

Warszawa, dnia 12 stycznia 2021 roku

Nutricia Polska Sp. z o.o.
ul. Bobrowiecka 8
00-728 Warszawa

**Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy pisma znak OT.4330.20.2020.AZ.2

W odpowiedzi na pismo nr OT.4330.20.2020.AZ.2 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczącego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: PKU GMPPro (o smaku waniliowym), proszek, 532,8 g, 16 saszetek x 33,3 g, EAN: 8716900590252 we wskazaniu fenylketonuria u pacjentów powyżej 12. roku życia, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

1. *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§2 Rozporządzenia):*
 - a. *W analizie problemu decyzyjnego (APD) nie uwzględniono suplementu do wytycznych ESPKU 2017 (European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria) – „PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines”¹ opublikowanego 4 sierpnia 2020 r., a więc przed datą złożenia wniosku.*

Odp. Zgodnie z §2 Rozporządzenia regulującym zgodność w zakresie analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet, „informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych” wskazać trzeba, że wymienione analizy spełniają ww. kryterium. Wspomniany dodatek¹ do wytycznych ESPKU 2017 obejmuje ich uzupełnienie uwzględniające wskazówki dla lekarzy i dietetyków odnośnie do wdrażania zaleceń do praktyki klinicznej. Zawartość publikacji stanowiącej wsparcie dla osób zaangażowanych w terapię i pomoc chorym z PKU jest spójna z tymi zawartymi w wytycznych praktyki klinicznej ESPKU 2017 – wnioskowanie zawarte w APD pozostaje aktualne. Publikację MacDonald 2020 dodano do rozdz. 3 APD.

- b. *Przeprowadzony w ramach analizy klinicznej (AKL) przegląd bazy clinicaltrials.gov nie uwzględnia zakończonego nieopublikowanego badania dotyczącego wnioskowanego preparatu PKU GMPPro, tj. NCT02915510 „Evaluating the Tolerance, Safety and Acceptability of PKU GMPPro, a Whey Protein Derived Feed for the Dietary Management of Phenylketonuria in Children and Adults - a Pilot Trial”². Jednocześnie wskazano, że nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego technologii wnioskowanej. Wspomniane badanie sponsorowane było przez podmiot odpowiedzialny, co pozwala przypuszczać, że jego wyniki są dostępne dla wnioskodawcy.*

Odp. [REDACTED]

¹ MacDonald, A., van Wegberg, A.M.J., Ahring, K. et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. Orphanet J Rare Dis 15, 171 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>

Jedyna dostępna wzmianka o ww. badaniu znajduje się w publikacji Green 2019², w ramach której analizowano charakterystyki pacjentów przestrzegających oraz nieprzestrzegających (*adherent vs non-adherent*) zasad i zaleceń dietetycznych w przebiegu fenylketonurii. Do badania włączono m.in. 16 pacjentów z badania NCT02915510, jednakże analizie poddano wyłącznie dane z 3-dniowego okresu wejściowego do badania (*baseline*), zanim pacjenci rozpoczęli stosowanie produktu GMP (zatem nie zawarto tam wyników dla pacjentów stosujących ten rodzaj produktu). Publikacja Green 2019 nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

2. *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia): W analizach przyjęto, że technologią alternatywną będą wszystkie refundowane białkozastępcze preparaty nieskondensowane i skondensowane w populacji u pacjentów ≥12. r.ż. (...) preparat Milupa PKU 3 tempora finansowany jest u kobiet z fenylketonurią w okresie prekoncepcji, podczas ciąży oraz w okresie laktacji, a więc jest finansowany w populacji pacjentów ≥12. r.ż. W związku z powyższym należy zaktualizować przedstawione analizy z uwzględnieniem dodatkowego komparatora w postaci preparatu Milupa PKU 3 tempora.*

Odp. Jako komparatory dla wnioskowanej interwencji wskazano kilkanaście syntetycznych preparatów białkozastępczych refundowanych w Polsce w populacji docelowej (tj. wiek ≥12 lat). W ramach przeprowadzonego w analizie klinicznej przeglądu systematycznego predefiniowane kryteria włączenia badań umożliwiły identyfikację badań, w których komparatorem był także preparat Milupa PKU 3 tempora (AKL Tabela 1.) Nie odnaleziono badań, w których podano informację o stosowaniu tego produktu. Podkreślić jednak należy, że w analizie klinicznej uwzględniono wyniki badań porównujących GMP z różnymi preparatami L-AA – w tym tymi również refundowanymi w Polsce w populacji docelowej, zatem kryterium dotyczące wymogu porównania z przynajmniej jedną technologią opcjonalną refundowaną w Polsce (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia) pozostaje spełnione.

