

**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.4330.4.2020, OT.4330.5.2020, OT.4330.6.2020
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete, Nutramigen 3 LGG Complete, we wskazaniach: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe).

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.

**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 AOTMiT<sup>2</sup>.

- 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:**

**[REDAKTOWANE]**

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

o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete, Nutramigen 3 LGG Complete, we wskazaniach: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na

<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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<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 2017, poz. 1938 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 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

występujące objawy, nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe)

Czego dotyczy DK1<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej produktu Nutramigen LGG Complete
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

---

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

25.06.2020 r. ....

**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**

25.06.2020 r. ....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.1.2.3, s.16; Rozdział 3.6, s.26; Rozdział 5.3 s. 44; Rozdział 5.3.4. s.46; Rozdział 6.3. s.53, Rozdział 6.3.3. s. 57,</p>	<p><b>Uwagi dot. wyboru komparatora i grupy limitowej</b></p> <p>W ramach analizy uwzględniano realną sytuację na rynku, w której w momencie zaprzestania produkcji produktów Nutramigen LGG® chorzy wcześniej stosujący te produkty nie będą przerywać terapii eHCF+LGG, (ang. <i>extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic L.rhamnosus GG</i>) i będą kontynuować terapię produktami Nutramigen LGG Complete® (nowa formuła). Nowa linia docelowo zastąpi poprzednią linię. Porównanie się z produktem, który po wyczerpaniu zapasów wyprodukowanych i wprowadzonych do obrotu przed zmianą przepisów, zostanie wyprzedany i zniknie z obrotu jest bezcelowe, zwłaszcza że w raporcie porównano się z alternatywną technologią opcjonalną, tj. eHWF (Bebilon pepti 1 DHA® oraz Bebilon pepti 2 DHA® - w zależności od wieku), a zatem spełniono wymogi rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.</p> <p>Wykazano ponadto wyższą skuteczność i opłacalność kosztową względem tego komparatora. Wprowadzenie starej formuły w analizie wpływu na budżet w scenariuszu istniejącym miało jedynie na celu przedstawienie realnych przepływów finansowych, nie stanowi to jednak podstaw do uwzględniania tej terapii jako komparatora w pozostałych częściach raportu.</p> <p>Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, preparaty Nutramigen LGG Complete® jako linia leczenia, spełniają kryteria kwalifikacji do odrębnej grupy limitowej, o których mowa w art. 15 ust 3 ze względu na wykazanie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego z zawartością składników odżywczych technologii wnioskowanej (hydrolizat kazeiny z dodatkiem LGG®) w stosunku do linii leczenia produktami Bebilon Pepti DHA®.</p> <p>Dodatkowo, już wcześniej wskazywano na potrzebę stworzenia osobnej grupy limitowej dla dotychczas refundowanych preparatów Nutramigen LGG®. W Opinii Rady Przejrzystości wydanej w 2012 roku ws. zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających hydrolizat kazeiny m.in. preparatu Nutramigen 1 LGG® i Nutramigen 2 LGG® we wskazaniu refundacyjnym: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe wskazano, iż Rada uważa za stosowne stworzenie dodatkowej grupy limitowej obejmującej m.in. preparat Nutramigen 1 LGG® i Nutramigen 2 LGG®, przy zachowaniu dotychczasowych grup limitowych dla pozostałych preparatów. W uzasadnieniu Rada wskazała, iż wymienione preparaty zawierające hydrolizaty kazeiny są jedynymi dostępnymi na rynku, niezbędnymi dla żywienia dzieci we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe, i aktualnie niedostępnymi dla wielu chorych. Utworzenie odrębnej grupy limitowej zwiększy dostępność tych produktów.</p> <p>Rada Przejrzystości wydała w dniu 2 grudnia 2019 r. opinię nr 394/2019 w sprawie oceny dopuszczalności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen®. Należy podkreślić, że opinia Rady Przejrzystości została przygotowana w oparciu o błędne założenie, tj. porównanie produktów z serii Nutramigen LGG Complete® z produktami Nutramigen LGG®. Jak podkreślano wcześniej nowa linia produktów Nutramigen LGG Complete® docelowo zastąpi poprzednią linię, zatem nie powinno się traktować tych produktów jako komparatorów względem siebie.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2. s.32</p>	<p><b>Uwagi dot. wiarygodności badania THIN</b></p> <p>Jednym z elementów badania Guest 2019 budzącym zastrzeżenia analityków AOTMiT był czas stosowania diety eliminacyjnej u chorych. Należy jednak podkreślić, że czas stosowania diety eliminacyjnej zależy od kilku czynników, w tym od rodzaju alergii. <u>Czas ten nie może być jednak utożsamiany z okresem obserwacji chorych.</u> Punkt końcowy w badaniu Guest 2019 został określony w sposób pozwalający na ocenę występowania alergii na BMK – tj. zaprzestanie stosowania u dzieci terapii ukierunkowanej na alergię pokarmową. W badaniu zastosowano okres obserwacji pozwalający na ocenę występowania objawów alergii pokarmowej, tj. 24</p>

