

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.423.1.27.2023
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych Strensiq (asfotasum alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3)”.  

*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 przesłać 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.*

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

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

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** Ewa Kamińska

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych Strensiq (asfotasum alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3)”.

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej  
.....
- Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

<sup>1</sup> 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 2021 r., poz. 523)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>3</sup> 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. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

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 pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz.1285 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz.1285 z późn. zm.), 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 wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

.....

.....

.....

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

.....  
.....  
Jestem świadoma/ły odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

01.09.2023 Ewa Kamińska  
.....

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**

01.09.2023 Ewa Kamińska  
.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.3	<p><u>Uwaga</u> „W ramach wyszukiwania nie odnaleziono (...) badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii lekowej. Stanowi to największe ograniczenie powyższej AKL wnioskodawcy”.</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Na etapie przeprowadzania przeglądu systematycznego literatury, zidentyfikowane zostały publikacje dotyczące oceny skuteczności praktycznej, w tym m.in.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) międzynarodowy rejestr HPP (publikacje Dahir 2022, Hogler 2019) – nie został uwzględniony w Analizie klinicznej ze względu na fakt, że wyniki dotyczyły wyłącznie dorosłych chorych a autorzy publikacji nie przedstawili danych nt. zastosowanego schematu leczenia oraz czasu jego trwania lub też dlatego, że dane w podgrupie chorych na HPP leczonych AA nie były dostępne;</li> <li>2) Kiselnikova 2020 – publikacja opisująca serię przypadków 16 dzieci z objawami stomatologicznymi HPP, spośród których poddanych terapii AA było 10 dzieci a szczegółowy opis przedstawiono wyłącznie dla 4 chorych (z czego 3 otrzymywało terapię AA a w przypadku 1 chorego nie odniesiono się do leczenia);</li> <li>3) Padidela 2020 – opis serii 5 przypadków chorych na HPP mający na celu charakterystykę tracheobronchomalacji (opisani chorzy byli uczestnikami badań ENB-002-08 wraz z kontynuacją ENB-003-08 oraz ENB-010-10, które zostały włączone do analizy);</li> <li>4) Sugiyama 2022 – publikacja zawierająca opis 10 pojedynczych przypadków chorych leczonych AA w jednym z ośrodków w Japonii;</li> <li>5) Vogt 2020 – badanie retrospektywne, jednoośrodkowe, w którym uczestniczyło łącznie 50 chorych na HPP, z których 20 było leczonych AA, jednak nie przedstawiono w nim wyników w podziale na chorych leczonych i nieleczonych.</li> </ol> <p>Do Analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono szeroki zakres danych pochodzących z programu badawczego przeprowadzonego dla produktu leczniczego Strensiq. Tym samym pomimo, iż HPP jest chorobą ultraradką, możliwe było przedstawienie wyników dla stosunkowo dużej i zróżnicowanej grupy chorych. Należy podkreślić, iż do analizy kwalifikowano badania spełniające założone kryteria włączenia a więc w największym stopniu odpowiadające populacji docelowej dla asfotazy alfa. Nie zachodzi zatem ryzyko, że włączenie m.in. wskazanych powyżej publikacji mogłoby zmienić wnioski na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji, które zostały sformułowane w Analizie klinicznej.</p>
Rozdział 5.3.2	<p><u>Uwaga</u> „Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest (...) określenie w modelu postaci dziecięcej HPP jako choroby zdiagnozowanej po 5. roku życia – co</p>