Uwaga została uwzględniona w raporcie HTA – preparat Milupa PKU 3 tempora został włączony do puli preparatów stanowiących komparatory dla produktu PKU GMPPro:

- w analizie problemu decyzyjnego uzupełniono charakterystykę komparatorów oraz poprawiono zapisy w rozdziale 6.3;
- w analizie klinicznej ze względu na specyfikę przeprowadzonego przeglądu systematycznego (opisaną dokładniej powyżej) nie były konieczne zmiany w raporcie, oprócz uwzględnienia omawianego preparatu w spisie produktów stanowiących komparator,
- w analizie ekonomicznej dodano ww. preparat,
- w analizie wpływu na budżet ww. preparat był już ujęty, w związku z czym ta część raportu nie wymagała zmian.

² Green B, Browne R, Firman S, et al. Nutritional and Metabolic Characteristics of UK Adult Phenylketonuria Patients with Varying Dietary Adherence. *Nutrients*. 2019;11(10):2459. Published 2019 Oct 14. doi:10.3390/nu11102459

Dodać przy tym trzeba, że Milupa PKU 3 tempora stanowi produkt wskazany do stosowania wyłącznie w specyficznej, wąskiej populacji, tj. w ramach postępowania dietetycznego u kobiet planujących ciążę, podczas ciąży i w okresie laktacji. Wysoce prawdopodobne jest, że w tej grupie pacjentek o bardzo specyficznych potrzebach dietetycznych preparatem pierwszego wyboru będzie opracowany z myślą o nich produkt Milupa PKU 3 tempora, a zatem nie będzie on zastępowany przez wnioskowany preparat PKU GMPPro.

3. *AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia): W związku z brakiem dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne, przedstawiona analiza minimalizacji kosztów obarczona jest dużymi ograniczeniami. Dodatkowo należy przedstawić analizę konsekwencji kosztów, w tym przeprowadzić przegląd systematyczny odnośnie do użyteczności stanów zdrowia.*

Odp. W ramach przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano doniesień naukowych oceniających produkt PKU GMPPro. Podkreślić należy, że w przypadku Fenylketonurii (PKU), a także w obszarze obejmującym ocenę środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz), dostęp do dowodów klinicznych jest bardzo utrudniony, a sytuacja braku danych dla interwencji ocenianej nie była rzadkością także w przypadku wcześniej ocenianych preparatów stosowanych u chorych z PKU (np. dla Mevalia PKU Motion³).

Preparat PKU GMPPro należy do grupy preparatów opartych na glikomakropeptydzie (GMP) – naturalnym składniku serwatki, które odróżniają się od stosowanych obecnie preparatów syntetycznych (L-AA) m.in.: naturalnym pochodzeniem, spowolnionym wchłanianiem aminokwasów wpływającym na zmniejszenie dziennych wahań Phe we krwi, właściwościami probiotycznymi i lepszymi cechami smakowymi. Produkty GMP stanowią zatem odrębną grupę środków o specyficznych, wyróżniających je właściwościach. W świetle braku badań dla produktu PKU GMPPro w analizie klinicznej porównano dietę opartą na produktach z grupy GMP z dietą opartą na produktach L-AA, do których zaliczane są preparaty obecnie refundowane w populacji chorych z PKU w Polsce. Przyjęto tym samym, że efekty zdrowotne związane ze stosowaniem PKU GMPPro są zbliżone do uzyskiwanych w przypadku stosowania produktów GMP, co wydaje się być słuszne, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe oraz wytyczne postępowania u chorych z PKU (brak rozróżnienia preparatów GMP). Biorąc pod uwagę wcześniejsze oceny preparatów stosowanych u chorych z PKU³, założenie to było akceptowane przez analityków Agencji.

W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy GMP i L-AA. Raportowane wyniki wskazują na porównywalną skuteczność produktów GMP oraz L-AA odnośnie do parametrów laboratoryjnych, a także spożycia składników odżywczych i parametrów antropometrycznych (nawet w przypadku występowania zwiększonego stężenia Phe we krwi lub osoczu u pacjentów przyjmujących GMP nie wpływało to na przekraczanie ustalonych norm stężenia tego

³ Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel o smaku neutralnym, malinowym oraz pomarańczowym we wskazaniu: dieta eliminacyjna w Fenylketonurii. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.14.2016. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/166/AWA/164_165_166_AWA_OT_4350_14_PKU_Gel_02.09.2016.pdf

aminokwasu). Między GMP i L-AA nie obserwowano także znamienne statystycznie różnic odnośnie do jakości życia pacjentów. Produkty GMP były natomiast lepiej oceniane przez pacjentów pod kątem sensorycznym, cechowały się wyższą akceptowalnością, preferencją co do smaku, wyższą oceną wygody w stosowaniu oraz wyższym poczuciem sytości niż L-AA.

