

## **I. W ramach analizy klinicznej (AKL)**

### **Uwaga:**

1. *W rozdziale 3.5 analizy problemu decyzyjnego nie przedstawiono wskaźnika rozpowszechnienia (chorobowości) analizowanych wskazań, ani wyjaśnienia, że nie odnaleziono tego wskaźnika w istniejącym piśmiennictwie naukowym.*

### **Odpowiedź:**

W związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4230.14.2021.AKJ.4 z dnia 29 lipca 2021 r. analizę problemu decyzyjnego uzupełniono o szczegółowe dane literaturowe dotyczące epidemiologii. W odniesieniu do eozynofilowego zapalenia przełyku wskaźnik chorobowości u dzieci wynosi 19,1 przypadków na 100 000 dzieci. Wskaźnik chorobowości na zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez pokarm w Stanach Zjednoczonych szacuje się na 0,51%, natomiast częstość występowania alergicznego zapalenia prostnicy i okrężnicy wśród zdrowych dzieci szacuje się na 0,16%. Odsetki te są znacznie niższe niż w przypadku alergii na BMK oraz na białko jaja kurzego, która jest najczęstszą alergią pokarmową u niemowląt i małych dzieci i jej rozpowszechnienie sięga 2-3% (w populacji niemowląt). Uwzględnienie danych dla alergii wielopokarmowej i innych stanów wymagających zastosowania diety elementarnej, nie wpłynęło więc na oszacowanie wielkości populacji docelowej.

## **II. W ramach analizy ekonomicznej**

### **Uwaga:**

1. *Wyniki badania Nowak-Węgrzyn 2015, włączonego do analizy wnioskodawcy dla porównania Alfamino HMO względem produktu Neocate stosowanych w populacji dzieci z alergią na białka mleka krowiego wykazały brak występowania reakcji alergicznych podczas próby prowokacyjnej w obydwu grupach. Powyższe badanie nie umożliwiło przeprowadzenia analizy porównawczej w odniesieniu do innych punktów końcowych. Biorąc jednak pod uwagę, iż zarówno w grupie stosującej produkt Alfamino HMO i Neocate nie występowała reakcja alergiczna po stosowaniu ww. produktów, można przyjąć, iż produkty te są terapeutycznie równorzędne. Biorąc pod uwagę zapisy § 5 ust. 3 Rozporządzenia zasadnym w powyższej sytuacji jest przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej zamiast analizy kosztów-użyteczności. Jednocześnie ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania z produktem Nutramigen Puramino, a także w związku z brakiem wykazania zbliżonej skuteczności i bezpieczeństwa produktu Nutramigen Puramino i produktu Neocate, zasadnym jest, zgodnie z zapisami Wytycznych AOTMiT z 2016 r, przedstawienie*

w ramach porównania Alfamino HMO z Nutramigen Puramino jedynie analizy konsekwencji kosztów.

**Odpowiedź:**

Produkt Alfamino<sup>®</sup> wyróżnił się istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem procentowym występowania pożądaných stolców żółtych oraz istotnie statystycznie niższym wskaźnikiem występowania stolców czarnych w porównaniu z grupą Neocate<sup>®</sup>. Ponadto oceniany produkt wyróżnia także innowacyjny skład, tj. zawartość oligosacharydów mleka kobiecego i tłuszczów strukturalnych (o budowie identycznej jak w mleku kobiecym), które w istotny sposób korzystnie wpływają na funkcjonowanie układu pokarmowego przez rebalans mikroflory jelitowej, zmniejszenie częstości zakażeń układu oddechowego, stosowania antybiotyków i leków przeciwgorączkowych, zwiększone wchłanianie wapnia w jelitach, a tym samym wyższą mineralizację kości. Wskazuje się także na wysoką akceptowalność smaku, zapachu i konsystencji preparatu Alfamino<sup>®</sup> w porównaniu z preparatem Neocate<sup>®</sup>, co może mieć istotny wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjenta. [REDACTED]

Przyjęto w związku z tym, iż dodatkowy efekt przekłada się na wyższą jakość życia dziecka i rodzica w trakcie stosowania preparatu Alfamino<sup>®</sup> HMO.

W badaniu *IPSOS 2017* preparat Alfamino<sup>®</sup> wskazywano jako najbardziej preferowany produkt w ocenie ogólnej, pod względem smaku i zapachu w porównaniu z preparatami Neocate<sup>®</sup> (komparatorem w niniejszej analizie) i EleCare<sup>®</sup>. Różnice między interwencją badaną a pozostałymi preparatami były istotne statystycznie.

