

**cFormularz 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.4230.14.2021
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej postaci alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej

*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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).***

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

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

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)

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

Monika Posadas

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

Alfamino HMO we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej postaci alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej

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 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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)*,
- v **zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)*, tj.:

v 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

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

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.*

przedstawiciel Wnioskodawcy

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1**

22.09.2021 r. Monika Posadas

**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**

22.09.2021 r. Monika Posadas

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Strona 13 Strona 37 Strona 38 Strona 52; Strona 54	<p><i>Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla Alfamino HMO. Jako uzasadnienie dla utworzenia odrębnej grupy limitowej wnioskodawca wskazał innowacyjny skład produktu. Powyższe, zdaniem analityków Agencji nie jest zgodne z art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy o refundacji, gdyż w analizie klinicznej nie przedstawiono porównania Alfamino HMO z refundowanymi komparatorami, na którego podstawie można byłoby ocenić, iż stosowanie Alfamino HMO wiąże się z istnieniem dodatkowego efektu zdrowotnego.</i></p> <p>W świetle poniżej przedstawionych informacji, dotyczących korzyści wynikających z zastosowania w produkcie Alfamino® oligosacharydów mleka kobiecego oraz tłuszczu strukturalnych, wywierających korzystne działanie na układ odpornościowy, skład mikrobioty jelitowej oraz miękkość stolca, oraz biorąc pod uwagę powołane opinie ekspertów klinicznych, nie można zgodzić się ze stanowiskiem analityków AOTMiT, wskazującym, że na podstawie zaprezentowanych danych nie można ocenić, iż stosowanie Alfamino HMO wiąże się z istnieniem dodatkowego efektu zdrowotnego.</p> <p>Należy także wskazać, że uzasadnieniem dla odrębnej grupy limitowej jest nie tylko okoliczność wskazana w art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy o refundacji – istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego, ale przede wszystkim wnioskowane wskazanie, odmienne od wskazań dotychczas refundowanych. Tym samym konieczność utworzenia odrębnej grupy limitowej wynika z art. 15 ust. 2 pkt 1) ustawy o refundacji oraz dodatkowo z art. 15 ust.3 pkt 3 ww. ustawy.</p> <p><i>„Podkreślić należy, iż głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak odnalezienia badań dotyczących produktu Alfamino HMO. Wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa produktu Alfamino HMO na podstawie badań dotyczących produktu Alfamino (Nowak-Węgrzyn 2015, Vandenplas 2019) i Alfamino Infant (Cekola 2019) obarczone jest niepewnością.”</i></p> <p><i>„Wnioskodawca włączył do analizy w sposób niesystematyczny publikacje, niespełniające kryteriów włączenia, dotyczące oligosacharydów mleka kobiecego (HMO, ang. human milk oligosaccharides), tłuszczów strukturalnych (Puccio 2017, Nestle 2017, Berger 2016, Steenhout 2016, Kennedy 1999, Lucas 1997). Powyższe publikacje są jedynymi źródłami danych dotyczących składników Alfamino HMO.”</i></p> <p>W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dla preparatu Alfamino® HMO. W związku z tym zdecydowano się przedstawić dostępne dowody naukowe dla preparatu Alfamino®. Natomiast przedstawione w</p>

