

**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.4330.17.2018
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: PKU Sphere 15 o smaku waniliowym, PKU Sphere 15 o smaku czerwonych owoców, PKU Sphere 20 o smaku waniliowym, PKU Sphere 20 o smaku czerwonych owoców, we wskazaniu: fenyloketonuria

*Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Karolkowa 30, 01-207 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu 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:**

.....

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

.....

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, 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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, 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 wiążą 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.

....Luiza Matejuk Umowa o pracę Nestle Polska S.A. – stanowisko CEE Cluster Manager.....

....Małżonek - Prezes Zarządu Spółki Ever Pharma Poland Sp. z o.o.....

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

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

13.12.2018 *Anna Potjku*

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**

13.12.2018 *Anna Potjku*

## 1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>r. 3.1.2.3., str. 14 oraz r. 4.3, str. 39 oraz 4.1.3.2., str. 33</p>	<p>„W analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono dowody naukowe odnoszące się do PKU Sphere dla pacjentów w wieku 5-16 lat, natomiast dla pacjentów w wieku 15-49 lat dowody naukowe odnoszą się do innych śsspz zawierających glikomakropeptyd (preparaty Glytactin, głównie Glytactin Bettermilk). W badaniu dotyczącym preparatów Glytactin ciąża lub planowanie ciąży stanowiło kryterium wyłączenia”</p> <p>„Przedstawione wyniki skuteczności produktów GMP obejmują populację węższą niż wnioskowana: pacjentów &gt; 6. roku życia oraz brak wyników dla populacji kobiet w ciąży. Ponadto, wyniki dotyczące bezpośrednio wnioskowanej technologii (PKU Sphere), a nie innych produktów GMP (śsspz Glytactin), obejmują populację w wieku od 6 do 16 lat”</p> <p>„Należy podkreślić brak wyników odnoszących się do bezpieczeństwa u dzieci w wieku 4-15 lat i kobiet w ciąży. W badaniu Ney 2016 wyniki dotyczące bezpieczeństwa (pacjenci ≥ 15 r.ż.) przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, bez względu na wiek, ponadto w badaniu tym ciąża lub planowanie ciąży stanowiły kryterium wykluczające. Należy zauważyć, iż zgodnie z wytycznymi szczególnie ważne jest utrzymanie rekomendowanego poziomu Phe we krwi szczególnie u dzieci w wieku poniżej 12 r.ż., ze względu na ryzyko niepełnosprawności intelektualnej. W związku z tym, istotnym może być przedstawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej produktu przeznaczonego dla pacjentów z fenylketonurią, zawierającego w składzie feniloalaninę.”</p> <p>„W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych dla wszystkich pacjentów z wnioskowanym wskazaniem”</p> <p>„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.”</p> <p>„Nie odnaleziono żadnych badań obejmujących kobiety w ciąży chore na PKU (we wnioskowanym wskazaniu ta grupa pacjentów została wyszczególniona). Ponadto, w badaniu Ney 2016 ciąża lub planowanie ciąży stanowiło kryterium wykluczające”</p> <p>„Dla grupy pacjentów &gt; 16 r.ż. nie odnaleziono badań oceniających skuteczność wnioskowanego śsspz. Dostępne są jedynie wyniki z badania Ney 2016 i Pinto 2017, w których interwencję stanowiły inne produkty zawierające GMP”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Do analizy klinicznej włączono najlepsze dostępne aktualnie dowody naukowe dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego produktu. Ze względu na fakt, iż oceniany produkt jest innowacyjny oraz dotyczy choroby rzadkiej, dostępność wysokiej jakości dowodów jest ograniczona. Istotnym jest również, iż przeprowadzenie wysokiej jakości badań w przypadku stosunkowo niewielkiej liczby chorych dla interwencji dietetycznych jest utrudnione. Ponadto należy zauważyć, iż oceniany produkt nie jest lekiem, a środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który w trakcie „procedury dopuszczania go do obrotu” zgodnie z polskim prawem nie musi stać się przedmiotem jakichkolwiek badań klinicznych. Dopuszczenie takich środków spożywczych do obrotu nie wymaga przeprowadzenia tożsamej z lekami procedury rejestracyjnej, a wymaga jedynie zgłoszenia GIS, który jednak nie posiada analogicznych kompetencji jak URPLiPB w zakresie wymogów rejestracyjnych. To oznacza, że jedynie na gruncie przepisów ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych środki spożywcze zostały pod względem wymogów dokumentacji zrównane z lekami, mimo, iż w praktyce dla tego typu środków żaden inny akt prawny nie wymaga przeprowadzenia badań klinicznych. Przedłożone w analizie badania kliniczne wykonane więc zostały mimo braku takiego obowiązku</p>