Należy także podkreślić, iż produkty Neocate® oraz Nutramigen® są [REDACTED]

[REDACTED] Traktując wskazane preparaty jako klasę diet niezawierających w swoim składzie oligosacharydów mleka kobiecego zasadnym było do oceny opłacalności stosowania produktu Alfamino® HMO porównanie się z komparatorem zbiorczym, a udziały wskazanych produktów w ramieniu komparatora przyjęto jako tożsame z ich udziałami w rynku.

### **Uwaga**

- 2. Wnioskodawca nie uzasadnił ekstrapolacji otrzymanych w AE wyników do populacji pacjentów z alergią wielopokarmową lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej – AKL nie zawiera dowodów naukowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Alfamino HMO w ww. populacjach.*

### **Odpowiedź:**

Szerszy zakres wskazania niż wynikający z dostępnych dowodów naukowych jest podyktowany potrzebą dostępu do terapii szczególnej populacji chorych charakteryzujących się ciężką alergią na BMK w przebiegu alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej. [REDACTED]

[REDACTED] tj. u dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego, alergią nieodpowiadającą na leczenie preparatami eHF, alergią wielopokarmową lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej, które związane są z zawartością innowacyjnych składników nie występujących w innych mieszankach elementarnych.

Należy ponadto podkreślić, iż obecne na rynku, refundowane mieszanki aminokwasowe w zakresie wskazań objętych refundacją również zawierają możliwość ich stosowania w alergii wielopokarmowej i w innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna.

### **Uwaga**

- 3. Wnioskodawca nie przekazał arkusza kalkulacyjnego dla analizy ekonomicznej.*

### **Odpowiedź:**

Arkusze kalkulacyjny dla analizy ekonomicznej zostanie dołączony do całego raportu HTA.

### **Uwaga**

4. *Wartości użyteczności stanów w modelu nie zostały ustalone w oparciu o przegląd systematyczny pierwotnych i wtórnych badań użyteczności, a jedynie na podstawie założeń własnych i ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. W przypadku pozostawienia analizy użyteczności-kosztów jako analizy dodatkowej w analizie ekonomicznej, niezbędne jest dokonanie korekty w tym zakresie.*

**Odpowiedź:**

W ramach Analizy ekonomicznej przeprowadzono przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych w analizowanym problemie zdrowotnym, jednak ostatecznie w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono publikacji do oceny jakości życia chorych. Wnioskowane wskazanie dotyczy niemowląt i dzieci w początkowych latach życia, zatem wiarygodny pomiar jakości życia standaryzowanymi metodami nie jest możliwy, co odzwierciedla brak badań w tym zakresie. Posłużono się w związku z tym w analizie najlepszymi dostępnymi danymi uzyskanymi na podstawie wyników przeprowadzonego badania ankietowego.

**Uwaga**

5. *W analizie kosztów-użyteczności pominięto ważny parametr odnoszący się do braku różnic w użytecznościach dla stanów alergii dla Alfamino HMO i komparatora, identycznych kosztów związanych ze stosowaniem terapii dodatkowych, a także późniejszego wieku dzieci, które mogą stosować analizowaną technologię.*

**Odpowiedź:**

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów użyteczności. Na podstawie wyników Analizy klinicznej produkt Alfamino® wyróżnił się istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem procentowym występowania pożądaných stolców żółtych oraz istotnie statystycznie niższym wskaźnikiem występowania stolców czarnych w porównaniu z grupą Neocate®. Ponadto oceniany produkt wyróżnia także innowacyjny skład, tj. zawartość oligosacharydów mleka kobiecego i tłuszczów strukturalnych (o budowie identycznej jak w mleku kobiecym), które w istotny sposób korzystnie wpływają na funkcjonowanie układu pokarmowego przez rebalans mikroflory jelitowej, zmniejszenie częstości zakażeń układu oddechowego, stosowania antybiotyków i leków przeciwgorączkowych, zwiększone wchłanianie wapnia w jelitach, a tym samym wyższą mineralizację kości. Wskazuje się także na wysoką akceptowalność smaku, zapachu i konsystencji preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate®, co może mieć istotny wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjenta. [REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym założenie o braku różnic w użytecznościach dla stanów alergii dla Alfamino® HMO i komparatora, nie jest zasadne.