W świetle wytycznych AOTMiT opracowywania analiz HTA efekty kliniczne uwzględnione w analizie ekonomicznej powinny mieć uzasadnienie w wynikach uzyskanych w analizie klinicznej. W konsekwencji efekty kliniczne dla ocenianych interwencji przyjęto w analizie ekonomicznej zgodnie z metodyką uwzględnioną w analizie klinicznej. W szczególności przyjęto, że dane dotyczące efektywności preparatów GMP w leczeniu PKU są reprezentatywne również dla preparatu PKU GMPPro, a efektywność tych produktów jest taka sama jak L-AA.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają możliwość opracowania analizy minimalizacji kosztów w przypadku wykazania równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub braku istotnych klinicznie różnic między nimi. W ramach analizy klinicznej wykazano przewagę GMP nad L-AA w zakresie wybranych surogatów ocenianych w badaniach klinicznych, jednak ze względu na brak dowodów, że wyniki te przekładają się na istotne klinicznie punkty końcowe w ramach analizy ekonomicznej, spójnie z wnioskami płynącymi z analizy klinicznej, założono jednakową efektywność porównanych interwencji i w konsekwencji dla porównania ocenianych technologii opracowano analizę minimalizacji kosztów (CMA). Założenie to prowadzi najpewniej do zaniżenia efektów klinicznych uzyskiwanych w analizie dla ramienia PKU GMPPro względem komparatorów. Przeprowadzenie analizy ekonomicznej innego niż CMA typu, w tym wskazanej przez analityków Agencji analizy kosztów-konsekwencji (CCA), w oparciu o wyniki analizy klinicznej i z uwzględnieniem potencjalnej przewagi GMP nad L-AA, prowadziłoby do uzyskania wyników oceny opłacalności (w szczególności ceny progowej produktu PKU GMPPro) bardziej korzystnych dla PKU GMPPro niż w przypadku opracowanej CMA.

W przypadku obrania alternatywnej metodyki opracowania analizy, tj. uwzględnienia innego niż CMA typu analizy, wyniki analizy związane byłyby z wysoką niepewnością. W szczególności jeżeli miarą efektów miałyby być zyskane QALY, ich opracowanie wymagałoby przyjęcia dodatkowych założeń dotyczących związku użyteczności stanu zdrowia z punktami końcowymi uwzględnionymi w badaniach klinicznych. Na wysoką niepewność związaną z takim rozwiązaniem wskazywano w analizach weryfikacyjnych opracowanych dla preparatów PKU Sphere i PKU Gel. Co więcej, w odnalezionych dla porównania GMP i L-AA badaniach nie obserwowano znamienne statystycznie różnic odnośnie do jakości życia pacjentów, co dodatkowo potwierdza słuszność przyjętego podejścia.

W związku z powyższym opracowanie analizy ekonomicznej dla porównania preparatu PKU GMPPro względem komparatorów w postaci CMA stanowi podejście konserwatywne (prowadzące do oszacowania niższych niż rzeczywiste współczynniki opłacalności produktu PKU GMPPro względem komparatorów) i jednocześnie ograniczające niepewność wyników tej analizy. CMA była rozważana także w innych analizach HTA dla środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych u chorych z PKU (np. dla preparatu Mevalia PKU Motion, a także w ramach obliczeń własnych analityków

Agencji opracowanych w ramach analizy weryfikacyjnej dla preparatu PKU Gel) i podejście to było uznawane przez analityków AOTMiT za najbardziej adekwatne dla rozważanego problemu decyzyjnego.

4. *BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 Rozporządzenia (§5 ust. 2 pkt 6 oraz §6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):*

W BIA prognozowany poziom refundacji środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego porównano z poziomem refundacji skondensowanych i nieskondensowanych bezfenyloalaninowych syntetycznych mieszanin aminokwasów, a nie z poziomem refundacji konkretnych produktów będących komparatorami wskazanymi w APD, które to porównanie zostało przeprowadzone w AKL i AE. W oszacowaniach BIA uwzględniono również środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które nie zostały przez wnioskodawcę wskazane jako komparatory.

Prognozowany poziom wydatków płatnika publicznego opiera się na zakładanej dziennej dawce środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, przy czym wysokość dawki w BIA jest inna niż wysokość dawki wykorzystana do oszacowania kosztu stosowania poszczególnych preparatów w AE.

Powyższe założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są niezgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w APD, AKL oraz AE. Przedkładane analizy HTA powinny być spójne w przyjmowanych założeniach.