	<p>miesiące. Celem stosowania diety jest nabycie u dzieci tolerancji i/lub zlikwidowanie objawów alergii. Nie oznacza to jednak, że hydrolizaty powinny być stosowane u dzieci przez 24 miesiące. Wręcz przeciwnie, stosowanie diety eliminacyjnej eHCF wpływa na szybsze nabywanie tolerancji u dzieci względem eHWF, co udowodniono w badaniu Guest 2019. Okres stosowania hydrolizatu zależy też od rodzaju alergii, a także od wieku dziecka w momencie włączenia do badania. Są to jednak pojęcia różne od okresu obserwacji chorych w badaniu.</p> <p>Dodatkowo, w analizie weryfikacyjnej podkreślano brak porównania eHCF+LGG z eHWF w oparciu o badania randomizowane. Należy jednak zaznaczyć, że w aktualnym przeglądzie systematycznym dotyczącym obszaru diet eliminacyjnych (Stróżyk 2020) wskazuje się, że badania randomizowane dla eHF dostępne są w bardzo ograniczonym zakresie, podczas gdy produkty te stosowane są powszechnie. Oznacza to, że dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo tych produktów szukać należy w badaniach obserwacyjnych, a nie oczekiwać dostępności badań randomizowanych – zwłaszcza, że nie są one wymagane, aby produkt został dopuszczony do obrotu (tak jak to ma miejsce w przypadku leków).</p> <p>Analizy AOTMiT wskazują także na retrospektywny charakter badania Guest 2019, jako ograniczenie wnioskowania. Należy zaznaczyć, że przewaga eHCF+LGG nad eHWF wykazana w badaniu Guest 2019 została potwierdzona w <u>prospektywnym</u> badaniu kohortowym Nocerino 2020. W badaniu Nocerino 2020 dla porównania eHCF+LGG względem eHWF zaobserwowano statystycznie istotnie niższą częstość występowania objawów atopowych ocenianych w 36-miesięcznym okresie obserwacji oraz większą częstość nabywania tolerancji immunologicznej po 12, 24 i 36 miesiącach obserwacji. Skuteczność eHCF+LGG była także analizowana w badaniach eksperymentalnych. Wyniki dla ramienia eHCF+LGG z tych badań są dla analizowanych w raporcie punktów końcowych zgodne z wynikami publikacji Guest 2019.</p> <p>Analizy Agencji jednoznacznie wskazały, że bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji i komparatora z badania THIN cechuje <u>wyższa jakość niż potencjalne porównanie pośrednie</u>.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2. s.33; Rozdział 5.3.1. s. 45</p>	<p><b>Uwagi dot. formulacji w badaniu THIN</b></p> <p>Linia Nutramigen LGG® Complete, <b>jest efektem zmiany formulacji wymaganej przez Rozporządzenia Delegowane Komisji (UE) 2016/127 oraz 2016/128 z dnia 25 września 2015 r.</b>, w wyniku których <b>nastąpiła modyfikacja w zakresie gęstości energetycznej (zmieniająca PDD)</b>.</p> <p>Ze względu na nowe przepisy, formulacja linii Nutramigen LGG® Complete została dostosowana do wymogów dotyczących składu i informacji określonych w Rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r. w sprawie żywności przeznaczanej dla niemowląt i małych dzieci oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i środków spożywczych zastępujących całodzienną dietę, do kontroli masy ciała oraz uchylające dyrektywę Rady 92/52/EWG, dyrektywy Komisji 96/8/WE, 1999/21/WE, 2006/125/WE i 2006/141/WE, dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE oraz rozporządzenia Komisji (WE) nr 41/2009 i (WE) nr 953/2009, oraz Rozporządzeń Delegowanych Komisji (UE) 2016/127 i 2016/128.