	<p>prawnego po stronie wnioskodawcy. Dodatkowo należy zauważyć, iż w przypadku tego typu środków spożywczych przygotowanie randomizowanych, kontrolowanych badań jest dodatkowo utrudnione, gdyż u pacjentów, którzy otrzymywaliby w badaniu klinicznym placebo, dochodziłoby do uszkodzeń neurologicznych. W związku więc z etycznymi aspektami, badania kliniczne środków w Fenylketonurii są znacznie utrudnione.</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie włączono opisów przypadków ze względu na ich relatywnie niską jakość, jednak należy podkreślić, że doniesienia takie istnieją i mogą stanowić uzupełnienie dla wnioskowania o skuteczności, wysokiej tolerancji i bezpieczeństwie stosowania PKU Sphere u chorych na PKU będących w ciąży, stosujących dietę przed zajściem w ciążę oraz u młodzieży.</p> <p>W publikacji Nicol 2017 opisano przypadek kobiety w wieku 30 lat, będącej w drugiej ciąży (ok. 6 tyg.). Ze względu na niską tolerancję dotychczas stosowanej diety (nudności, ból brzucha) zalecono jej natychmiastową zmianę na PKU Sphere® zakładając, że zastępowanie dotychczas stosowanej diety następować będzie stopniowo. W wyniku przeprowadzonej zmiany wykazano, że produkt PKU Sphere® może być dobrze tolerowany w trakcie ciąży oraz stosunkowo szybko wprowadzony do postępowania dietetycznego bez wpływu na stężenia Phe. Wykazano również, że pomimo dostarczenia z PKU Sphere® Phe i zwiększenia naturalnego spożycia białka, kontrola metaboliczna nie uległa pogorszeniu. Pomogło to uczynić dietę bardziej osiągalną i zróżnicowaną, co przekłada się na wyższy stopień jej przestrzegania.</p> <p>W publikacji Ward 2017 opisano przypadek 13-letniego chłopca, u którego stwierdzono stężenie Phe w górnej granicy normy lub powyżej normy, co wynikało z rosnącej niechęci do przyjmowania dotychczas stosowanej diety bezfenyloalaninowej. W celu szybkiego ustabilizowania stężenia Phe podjęto decyzję o natychmiastowej zmianie dotychczasowej diety na PKU Sphere®. Ze względu na potrzebę szybkiej poprawy kontroli metabolicznej odstąpiono od wprowadzania produktu stopniowo. Zmiana diety była natychmiastowa i trudna do monitorowania, niemniej jednak stwierdzono wyraźną poprawę stężenia Phe. Chory nie zgłaszał żadnych działań niepożądanych podczas przyjmowania PKU Sphere®.</p> <p>Trzecim opisem przypadku, który warto przytoczyć jest opis kobiety w wieku 28 lat, u której podjęto decyzję o zmianie diety ze względu na chęć zajścia w ciążę po poronieniu, które miało miejsce 5 lat wcześniej. Kobieta stosowała normalną dietę, bez substytutów białka (podaż białka szacowana na 80 g/dobę). W trakcie przyjmowania PKU Sphere® stwierdzono wysoką tolerancję produktu. Chora wskazała na walory smakowe oraz łatwość przygotowania. PKU Sphere wprowadzono szybko a stężenie Phe pozostały w zalecanym zakresie pomimo zawartości Phe w produkcie. Nie zgłoszono działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Chora zaszła w ciążę 4 miesiące po rozpoczęciu diety i kontynuuje przyjmowanie PKU Sphere raz dziennie i PKU air20 raz dziennie oraz uczęszcza na wizyty kontrolne zgodnie z harmonogramem.</p> <p>Istotnym jest również, iż zgodnie z informacjami przedstawionymi w opisie produktu, zawartość mikrośladników w produkcie PKU Sphere® jest odpowiednia dla osób już od 3 roku życia, niemniej nie opublikowano danych dotyczących stosowania substytutów białkowych opartych na GMP u małych dzieci w wieku poniżej 4 lat.</p>
4.1.1., str. 29	<p>„Interwencję określono szerzej niż interwencja wnioskowana. Wyszukiwanie od razu przeprowadzono w kierunku wszystkich preparatów zawierających GMP”</p> <p>Komentarz: W ramach APD przedstawiono porównanie składów PKU Sphere® względem najczęściej stosowanego produktu zawierającego glikomakropeptyd, tj. produktu Glytactin®. Porównania produktów dokonano w przeliczeniu na dzienne zalecane spożycie białka (60 g). W wyniku tego porównania stwierdzono, że produkty te charakteryzują się zbliżonym składem, co uzasadnia przeprowadzenie analizy na podstawie produktów zawierających glikomakropeptyd. Dodatkowo zasadność</p>

