe w trakcie procesu technologicznego. Wpływ na opisane powyżej wyniki badań ma zatem sama specyfika produktów GMP – są to produkty niskofenylalaninowe. Obecność resztkowej ilości Phe w składzie GMP wpływa na jej zwiększone stężenie w osoczu lub we krwi w porównaniu z niezawierającymi Phe produktami L-AA. Z tego powodu duże znaczenie ma odpowiednie dostosowanie i wkomponowanie produktu opartego o GMP do diety pacjenta chorego na fenylketonurię.</p> <p>Dzięki formie nienaruszonego białka proces wchłaniania aminokwasów pochodzących z GMP jest wolniejszy, a co za tym idzie prowadzi do mniejszych wahań dobowych Phe we krwi w porównaniu z syntetycznymi mieszankami aminokwasów. Potwierdzają to wyniki badań dla GMP. W żadnym z badań raportujących ww. istotne statystycznie różnice spożycie GMP nie wiązało się z przekroczeniem zalecanych przez wytyczne norm Phe i Tyr. Natomiast w jednym z badań dotyczących analizy dobowych stężeń Phe (Daly 2019b) raportowano przekroczenia dopuszczalnych norm Phe we krwi u pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy stosowali produkty bezfenylalaninowe (L-AA), natomiast wśród chorych stosujących GMP wartości te pozostawały w normie.</p>
Rozdz. 6.3.1 (pkt 1, 2 i 4 dodatkowych ograniczeń), 6.4 i in.	<p>Dotyczy uwag odnoszących się do sposobu uwzględnienia w analizach ekonomicznej (AE) i wpływu na budżet (BIA) poziomu <i>compliance</i> u pacjentów z fenylketonurią (PKU) w Polsce</p> <p>W analizie ekonomicznej opracowanej dla produktu PKU GMP nie uwzględniono <i>compliance</i>, gdyż w świetle braku dowodów świadczących o wpływie stosowania porównanych produktów na zmianę poziomu tego parametru nie miałyby to przełożenia na uzyskane wyniki, w szczególności w zakresie ceny progowej wyznaczonej dla interwencji ocenianej.</p> <p>Jednocześnie uwzględnienie tego parametru w analizie BIA jest kluczowe do oszacowania realnych wydatków płatnika publicznego</p>

	<p>ponoszone na środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) stosowane u chorych z PKU - wyniki analizy BIA oszacowane bez jego uwzględnienia byłyby znacząco przeszacowane względem obserwowanej sprzedaży tych preparatów.</p> <p>Uwzględniony w analizie BIA poziom <i>compliance</i> w populacji docelowej został skalkulowany na podstawie danych sprzedażowych NFZ, które w możliwie najlepszym stopniu odzwierciedlają zużycie śsspż w populacji docelowej w Polsce. Jednocześnie w ramach obliczeń dla wybranych podgrup pacjentów (np. w wieku 12-17 lat), dla których nie dysponowano szczegółowymi danymi sprzedażowymi umożliwiającymi wyznaczenie rzeczywistego poziomu <i>compliance</i>, przyjęto wyższe wartości tego parametru, co wiąże się z zawyżeniem sprzedaży śsspż, a w konsekwencji wydatków inkrementalnych płatnika publicznego związanych z wprowadzeniem refundacji produktu PKU GMPPro w populacji docelowej oszacowanych w analizie podstawowej. Założenie to ma zatem charakter konserwatywny. Uwzględnienie proponowanego przez analityków Agencji niższego <i>compliance</i> spowodowałoby spadek wydatków inkrementalnych oszacowanych w analizie podstawowej o około 10%, a niewielki wzrost tych wyników (o 15%) obserwowany byłby jedynie w wariantcie uwzględniającym poprawę <i>compliance</i> w populacji docelowej wywołaną wprowadzeniem refundacji produktu PKU GMPPro. Należy jednocześnie podkreślić, że wariant ten już w wersji z przedłożonej analizy BIA wydaje się wysoce optymistyczny i konserwatywny, gdyż wraz ze wzrostem <i>compliance</i> uwzględnia jedynie wzrost wydatków na śsspż, bez uwzględnienia potencjalnej poprawy stanu zdrowia pacjentów, a tym samym spadku kosztów opieki u pacjentów z populacji docelowej.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1 (ostatni akapit), 5.3.2 (pkt 2), 5.4 (ostatni akapit), 6.3.1 (pkt 3 i 4 dodatkowych ograniczeń)</p>	<p>Dotyczy uwag odnoszących się do wielkości dawki środka spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) uwzględnionych w analizach ekonomicznej (AE) i wpływu na budżet (BIA)</p> <p>Wielkości dawek śsspż uwzględnione w AE i BIA są różne, gdyż różny jest cel tych analiz. W AE dokonano porównania opłacalności produktu PKU GMPPro względem opcji alternatywnych w odniesieniu do danych klinicznych związanych ze stosowaniem tych interwencji zgromadzonych w ramach analizy klinicznej. Głównym źródłem danych o efektywności rozważanych produktów stosowanych u chorych z PKU było badanie Brownie 2018, w związku z tym obliczenia AE w scenariuszu podstawowym opracowano przy uwzględnieniu dawkowania z tego badania. Celem BIA było natomiast określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej, a zatem kluczowe było uwzględnienie w tej analizie realnych dawek uwzględnionych produktów. Określono je na podstawie danych sprzedażowych śsspż w Polsce, które na tę chwilę są najlepszym źródłem danych o zużyciu tych produktów w populacji docelowej. Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości AE uwzględniono dawkowanie z BIA, a także inne możliwe wielkości dawek śsspż.</p>

	W świetle braku danych o sposobie dawkowania śsspż przez indywidualnych pacjentów, którzy w swojej diecie w tym samym czasie najpewniej wykorzystują różne preparaty, przyjęcie jednakowej, średniej dawki dla produktu PKU GMPPro i uwzględnionych komparatorów wydaje się założeniem racjonalnym (nie zidentyfikowano danych umożliwiających zróżnicowanie tych dawek dla poszczególnych preparatów). Alternatywne podejście w tym zakresie miałyby znamiona arbitralności. Trudno ocenić wiarygodność wyników analiz uzyskanych przy takich założeniach.
Rozdz. 6.3, Tabela 24, Wiersz 8	Dotyczy uwagi, że Wnioskodawca deklaruje niższe dostawy niż zapotrzebowanie prognozowane w analizie BIA. W zadeklarowanym zapotrzebowaniu na produkt PKU GMPPro wystąpił błąd edytorski. W ramach sprostowania właściwe zapotrzebowanie zostało załączone do niniejszego dokumentu.

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.