W analizie podstawowej nie uwzględniono dodatkowych kosztów stosowania leków przeciwgorączkowych oraz antybiotyków w ramieniu wnioskowanej technologii oraz w ramieniu komparatora. Koszty te uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości. W związku z tym w wariantcie podstawowym nie uwzględniono różnic w kosztach dodatkowych.

W analizie podstawowej przyjęto wiek początkowy równy 1 tydzień na podstawie badania Corkins 2016. W analizie wrażliwości przetestowano alternatywny początkowy wiek dziecka równy jeden rok.

### **III. W ramach analizy wpływu na budżet:**

#### **Uwaga**

- 1. W analizie nie przedstawiono wyszczególnienia części założeń, a część została w niewystarczający sposób uzasadniona, w tym m.in. założenia o przejęciu rynku przez Alfamino HMO, założenia populacyjne, a także nie wyjaśniono dlaczego wiek dzieci z populacji docelowej, tj. „dzieci w wieku rozwojowym” ograniczono do 5. r.ż. (10% dzieci po 5. r.ż. nadal ma objawy alergii).*

*Jednocześnie uzasadnione jest przedstawienie wyjaśnienia dla przyjętego w analizach PDD bez względu na grupę wiekową. Powyższe uwagi dotyczące PDD i ograniczenia wieku dzieci odnoszą się również do analizy ekonomicznej.*

*Ponadto, zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji produkt Alfamino HMO może zostać zakwalifikowany do istniejących grup limitowych, w związku powyższym niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych obliczeń uwzględniających włączenie produktu do grup limitowych 217.6, 217.7 i 217.9.*

#### **Odpowiedź:**

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów określono na podstawie Danych dostarczonych przez Wnioskodawcę oraz Danych refundacyjnych NFZ. Populację docelową określono zaś na podstawie prognozowanej wielkości refundowanych PDD obecnie stosowanych mieszanek elementarnych.

W analizie nie ograniczono populacji wnioskowanej do chorych poniżej 5. roku życia. Wielkości refundowanych PDD, na podstawie których oszacowano populację docelową nie ograniczają się do zużycia w grupie wiekowej poniżej 5. roku życia. Prawdopodobnie przyjęty w Analizie ekonomicznej horyzont czasowy równy 5 lat został mylnie zinterpretowany jako ogranicznik wielkości populacji, w której wnioskowany produkt mógłby zostać zastosowany. Przyjęty w Analizie ekonomicznej horyzont czasowy równy 5 lat ma charakter jedynie techniczny, podyktowany faktem, iż jedynie ok. 10% dzieci powyżej 5. roku życia ma objawy alergii, co przekłada się na bardzo niski wpływ możliwych do zaobserwowania efektów i naliczanych kosztów po tym okresie na wyniki analizy.

Wielkość PDD dla każdej prezentacji wykorzystanej w analizie określono na podstawie danych zawartych na etykietach ww. ŚSSPŻ oraz wymaganych kcal dla niemowlęcia niespożywającego innych pokarmów (600 kcal/d [Jarosz 2012]). Przyjęto zapotrzebowanie na kcal dla niemowlęcia w związku z tym, iż w przypadku dzieci powyżej 6. miesiąca życia wprowadzane są do diety dziecka nowe posiłki i stosowanie ŚSSPŻ musi być dostosowane przez lekarza. Należy więc mieć na uwadze, iż zapotrzebowanie dziecka na kcal wzrasta wraz z wiekiem ale jednocześnie wprowadza ono do swojej diety nowe posiłki. Powyższe założenie przyjęto zatem, aby uwzględnić zróżnicowanie zawartości kalorycznej uwzględnianych diet eliminacyjnych. W analizie wrażliwości przetestowano wariant uwzględniający oszacowania PDD produktów na podstawie zalecanego dawkowania w okresie do 12. miesiąca życia (dla produktów stosowanych już u niemowląt), natomiast dla produktów Junior (stosowanych powyżej 1. r. ż.) na podstawie określonego dla nich dawkowania dobowego uwzględnionego w Analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca nie dysponuje informacją na temat przyjętych przez Ministerstwo Zdrowia wartości PDD refundowanych mieszanek elementarnych. W związku z tym posłużył się najlepszymi dostępnymi danymi, przybliżającymi możliwie najdokładniej wartości dziennych dawek omawianych produktów.