	<p>przeprowadzenia wyszukiwania od razu w kierunku wszystkich preparatów zawierających GMP wynika z innowacyjności produktu PKU Sphere® oraz tego, iż terapia dotyczy choroby rzadkiej, co przekłada się na ograniczoną liczbę doniesień naukowych. Dodatkowo należy podkreślić, iż w przypadku środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego przeprowadzenie badań klinicznych przed rejestracyjnym środkiem nie jest wymagane przepisami prawa. Wymóg przedstawienia wyników badań klinicznych wynika jedynie z regulacji ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, natomiast należy zauważyć, iż badania kliniczne jako element procedury rejestracyjnej charakterystycznej dla leków nie są wymagane na żadnym etapie rejestracji środka spożywczego, co oznacza, że aby wnioskodawca dla środka spożywczego mógł w pełni wypełnić przesłankę przedstawienia wyników badań klinicznych, to musiałby projektować badania kliniczne dla środków spożywczych po ich wprowadzeniu do obrotu, każdorazowo jeśli zainteresowany byłby refundacją środka. W żadnym innym kraju UE nie jest wymagane do celów refundacji przedkładanie wyników badań klinicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Takie odstępstwo powstało w związku z brakiem takich wymogów w toku rejestracji środków spożywczych.</p>
	<p><i>„Nie doprecyzowano, czy wnioskowana technologia może być stosowana jednocześnie z innymi śsspż bezfenyloalaninowymi”</i></p> <p>Komentarz: Zgodnie z danymi przedstawionymi w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (AKL, rozdział 3.12) wprowadzanie PKU Sphere® powinno następować stopniowo, z równoczesnym zmniejszeniem podaży preparatów bezfenyloalaninowych (L-AA) oraz z kontrolą stężenia Phe we krwi. Jako, że u części chorych możliwe jest jedynie częściowe zastąpienie preparatów L-AA, co ma związek z zawartością Phe w ocenianym produkcie, u tych chorych możliwe jest stosowanie PKU Sphere® jednocześnie z innymi produktami, które nie zawierają Phe.</p>
	<p><i>„W kryteriach włączenia nie uwzględniono jakości życia (wg wytycznych Agencji jest to klinicznie istotny punkt końcowy) pacjentów oraz przestrzegania diety niskofenyloalaninowej. Zgodnie z opinią eksperta, ankietowanego przez Agencję, „tyko stosowanie niskofenyloalaninowej restrykcyjnej diety pozwala na prawidłowy rozwój”.</i></p> <p>Komentarz: Jakość życia chorych na PKU jest uzależniona od przestrzegania odpowiedniej diety, co może być ocenione poprzez m.in. oznaczenie stężenia Phe we krwi oraz ocenę akceptowalności stosowanego przez chorych produktu. Między innymi te punkty końcowe zostały poddane ocenie w ramach przedłożonej AKL. Należy podkreślić, że prawidłowo stosowana terapia przy Fenylketonurii to niskofenyloalaninowa tj. niskobiałkowa dieta oraz uzupełniający niezbędne aminokwasy preparat białkozastępczy. Pacjent stosujący wyłącznie dietę niskobiałkową, nie uzupełniający białka preparatem białkozastępczym doprowadzi do wyniszczenia organizmu spowodowanego przez niedostarczenie odpowiedniej ilości białka w pokarmie. Dodatkowo wywołany niedoborami pokarmowymi katabolizm spowoduje trawienie białek m.in. mięśni strukturalnych, co spowoduje wzrost fenylalaniny (fenylalanina wchodzi w skład białek budujących mięśnie) w organizmie i uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego. Podaż preparatu białkozastępczego takiego jak PKU Sphere w odpowiednio dobranej, indywidualnej dziennej dawce jest kluczowym elementem leczenia i zapobiegania trwałym uszkodzeniom OUN.</p>
<p>4.1.3.2., str. 33 5.3. str. 46 5.3. str. 47-48</p>	<p><i>„W badaniach Ney 2016 oraz Pinto 2017 interwencję stanowiły inne produkty dostarczające ekwiwalent białka pochodzący z GMP niż wnioskowany śsspż. Należy zwrócić uwagę, że niskofenyloalaninowe preparaty GMP przeznaczone dla pacjentów z PKU mogą się różnić od wnioskowanego PKU Sphere zawartością Phe i innych aminokwasów, składem pozostałych składników, a także pod względem właściwości</i></p>