Odp. Jako komparatory dla wnioskowanej interwencji w ramach analizy klinicznej i analizy ekonomicznej wybrano kilkanaście syntetycznych preparatów białkozastępczych, bezfenyloalaninowych, nieskondensowanych (tj. z innym niebiałkowym źródłem energii) oraz skondensowanych refundowanych w Polsce, które zgodnie z określeniem nazw grup limitowych, w ramach których są refundowane, są zalecane w populacji docelowej (tj. wiek ≥ 12 lat). W ramach analizy wpływu na budżet (BIA) uwzględniono natomiast wszystkie preparaty, które w praktyce mogą zostać zastąpione przez PKU GMPPro, tj. wszystkie preparaty stosowane w rzeczywistej praktyce w populacji docelowej analizy.

Zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ niewielka część zużycia preparatów, które nie są zalecane do stosowania w populacji docelowej zgodnie z określeniem nazw grup limitowych, w ramach których są refundowane, przypada na pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Produkty te, zgodnie z wynikami oszacowań przeprowadzonych w ramach BIA, generują ok. 1% łącznej sprzedaży refundowanych preparatów białkozastępczych (wyrażonej w gramach ekwiwalentu białka) w populacji docelowej analizy. Tym samym preparaty te, pomimo że stosowane w praktyce klinicznej w populacji docelowej, nie stanowią istotnej grupy w kontekście udziałów w łącznej sprzedaży preparatów białkozastępczych i w związku z tym ich pominięcie nie stanowi ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej. Jednocześnie przyjęte podejście we wszystkich rozważanych analizach jest zgodne z wytycznymi AOTMiT: komparatory uwzględnione w analizie klinicznej i ekonomicznej są spójne, natomiast w BIA uwzględniony został szerszy zakres interwencji potencjalnie zastępowanych przez interwencję ocenianą zgodnie ze stanem rzeczywistym, wynikającym z danych sprzedażowych publikowanych przez NFZ.

Dawka preparatów białkozastępczych uwzględniona w analizie ekonomicznej jest zgodna w danymi z badań klinicznych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej i w ten sposób została zachowana spójność pomiędzy wspomnianymi analizami (dane dotyczące efektywności są spójne z danymi dotyczącymi zużycia zasobów), co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT. W BIA uwzględniono natomiast zużycie preparatów białkozastępczych zgodne z rzeczywistą praktyką kliniczną w Polsce, w oparciu o dane sprzedażowe NFZ, co również jest zgodne z wytycznymi AOTMiT (w ramach BIA oszacowano realne wydatki NFZ w populacji docelowej). Wysokość dziennej dawki preparatów białkozastępczych uwzględniona w BIA została ponadto przyjęta w ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej.

W BIA dla uproszczenia obliczeń i prezentacji wyników uwzględniono łączną sprzedaż preparatów białkozastępczych, wyłącznie w podziale na preparaty skondensowane i nieskondensowane. Niemniej jednak uwzględniono udziały poszczególnych preparatów (w tym preparatów uwzględnionych jako komparatory w analizie klinicznej i ekonomicznej) zgodne z danymi sprzedażowymi NFZ, a stopień ich zastępowania przez preparat PKU GMPPro zgodny z opiniami ekspertów. W BIA zostało zatem uwzględnione zastępowanie poszczególnych preparatów uwzględnionych jako komparatory w analizie ekonomicznej, a wszelkie założenia przyjęte w zakresie udziałów / zużycia, cen i stopnia zastępowania przez PKU GMPPro dla poszczególnych preparatów białkozastępczych (w tym komparatorów z analizy ekonomicznej) zostały przedstawione w dokumencie BIA.

5. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia): W BIA przytaczane są opinie ekspertów, na podstawie których szacowano liczebność populacji. Zgodnie z bibliografią są to dane pochodzące z badania ankietowego, którego wyniki nie zostały nigdzie przedstawione, w związku z czym nie jest możliwa weryfikacja przedstawionego źródła.

Odp. Bibliografia do raportu HTA została uzupełniona o ww. badanie ankietowe.

6. Inne: Proszę również o aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ, obowiązującego w momencie składania uzupełnień.

Odp. Obwieszczenie MZ obowiązujące w momencie składania niniejszej odpowiedzi na pismo nr OT.4330.20.2020.AZ.2 nie uległo zmianie w zakresie produktów uwzględnionych w analizach HTA dla produktu PKU GMPPro względem obwieszczenia obowiązującego w dniu przedłożenia wniosku dla tego produktu. W związku z tym analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet są również aktualne na dzień składania niniejszej odpowiedzi.

Otrzymują:

- 1) Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji,
- 2) a/a.