</p> <p>Ponadto źródła składników odżywczych dla witamin i minerałów są zgodne z jednym wykazem substancji, które mogą być dodawane do żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, ustanowionym w załączniku do Rozporządzenia 609/2013. Zachowano natomiast wszelkie parametry składu wpływające na efektywność kliniczną (tj. hydrolizat kazeiny i zawartość LGG).</p> <p>Podsumowując, linia produktów Nutramigen LGG Complete® jest nowo opracowaną formulacją o zmodyfikowanym składzie względem dotychczas stosowanych produktów Nutramigen LGG®.</p> <div style="background-color: black; height: 20px; width: 100%;"></div> <p>Jednakże, należy pamiętać, że zachowano wszelkie parametry składu wpływające na efektywność kliniczną (tj. hydrolizat kazeiny i zawartość LGG). Skutki zdrowotne wynikające ze stosowania diety eliminacyjnej oceniać należy na podstawie zawartości hydrolizatu kazeiny oraz LGG (tożsame wyniki dla linii Nutramigen LGG® i Nutramigen LGG Complete®). Istnieją wieloletnie dowody naukowe potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo eHCF+LGG. W dołączonej do wniosku Analizie klinicznej przedstawiano wyniki najważniejszych z tych badań, tj.: 6 badań eksperymentalnych z grupą kontrolną, z których możliwe było przedstawienie wyników dla eHCF+LGG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>Paparo 2018</i> – otwarte badanie randomizowane;</li> <li>• badanie <i>Canani 2017</i> – zaślepienie badanie randomizowane;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>Canani 2016</i> – badanie eksperymentalne;</li> <li>• badanie <i>Vandenplas 2013</i> – podwójnie zaślepienie badanie randomizowane;</li> <li>• badanie <i>Muraro 2012</i> – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, typu <i>cross-over</i>, badanie hipoalergicznego;</li> <li>• badanie <i>Baldassarre 2010</i> – podwójnie zaślepienie badanie randomizowane.</li> </ul> <p>Ponadto do analizy włączono trzy badania obserwacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>Sánchez-Valverde 2019</i> – badanie retrospektywne;</li> <li>• badanie <i>Canani 2018</i> – badanie prospektywne;</li> <li>• badanie <i>Canani 2013</i> – badanie prospektywne.</li> </ul> <p>Opinie ekspertów klinicznych przedstawione w opublikowanej Analizie Weryfikacyjnej również potwierdzają, że skuteczność Nutramigen LGG Complete® nie jest gorsza niż Nutramigen LGG®, zatem uwzględnianie dowodów klinicznych dla eHCF+LGG jest adekwatne. Nie oczekuje się również dla zmian wymaganych regulacjami prawa i dotyczącymi poprawy wartości odżywczej produktów, zgodnie z aktualizacją wiedzy o żywieniu i rozwoju dzieci powtarzania badań dotyczących efektywności zachowanych parametrów hipoalergenności (hydrolizat kazeiny), czy korzystnego klinicznie probiotyku (LGG).</p> <p>W procesach refundacyjnych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego jest to naturalna sytuacja, wynikająca ze specyfiki stosowania tych produktów i ich regulacji prawnych.</p> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 40px; margin-bottom: 5px;"></div> <p>Sytuacja taka zatem nie jest niczym nowym także dla polskiej AOTMiT ani dla polskiego Ministra Zdrowia.</p> <p>Dodatkowo należy zauważyć, że nazwy handlowe środków spożywczych mogą się różnić (tj. zależą od rynku na którym występują), natomiast są równoważne pod kątem rodzaju mieszanki i istotnych składników odżywczych.</p>
--	---

\* 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

<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.

**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.