	<p>organoleptycznych czy postaci, co może wpływać na przestrzeganie przez pacjenta diety, jego jakość życia, a także skuteczność i bezpieczeństwo badanej interwencji”</p> <p>„Warto jednak zauważyć, że tylko 1 z 3 przedstawionych w analizie klinicznej badań prawdopodobnie dotyczyło środka PKU Sphere (choć w publikacji nie podano jego nazwy, skład ocenianego produktu był zbliżony do PKU Sphere 20); pozostałe publikacje odnosiły się do innego środka Glytactinu, który zawierał glikomakropeptyd, ale różnił się kalorycznością, zawartością niektórych składników w przeliczeniu na 60 g białka oraz postaciami (większość była w postaci płynu gotowego do spożycia – nie wymagała przygotowania i mieszania).”</p> <p>„Natomiast w badaniu Ney 2016 wykazano różnice istotne statystycznie między porównywanymi grupami (np. w niektórych pytaniach dotyczących akceptowania diety), przy czym trzeba zauważyć, że oceniono w nim produkt Glytactin, który co prawda zawiera Phe (ok 21 mg mniej na 60 g produktu), ale różni się kalorycznością, zawartością niektórych składników odżywczych w przeliczeniu na 60 g białka w porównaniu ze środkiem PKU Sphere (patrz tabela 7 w APD wnioskodawcy), a także postaciami (nie tylko dostępny w postaci saszetek z właściwą ilością proszku, ale również w płynie gotowym do spożycia czy batonie; pacjenci mogli otrzymywać więcej niż 1 postać produktu). Tym samym różnice te mogły wpływać na uzyskane wyniki w badaniu.”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Zgodnie z danymi zawartymi w załączniku do badania Ney 2016 chorzy biorący udział w badaniu (N=30) mogli stosować cGMP w różnych postaciach, a każdy z chorych mógł stosować więcej niż 1 produkt. Wykazano, że co najmniej 20 chorych stosowało produkty w proszku przeznaczone do sporządzania roztworu (20 chorych stosowało jeden z wymienionych w załączniku produktów w postaci proszku, jednak nie wiadomo, czy te same osoby stosowały równocześnie pozostałe wymienione w dokumencie produkty cGMP w proszku), co najmniej 18 chorych spożywało gotowy roztwór (podobnie jak w przypadku produktów w postaci proszku wymieniono kilka nazw handlowych produktów w postaci roztworu), a 14 chorych skorzystało z cGMP w postaci batonika.</p> <p>Należy podkreślić, iż bez względu na to, czy chorzy stosowaliby produkt PKU Sphere® lub Glytactin® w postaci proszku do sporządzania roztworu czy też gotowego roztworu, ostatecznie przyjmują go w postaci płynnej.</p> <p>W związku z powyższym uwaga dotycząca różnic pomiędzy wskazanymi produktami, które wynikają wyłącznie z postaci produktu, wydaje się nie mieć podstaw, gdyż ostatecznie w badaniu Ney 2016 większość chorych i tak przyjmowała cGMP w postaci roztworu, czyli analogicznie do zalecanego sposobu przygotowania produktu PKU Sphere®.</p> <p>Należy również podkreślić, iż w wyniku zestawienia składów produktów Glytactin® z PKU Sphere® w przeliczeniu na dzienne zalecane spożycie białka (60 g), które przedstawiono w APD, wykazano, że produkty charakteryzują się zbliżonym składem. Uzasadnia to zatem wnioskowanie o PKU Sphere® na podstawie wyników badania Ney 2016.</p> <p>Istotny jest również fakt, że nie zidentyfikowano żadnych doniesień wskazujących na różnice pomiędzy wymienionymi powyżej produktami (w tym te wynikające wyłącznie z postaci, w jakiej są przyjmowane).</p>
4.1.3.2., str. 34	<p>„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”</p>