[REDACTED]

[REDACTED] Przyjęto w związku z tym, iż dodatkowy efekt przekłada się na wyższą jakość życia dziecka i rodzica w trakcie stosowania preparatu Alfamino® HMO.

Uzasadnieniem utworzenia osobnej grupy limitowej dla preparatu Alfamino® HMO, obok korzyści preparatu Alfamino® HMO względem innych preparatów AAF, jest również Opinia Rady Przejrzystości nr 34/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [Opinia Rady Przejrzystości w sprawie zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych].

*„Rada Przejrzystości uważa za zasadne utworzenie odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (mieszanek elementarnych) objętych dotąd obecnie refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej”. Ponadto zgodnie z opinią Rady, „ze względu na równość społeczną, aby nie wykluczać dzieci pochodzących z biedniejszych rodzin, Rada Przejrzystości proponuje, by mlekozastępcze mieszanki elementarne były*

wydawane na receptę, z opłatą ryczałtową”. Mimo wcześniejszej wspólnej grupy limitowej analizowane przez Radę Przejrzystości ŚSSPŻ po opublikowaniu Opinii Rady zostały umieszczone w osobnych grupach limitowych, każdy z ryczałtową odpłatnością dla pacjenta. Takie rozdzielenie produktów pozwala na równe obciążenie finansowe rodziców dzieci z ciężką alergią pokarmową, a także nie faworyzuje żadnego produktu refundowanego we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo, należy mieć na uwadze, że opieka zdrowotna dzieci do lat 3 jest jednym z priorytetów Ministra Zdrowia.

Podsumowując, zarówno z etycznego i finansowego punktu widzenia, a także biorąc pod uwagę innowacyjny skład produktu, zasadnym jest umiejscowienie nowego ŚSSPŻ Alfamino® HMO w osobnej grupie limitowej.

Zgodnie z art. 15 ust 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, minister zdrowia kwalifikuje do wspólnej grupy limitowej, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Wnioskowany produkt ma inne wskazanie refundacyjne niż produkty objęte grupami limitowymi 217.6, 217.7 i 217.9, dlatego też zgodnie z ww. ustawą powinien być zakwalifikowany do nowej, odrębnej grupy limitowej.

### **Uwaga**

2. *Wnioskodawca nie przekazał arkusza kalkulacyjnego dla AWB.*

### **Odpowiedź:**

Arkusz kalkulacyjny dla AWB zostanie dołączony do całego raportu HTA.

### **Uwaga**

3. *Oszacowania rocznej liczebności populacji w analizie zostały oparte na opiniach ekspertów i założeniach wnioskodawcy odnośnie udziału w rynku wnioskowanej technologii, podczas gdy oszacowania liczebności populacji w analizie podstawowej powinny opierać się na danych epidemiologicznych. Dodatkowo nie przedstawiono szczegółów oszacowań i prognoz prowadzących do uzyskania liczby 3,3 tys. dzieci z alergią na białka mleka krowiego.*

### **Odpowiedź:**

Dostępne dane epidemiologiczne nie pozwoliły na dokładne oszacowanie wnioskowanej populacji chorych. Najlepsze zebrane dane epidemiologiczne z ograniczeniami dotyczącymi wieku chorych oraz dane uzyskane od ekspertów klinicznych uzyskane w ramach badania ankietowego przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia jedynie informacyjnie. Niemniej jednak ze względu na rozbudowaną charakterystykę chorych, brak dokładnych i wiarygodnych danych epidemiologicznych, wielkość populacji, którą wykorzystano w szacowaniu wydatków inkrementalnych opracowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ oraz wielkości PDD. Należy jednak mieć na uwadze, że liczba chorych określona na podstawie PDD jest szacunkowa z uwagi na niepewność rzeczywistej dawki stosowanej u dzieci. Niemniej jednak opracowanie analizy w oparciu o liczbę PDD, a nie liczbę chorych wydaje się dużo dokładniejszym rozwiązaniem gdyż określa realny przepływ wydatków ponoszonych na leczenie dzieci z alergią na BMK.

#### **IV. W ramach analizy racjonalizacyjnej:**

##### **Uwaga**

- 1. Z uwagi na fakt, iż oszacowania przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet wykazały, iż objęcie refundacją wnioskowego produktu skutkować będzie wzrostem wydatków płatnika publicznego, w ramach uzasadnienia wniosku o refundację należy dołączyć analizę racjonalizacyjną. Biorąc pod uwagę powyższe niespełnione są również wymagania § 7 ust. 1 Rozporządzenia.*

##### **Odpowiedź:**

Analiza racjonalizacyjna zostanie dołączona do wniosku refundacyjnego.