Rozdział 5.1.2, Skuteczność kliniczna	<p>nie jest zgodne z zaakceptowanym przez MZ Programem Lekowym dołączonym do wniosku”.</p> <p>„(...) pacjenci z postacią dziecięcą HPP to Ci, u których zdiagnozowano chorobę po 6. miesiącu życia”.</p>
Rozdział 5.3, tabela 35., trzeci wiersz	<p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>Chorzy z postacią dziecięcą HPP to ci, u których zdiagnozowano chorobę po 6. miesiącu życia, natomiast przyjęcie wieku początkowego równego 6 miesięcy w modelu ekonomicznym nie odzwierciedlałoby należycie sytuacji tych chorych, ponieważ uwzględniony zakres wiekowy tych chorych to 0,5 - 17 lat. Średni wiek chorych w badaniu klinicznym Whyte 2016b (5 lat) wydaje się być najbardziej wiarygodnym przybliżeniem średniego wieku wyjściowego chorych z postacią dziecięcą HPP rozpoczynających leczenie AA w Polsce.</p>
Rozdział 5.4, ostatni akapit	<p>Biorąc pod uwagę opóźnienia w diagnostyce chorób rzadkich i aktualną sytuację, w której zdiagnozowani pacjenci z HPP dziecięcą aktualnie nie mają dostępnego leczenia i oczekują na refundację, wiek pacjenta z HPP dziecięcą rozpoczynającego leczenie w programie lekowym będzie zbliżony do średniego wieku pacjentów w badaniu klinicznym.</p>
Rozdział 5.1.2, Skuteczność kliniczna	<p><u>Uwaga</u></p> <p>„Jako przerwanie leczenia w modelu uwzględniono jedynie sytuację kontynuacji po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia stosowania inwazyjnej wentylacji (postać perinatalna) oraz po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (wiek pacjenta 7 lat) pacjent pozostaje w stanie SL III lub SL IV (postać dziecięcą)”.</p> <p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>W analizie ekonomicznej w rozdziale 5.6. zostały wskazane inne kryteria dotyczące przerwania leczenia. Oprócz sytuacji wymienionych w analizie weryfikacyjnej, chory zostaje wyłączony z Programu lekowego i przerywa leczenie asfotazą alfa również, jeśli po 6 miesiącach od przypisania mu stanu SL (w wieku 5,5 lat, zarówno w przypadku perinatalnej i niemowlęcej, jak również dziecięcej postaci HPP), a następnie co 6 miesięcy, nadal znajduje się w stanie SL III lub SL IV.</p>
Rozdział 5.1.2, Uwzględnione koszty	<p><u>Uwaga</u></p> <p>„Koszty takie jak (...) koszty przepisania i podania leków uznano w analizie jako nieróżniące porównywane technologie medyczne”.</p> <p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>Koszty przepisania i podania leków zostały uwzględnione w analizie jako jedna z kategorii kosztów różniących, jak wskazano rozdziale 6. analizy ekonomicznej.</p>
Rozdział 5.3.2, pierwszy akapit	<p><u>Uwaga</u></p> <p>„Istotnym ograniczeniem AE był również brak danych epidemiologicznych dla populacji chorych w Polsce”.</p>
Rozdział 5.4, ostatni akapit	<p>„Głównym ograniczeniem BIA był brak danych epidemiologicznych dla populacji chorych na HPP w Polsce”.</p>
Rozdział 6.4, drugi akapit	<p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>Brak rejestrów prowadzonych w Polsce uniemożliwia szacowanie populacji na podstawie danych epidemiologicznych dla populacji chorych na HPP</p>

	<p>w Polsce. Powyższe stanowisko zostało potwierdzone przez eksperta klinicznego (rozdział 3.4.2 AWA, Tabela 7.).</p> <p>Warto również podkreślić, iż oszacowanie populacji w analizie wpływu na budżet oparto o wskazania ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu hipofosfatazji, którzy mają największą wiedzę na temat liczby pacjentów w Polsce.</p> <p>Jednocześnie wartości przyjęte w analizie (w wariancie prawdopodobnym w I i II roku [redacted] chorych) [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe należy przyjąć, że przedstawione oszacowanie jest wiarygodne.</p>
<p>Uwagi ogólne dotyczące analizy ekonomicznej</p>	<p>W AWA jako perspektywę analizy ekonomicznej wskazano perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną, jednakże w złożonej analizie ekonomicznej przedstawiono wyniki również w perspektywie społecznej, uwzględniającej dodatkowo efekty zdrowotne dotyczące rodziców i opiekunów pacjenta.</p> <p>Wnioskodawca stoi na stanowisku, iż perspektywa społeczna jest najbardziej adekwatna i powinna być uwzględniona jako główna perspektywa analizy ekonomicznej ze względu na szerszy zakres analizowanej populacji i dokładniejszą ewaluację efektów klinicznych w społeczeństwie, a przede wszystkim ze względu na charakter HPP jako choroby rzadkiej dotykającej m.in. populacji pediatrycznej i istotnie wpływającej nie tylko na samego pacjenta, ale także jego rodziców/opiekunów.</p> <p>HPP w postaciach o wczesnym początku, zwłaszcza w przypadku prenatalnej, perinatalnej i niemowlęcej postaci, jest chorobą wyniszczającą, zagrażającą życiu chorego i wymagającą stałej opieki rodzica/opiekuna chorego. Na podstawie publikacji Landfeldt 2016 obciążenie osób opiekującymi się dziećmi z chorobami przewlekłymi wiąże się z poważnymi niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi, w tym z lękiem i depresją, upośledzeniem funkcji układu odpornościowego i chorobą wieńcową serca, a także izolacją społeczną, deprivacją finansową, a nawet przedwczesną śmiercią, co wykazano w licznych badaniach. Pogorszenie jakości życia opiekunów jest istotne statystycznie i powinno zostać uwzględnione w analizie ekonomicznej.</p> <p>W perspektywie społecznej analizy ekonomicznej uwzględniono również obniżenie jakości życia rodziców chorego, w przypadku śmierci chorego w okresie niemowlęcym, czego istotność statystyczną potwierdzono w publikacji Song 2010. Nieuwzględnienie tego czynnika, wśród efektów klinicznych w leczeniu hipofosfatazji, która bez odpowiedniego leczenia związana jest z odsetkiem ponad 70% zgonów w pierwszych 3 latach życia chorych, byłoby znacznym niedoszacowaniem.</p> <p>Wyniki opłacalności w perspektywie społecznej (ICU [redacted] PLN/QALY i [redacted] PLN/QALY w populacji perinatalnej/nimowlęcej HPP i populacji dziecięcej HPP) są korzystniejsze niż wyniki przedstawione w analizie</p>

	weryfikacyjnej (ICUR ████████ PLN/QALY i ████████ PLN/QALY w populacji perinatalnej/niemowlęcej HPP i populacji dziecięcej HPP).
--	--

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### 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

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

<sup>6</sup> 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.)

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

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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