	<p>Komentarz:</p> <p>Do analizy klinicznej nie włączano opisów przypadków. Istnieje natomiast opis przypadku (Ward 2017) dotyczący 13-letniego chłopca, u którego dokonano natychmiastowej zmiany dotychczasowej diety na PKU Sphere®. Ze względu na potrzebę szybkiej poprawy kontroli metabolicznej odstąpiono od wprowadzania produktu stopniowo. Chory nie zgłaszał żadnych działań niepożądanych podczas przyjmowania PKU Sphere.</p>
5.3. str. 46	<p><i>„Ponadto komparatorem były kombinacje różnych śsspż, nie zawsze refundowanych w Polsce (głównie w postaci proszku, który wymagał odmierzenia porcji i mieszania, a także płynów gotowych do spożycia lub proszku do mieszania). Jak wskazano w badaniu Ney 2016 pozytywna odpowiedź dotycząca większej wygody podczas stosowania produktu Glytactin niż produktów nie zawierających feniloalaniny prawdopodobnie była wynikiem różnic w opakowaniach (8 z 15 tych produktów było dostępnych w postaci proszku i wymagało przygotowania, podczas gdy produkt Glytactin dostępny był w postaciach gotowych do spożycia: saszetkach, płynie lub batonach). W Polsce są aktualnie refundowane śsspż w PKU w postaciach gotowych do spożycia, w związku z czym komparator uwzględniony w badaniach może nie odzwierciedlać w pełni praktyki klinicznej w Polsce.”</i></p> <p>Komentarz:</p> <p>Zgodnie z danymi zawartymi w załączniku do badania Ney 2016 chorzy biorący udział w badaniu mogli stosować diety syntetyczne w różnych postaciach. Na podstawie danych z załącznika nie można jednak określić, ilu chorych stosowało wyłącznie produkty w proszku przeznaczone do sporządzania roztworu, ilu wyłącznie roztwory gotowe do spożycia, a ilu kombinacje tych 2 typów diet, ponieważ w załączniku wymieniono jedynie liczby chorych stosujących poszczególne produkty, a każdy z chorych mógł stosować więcej niż 1 produkt. Fakt, że 8 z 15 produktów (ok. 53%) wymienionych w załączniku do badania było dostępnych w postaci proszku, nie musi świadczyć o takim samym udziale wykorzystania tej postaci diet w terapii chorych stosujących diety syntetyczne w badaniu Ney 2016.</p> <p>Ponadto należy zwrócić uwagę, że na liście aktualnie refundowanych w Polsce śsspż stosowanych w PKU również znajdują się liczne produkty w postaci proszku wymagające przygotowania celem sporządzenia roztworu (w tym również niektóre produkty wymienione w załączniku do badania Ney 2016), a ich udziały w całkowitej refundacji diet syntetycznych także są znaczące. W związku z tym uwaga, iż komparator uwzględniony w badaniach może nie odzwierciedlać w pełni praktyki klinicznej w Polsce, wydaje się niezasadna.</p>
5.3. str. 48	<p><i>„W analizie wnioskodawcy podano, że „przeciętna jakość życia dzieci chorych na PKU zmienia się w kolejnych latach życia (w publikacji Thimm 2013 wykazano, że średnia jakość życia chorych na PKU różni się w poszczególnych przedziałach wiekowych), wobec czego przyjęcie oszacowań jakości życia dla przedziałów wiekowych np. z badania Bosch 2015 nie byłoby do końca uprawnione dla populacji docelowej wnioskowanej technologii medycznej. Te oszacowania zostały włączone do analizy wrażliwości. Jednocześnie w analizie podstawowej wykorzystano dane z badania Bik-Multanowski 2008, przeprowadzonego na populacji dorosłych pacjentów z PKU w Polsce. Tym samym argumentacja podana w analizie wnioskodawcy jest niezrozumiała.”</i></p> <p>Komentarz:</p> <p>Należy zauważyć, że dane z badania Bik-Multanowski 2008 zostały wykorzystane wyłącznie celem znalezienia zależności funkcyjnej między wynikiem w skali PGWBI a poziomem phe, jako jeden z elementów pozwalających na oszacowanie jakości życia w przedziałach wiekowych określonych w badaniach klinicznych włączonych do AKL. Przeprowadzenie badania Bik-Multanowski 2008 na populacji dorosłych jest w tym kontekście kwestią drugorzędą, gdyż odnaleziona zależność funkcyjna powinna</p>