#### **2. Inne**

##### **Uwaga**

- 1. Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe i treść przekazanych opinii.*

##### **Odpowiedź:**

W związku z brakiem uzyskania zgody ekspertów klinicznych na udostępnienie danych osobowych nie zostały one udostępnione. Odpowiednia dokumentacja zostanie dostarczona wraz z zaktualizowanymi dokumentami dołączonymi do wniosku refundacyjnego, bez ujawnienia danych osobowych ekspertów.

##### **Uwaga**



*Jednocześnie proszę o wyjaśnienie pojęć: stan wymagający zastosowania diety elementarnej oraz wiek rozwojowy. W analizie problemu decyzyjnego i PICOS nie omówiono w jakim wieku są dzieci w „wieku rozwojowym”. Ograniczenie wieku populacji docelowej nastąpiło natomiast w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet, gdzie wiek dzieci został ograniczony do 5. r.ż.*

**Odpowiedź:**

[REDACTED]

Wiek chorych nie został ograniczony do 5. r.ż.. W ramach Analizy ekonomicznej uwzględniono horyzont czasowy równy 5 lat. Testowano jednak również dłuższy horyzont czasowy analizy i przedstawiono uzasadnienie uwzględnionego horyzontu czasowego.

W ramach Analizy wpływu na system ochrony zdrowia również nie ograniczano chorych do 5. r. ż.. W analizie przedstawiono odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące chorych do 5. r.ż. niemniej jednak obliczenia przedstawiono dla całej wnioskowanej populacji chorych bez ograniczeń do 5. r.ż.. Analiza została bowiem przeprowadzona na podstawie danych refundacyjnych NFZ oraz wielkości PDD refundowanych mieszanek elementarnych.

**Uwaga**

*Ponadto z uwagi na fakt, iż równoległe do niniejszego wniosku w Agencji procedowana jest ocena produktu opartego na hipoalergicznej mieszance aminokwasów Neocate Syneo, proszę o dodatkowe przedstawienie porównania wnioskowanego produktu z ww. w zakresie skuteczności i kosztów.*

**Odpowiedź:**

W Polsce u niemowląt i dzieci w populacji docelowej, w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, finansowane są obecnie preparaty mlekozastępcze (Neocate LCP®, Neocate Junior®, Nutramigen PURAMINO® oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR®), w których źródłem białka są wolne aminokwasy, czyli klasa diet niezawierających w swoim składzie oligosacharydów mleka kobiecego. Obecnie preparat Neocate Syneo nie jest refundowany.

[REDACTED]

W związku z tym, na podstawie powyższych informacji zdecydowano, iż potencjalnymi komparatorami dla produktu Alfamino® HMO w zdefiniowanej populacji docelowej są preparaty AAF stosowane w ramach diety eliminacyjnej stanowiące klasę diet niezawierających w swoim składzie HMO.

Z uwagi na brak informacji na temat kosztów preparatu Neocate Syneo nie istnieje możliwość analizy porównawczej w zakresie wskazanym w prośbie.

### **Uwaga**

*Dodatkowo z uwagi na pojawienie się nowych wytycznych refundacyjnych opublikowanych przez nowozelandzką agencję PHARMAC, proszę o uwzględnienie ich w przedłożonych analizach.*

### **Odpowiedź:**

Do analizy problemu decyzyjnego dodano opis rekomendacji refundacyjnych opublikowanych przez nowozelandzką agencję PHARMAC po zakończeniu pierwotnej analizy. W 2021 roku agencja oceny technologii medycznych z Nowej Zelandii (PHARMAC, ang. *Pharmaceutical Management Agency*) wydała pozytywną rekomendację dotyczącą preparatu Alfamino® dla dzieci od urodzenia do 1. r.ż., wskazując na hipoalergiczną naturę produktu, odpowiednią zawartość makroskładników oraz akceptowalny smak preparatu Alfamino®, który może być przez niektórych chorych preferowany względem innych preparatów AAF. Kolejna pozytywna rekomendacja jest dodatkowym argumentem przemawiającym za finansowaniem preparatu Alfamino® ze środków publicznych.