	<p>obowiązywać zarówno w populacji dorosłych, jak i dzieci, a jakość życia w skali PGBWI uzależniona jest od poziomu phe, a nie wieku chorego.</p> <p>Na podstawie danych z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego nie było możliwe oszacowanie użyteczności w przedziałach wiekowych określonych w badaniach klinicznych włączonych do AKL. W związku z tym konieczne było oszacowanie jakości życia w inny sposób, w oparciu o najlepsze dostępne dane. W tym celu wykorzystano: dane z badań <i>Daly 2017</i> oraz <i>Ney 2016</i> dotyczące poziomu phe w przypadku przyjmowania całej zalecanej dawki białka (w przedziałach wiekowych pokrywających się niemal całkowicie z przedziałem wiekowym populacji docelowej), dane ze zwalidowanego przez AOTMiT modelu PKU Gel® dotyczące średniego wzrostu stężenia Phe we krwi w przypadku nieprzyjmowania zalecanej dawki preparatu PKU, funkcję opisującą zależność między poziomem phe a jakością życia w skali PGBWI, funkcję mapującą ze skali PGWBI na EQ-5D.</p> <p>Oszacowania użyteczności przedstawione w publikacji <i>Bosch 2015</i> zostały wykonane w przedziałach wiekowych pokrywających się w dużo mniejszym stopniu z przedziałem wiekowym populacji docelowej niż przedziały wiekowe uwzględnione w badaniach klinicznych włączonych do AKL, na podstawie których wnioskowano o porównywanych interwencjach. Warto jednak zauważyć, że wykorzystanie danych z publikacji <i>Bosch 2015</i> zostało przetestowane w analizie wrażliwości w ramach 3 potencjalnych scenariuszy, a każdy z tych scenariuszy przynosił znaczące obniżenie wyniku ICUR (do poziomu zbliżonemu wysokości progu opłacalności). W związku z tym należy uznać podejście zastosowane w analizie podstawowej za konserwatywne.</p>
<p>3.6, str. 28 5.3, str. 46 6.3, str. 53 6.3, str. 54 6.3, str. 55</p>	<p><i>„W analizie klinicznej wnioskodawcy wybór komparatorów jest spójny z podejściem zastosowanym w APD, natomiast w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet, jako komparatory uwzględniono jedynie aktualnie finansowane ze środków publicznych śsspz zawierające taką samą ilość białka w opakowaniu zbiorczym, co wnioskowane preparaty PKU Sphere, tj. 450 g dla preparatów PKU Sphere 15 oraz 600 g dla preparatów PKU Sphere 20.”</i></p> <p><i>„W opisie analizy wskazano, że komparatorem są diety syntetyczne. Jednak w szacowaniu kosztów komparatora uwzględniono tylko aktualnie refundowane śsspz, które zawierają w opakowaniu taką samą ilość białka co wnioskowane produkty (450 g i 600 g). Biorąc pod uwagę, opinie ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, wydaje się że wnioskowane technologie będą mogły zastępować także pozostałe refundowane śsspz (nieuwzględnione w analizie wnioskodawcy).”</i></p> <p><i>„Przy szacowaniu liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana nie przedstawiono wiarygodnego uzasadnienia dla założenia, iż preparaty PKU Sphere będą stosowane jedynie przez pacjentów, którzy aktualnie stosują finansowane ze środków publicznych śsspz, zawierające taką samą ilość białka w opakowaniu zbiorczym, co wnioskowane preparaty PKU Sphere. Informacje zawarte w opinii eksperta otrzymanej przez Agencję również nie potwierdzają powyższego założenia”.</i></p> <p><i>„Założono, iż preparaty PKU Sphere będą konkurowały jedynie z innymi preparatami zawierającymi w opakowaniu zbiorczym taką samą ilość białka – jednocześnie nie przedstawiono żadnego uzasadnienia dla takiego założenia. Oszacowania zmian rynku zostały wykonane przy uwzględnieniu powyższego założenia. [...] Informacje zawarte w opinii eksperta otrzymanej przez Agencję również podważają powyższe założenie.”</i></p> <p><i>„W AKL wnioskodawcy wskazano jako komparator wszystkie refundowane we wnioskowanym wskazaniu śsspz, podczas gdy w AWB wnioskodawcy przyjmuje się jako komparatory jedynie śsspz, zawierające taką samą ilość białka w opakowaniu zbiorczym, co wnioskowane preparaty PKU Sphere. W AE wnioskodawcy przyjęto takie same założenia jak w AWB wnioskodawcy.”</i></p> <p><i>„Niepewne jest oszacowanie liczby pacjentów w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Wnioskodawca przyjął założenie, iż wnioskowane preparaty będą stosowane jedynie</i></p>

	<p><i>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)."</i></p> <p>Komentarz:</p> <p>Założenie, iż preparaty PKU Sphere® będą stosowane przez pacjentów, którzy aktualnie stosują finansowane ze środków publicznych śsspż zawierające taką samą ilość białka w opakowaniu zbiorczym, jest scenariuszem najbardziej prawdopodobnym w praktyce klinicznej. Rozwiązanie to zostało zaproponowane celem uproszczenia obliczeń w ramach analizy. Prawdopodobne jest również, że preparat PKU Sphere® może w pewnym stopniu przejąć udziały także od innych śsspż o innej zawartości białka w opakowaniu, jednak założono, że tego typu sytuacje miałyby pomijalnie mały wpływ na całkowity wynik analiz i zwiększyły stopień komplikacji obliczeń wykonywanych w ramach AE oraz AWB. W żadnym punkcie AE i AWB nie wykluczono z grona komparatorów jakiegokolwiek z refundowanych obecnie diet syntetycznych, wskazano jedynie rozwiązanie najbardziej prawdopodobne w praktyce klinicznej. Warto zwrócić uwagę na spójność AE i AWB w tym zakresie. Należy także zauważyć, że na podstawie opinii ankietowanych przez AOTMiT ekspertów, które przedstawiono w analizie weryfikacyjnej dla preparatu PKU Sphere® nie sposób określić, czy eksperci potwierdzają bądź zaprzeczają możliwości wystąpienia wyżej opisanej sytuacji w praktyce klinicznej.</p> <p>Natomiast należy zauważyć, iż pacjenci przyjmujący obecnie środki spożywcze zawierające mniejsze dawki białka, nie będą przyjmować większych dawek białka, gdyż nadpodaż białka jest szkodliwa, jak również organizm nie przyswoi dużej dawki białka podanej jednorazowo. Organizm ludzki może przyjąć jednorazowo określoną ilość białka w danym czasie. W przypadku fenyloketonurii środek musi być podzielony na równe trzy lub cztery dawki, przyjmowany łącznie z posiłkami i zawierać ściśle określoną dobową dawkę białka.</p>
6.3. str. 54	<p><i>„Zgodnie z danymi NFZ refundowane śsspż we wnioskowanym wskazaniu otrzymuje w Polsce rocznie ~1 700 pacjentów, natomiast w AWB wnioskodawcy oszacowana populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia mogła by być finansowana w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi ~800 pacjentów (liczba pacjentów stosujących aktualnie diety z zawartością białka w opakowaniu zbiorczym wynoszącą 450 g i 600 g, zgodnie z założeniami wnioskodawcy wnioskowane śsspż przejmą 20% udziałów w tej populacji)."</i></p> <p>Komentarz:</p> <p>Należy zauważyć, że w AWB łączna liczebność populacji chorych, w której technologia wnioskowana może być zastosowana oraz liczebność populacji docelowej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym została oszacowana na poziomie niemal 5000, a nie 800 osób. Celem uproszczeń, oszacowania w ramach AWB wykonano w subpopulacji ok. 800 chorych, w której jak założono, istnieje największe prawdopodobieństwo przejęcia rynku przez produkt PKU Sphere®. Nie wyklucza to jednak sytuacji, w której preparat PKU Sphere® może w pewnym stopniu przejąć udziały także od śsspż o innej zawartości białka w opakowaniu, która nie mieści się w ramach oszacowanej subpopulacji 800 chorych. Warto jednak zauważyć, że prawdopodobieństwo takiej sytuacji jest na tyle niewielkie, że jej ewentualne wystąpienie miałoby pomijalny wpływ na wynik analizy, tj. wydatki inkrementalne płatnika publicznego, a znacznie skomplikowałoby obliczenia AWB. Ponadto wystąpienie takiego zdarzenia uwzględniono pośrednio w postaci stosunkowo wysokiego udziału chorych (20%), którzy rozpoczną terapię PKU Sphere® w populacji stosującej diety o zawartości 450 g lub 600 g białka w opakowaniu. Uwagę na to zwrócili również analitycy ATOMiT, którzy stwierdzili, że „przyjęcie tego założenie może zawyżać wyniki AWB wnioskodawcy, gdyż wnioskowane preparaty mogą teoretycznie konkurować z kilkunastoma aktualnie refundowanymi w Polsce we wnioskowanym wskazaniu preparatami.” Ponadto należy zwrócić uwagę na opinię</p>

	<p>prof. J. Sykut-Cegielskiej przedstawioną w analizie weryfikacyjnej, która stwierdziła, że „pacjenci z PKU rzadko korzystają wyłącznie z jednego preparatu dietetycznego, lecz zwykle korzystają z 2-3 różnych produktów”. W związku z tym możliwe jest stosowanie preparatu PKU Sphere® jednocześnie z innymi produktami, które nie zawierają Phe. W AWB uwzględniono przyjmowanie wyłącznie preparatu PKU Sphere® w populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, w związku z tym wyniki AWB należy uznać za konserwatywne.</p>
<p>6.3. str. 55</p>	<p>„Ekspert wskazała również, iż wnioskowane śsspż mogły by 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 <math>\geq 4</math> r.ż., niezależnie od aktualnie stosowanego lub niestosowanego leczenia za pomocą refundowanych we wnioskowanym wskazaniu śsspż.”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Uwzględnienie przedstawionej opinii zaburzyłoby koncepcję całego raportu. Warto zauważyć, że w ramach analizy weryfikacyjnej uznano wybór komparatora w postaci preparatów białkozastępczych refundowanych w Polsce za zasadny. W związku z tym założono, że w praktyce klinicznej stosowanie kolejnego śsspż w postaci preparatu PKU Sphere® może nastąpić wyłącznie poprzez przejęcie udziałów od obecnie refundowanych śsspż.</p>
<p>6.3. str. 55</p>	<p>„W AWB wnioskodawcy założono, iż przejmowanie rynku będzie następowało stopniowo i stan równowagi (w wariacie podstawowym wynoszący 20% udziałów) zostanie osiągnięty w ostatnim miesiącu II roku horyzontu czasowego. W związku z powyższym wyniki AWB dla I i II roku analizowanego horyzontu czasowego przedstawiają wydatki płatnika publicznego ponoszone w trakcie przejmowania rynku przez wnioskowane preparaty. Wyniki AWB wnioskodawcy nie przedstawiają rocznych wydatków płatnika publicznego po przejęciu, założonych w analizie, udziałów w rynku.”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy AWB powinien obejmować okres do momentu ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów), która jak założono, w przypadku refundacji preparatu PKU Sphere® nastąpi pod koniec II roku analizy.</p>
<p>6.3. str. 56</p>	<p>„Biorąc pod uwagę opinię eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, 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).”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Obliczenia wykonane w ramach przedstawionych wyżej założeń wydają się być nierealistyczne, ponieważ zakłada się, że w grupie ok. 800 chorych stosujących dotychczas diety o zawartości 450 g lub 600 g białka w opakowaniu, niemal połowa będzie stosować wyłącznie produkt PKU Sphere®. Taka sytuacja jest mało prawdopodobna w świetle cytowanej już opinii prof. J. Sykut-Cegielskiej, która stwierdziła, że „pacjenci z PKU rzadko korzystają wyłącznie z jednego preparatu</p>

	dietetycznego, lecz zwykle korzystają z 2-3 różnych produktów". Ponadto w opinii analityków AOTMiT założenie o przejęciu przez PKU Sphere® udziałów od diet o zawartości 450 g lub 600 g białka w opakowaniu już na poziomie 20% „może zawyżać wyniki AWB wnioskodawcy, gdyż wnioskowane preparaty mogą teoretycznie konkurować z kilkunastoma aktualnie refundowanymi w Polsce we wnioskowanym wskazaniu preparatami.”
6.3. str. 54	<p>„Na przedmiotowych wnioskach refundacyjnych zadeklarowano, względem oszacowań AWB, dostawę wystarczającej liczby opakowań PKU Sphere 15 oraz niewystarczającej liczby opakowań PKU Sphere 20.”</p> <p>Komentarz: Deklaracja dotycząca zadeklarowanej ilości dostaw poszczególnych opakowań środka spożywczego Sphere stanowi zobowiązanie wnioskodawcy do dostarczenia w ramach refundacji określonej, minimalnej ilości opakowań środka spożywczego. Wnioskodawca określając liczbę dostaw w okresie pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji refundacyjnej przyjął założenie, iż PKU Sphere jako nowy środek spożywczy nie osiągnie w pierwszym roku refundacji założonej ilości zrefundowanych opakowań. Natomiast wnioskodawca zobowiązuje się, iż dostarczy w obu latach obowiązywania decyzji refundacyjnej liczbę opakowań środka spożywczego zgodnie z AWB i w tym zakresie uzupełni złożone zobowiązanie w dokumentacji refundacyjnej.</p>

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

## 2. 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.

<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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

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

<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.

**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.