	<p>analizie dodatkowej badania dla oligosacharydów mleka kobiecego oraz tłuszczu strukturalnych jednoznacznie wskazują na ich korzystne działanie na układ odpornościowy, skład mikrobioty jelitowej oraz miękkość stolca. Tym samym można wnioskować o dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej z uzupełnienia składu produktu Alfamino® o te składniki. Co więcej wniosek ten potwierdzają opinie ekspertów klinicznych.</p>
<p>Strona 13</p>	<p><i>Co więcej wskazanie wnioskowane obejmuje alergię wielopokarmową, a wskazanie zarejestrowane obejmuje ciężką postać alergii wielopokarmowej.</i></p> <p>Nie można zgodzić się z powyższym twierdzeniem, ponieważ zgodnie z etykietą wskazanie brzmi: „Do postępowania dietetycznego w przypadku ciężkiej alergii na białka mleka krowiego <b>i/lub złożonej alergii na białka pokarmowe.</b></p> <p>W części zaznaczonej na czerwono nie figuruje słowo „ciężka”, a stwierdzenie alergii wielopokarmowej i stwierdzenie złożona alergii na białka pokarmowe, zgodnie z opiniami środowiska medycznego należy traktować jako <b>tożsame</b>.</p> <p><i>zastosowania diety elementarnej jest szersze od wskazania zarejestrowanego, ze względu na fakt, iż wskazanie zgodne z etykietą produktu Alfamino HMO nie obejmuje innych stanów, wymagających zastosowania diety elementarnej</i></p> <p>Zgodnie z przedstawionymi opiniami ekspertów, powołanymi również poniżej, „stany” mogą być wielorakie (nie do skwantyfikowania na etykiecie) i są zaopatrywane przez ośrodki kliniczne (nie poradnie). Nie chcąc ograniczać klinicyście w panelu możliwości terapeutycznych (zgodnie z ich oczekiwaniami) zostały tam umieszczone i przy takim brzmieniu wskazania to do decyzji specjalisty pozostaje decyzja o konieczności zastosowania konkretnej terapii.</p> <p><i>„Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na wymagania minimalne wskazał, iż według ekspertów klinicznych stan wymagający zastosowania diety elementarnej to np. eozynofilowe zapalenie przełyku. (...) Według ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję „inne stany wymagające zastosowania diety elementarnej” to: zespół krótkiego jelita (u niektórych pacjentów). eozynofilowe zapalenie przewodu pokarmowego (w tym: przede wszystkim przełyku) oraz niektóre postaci ostrej fazy choroby Crohna u najmłodszych chorych dzieci, ciężkie niedożywienie, niekiedy w zapaleniu trzustki i popromiennym zapaleniu jelit (szczegółowo opinie ekspertów zaprezentowano w rozdziale 3.4.2).”</i></p> <p>Pojęcie „stany wymagające zastosowania diety” zostało w inny sposób zinterpretowane przez każdego eksperta klinicznego, co może wskazywać na niejednorodność tego pojęcia. Populacja ta nie stanowi jednak zasadniczej części populacji wnioskowanej, a pozwoli na zapewnienie dostępu do preparatu Alfamino HMO® potrzebującym chorym, co jest uzasadnione ze względów etycznych i wskazane klinicznie.</p>

	<p>Z uwagi na powyższe nie powinno się przyjmować, że wnioskowane wskazania wykracza poza wskazanie rejestracyjne.</p>
<p>Strona 25</p>	<p><i>„Kolejny preparat aminokwasowy – z HMO – oligosacharydy mleka krowiego” – prof. dr hab. Mieczysław Czerwionka-Szaflarska</i></p> <p><i>„To co wyróżnia opiniowaną dietę jest dodatek oligosacharydów mleka kobiecego (2'-fucosyllactose – 2'FL i Lacto-N-neotetraose -LNnT ). Oligosacharyd lakto-n-neotetraozy (LNnT) wykazuje działanie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne. 2'-fukozyloolaktoza 2'FL charakteryzuje się selektywną promocją wzrostu bifidobakterii i hamowaniem wiązania patogennych drobnoustrojów ze śluzówką jelita.” – prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk</i></p> <p><i>„zdarzają się przypadki nietolerancji np. Neocate a tolerancji Nutramigenu puramino i odwrotnie (m.in. związane z różnymi źródłami tłuszczów). Z tego względu dostępność do jeszcze jednej mieszanki elementarnej wydaje się uzasadniona, zwłaszcza, że Alfamino HMO ma w swym składzie oryginalne prebiotyki pochodzące z pokarmu kobiecego o korzystnym wpływie m.in. na czynność układu odpornościowego, przepuszczalność błony śluzowej jelita co może owocować szybszym ustąpieniem alergii pokarmowej. (Bode 2012, Donovan 2016, Vandenplas 2019, Puccio 2017, Wicinski 2020).” – prof. dr hab. Piotr Albrecht</i></p> <p>Z opinii ekspertów przytoczonych w AWA wynika, że finansowanie ze środków publicznych preparatu Alfamino HMO® jest oczekiwane, co potwierdza wypowiedź Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej – prof. dr hab. Mieczysławy Czerwionko-Szaflarskiej dotycząca poprawy sytuacji pacjentów w omawianym wskazaniu dzięki dostępności kolejnego preparatu aminokwasowego z HMO, a także pozytywne opinie dotyczące preparatu Alfamino HMO® zawierającego innowacyjne składniki wyrażone przez dwóch pozostałych ankietowanych ekspertów.</p>
<p>Strona 53, Strona 54</p>	<p><i>„Bardzo poważne ograniczenie struktury modelu, które wpływa na brak jego wiarygodności, stanowi założenie o różnicach w użytecznościach stanu zdrowia „symptomy alergii” w zależności od stosowanego produktu – w przypadku stosowania Alfamino HMO użyteczność wynosi 1,00, a w przypadku komparatorów 0,84...”</i></p> <p>Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono ostatecznie na podstawie wyników badania ankietowego ze względu na brak odnalezionych danych w wyniku przeglądu systematycznego. W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne wartości. Określenie wartości jakości życia jest niezwykle utrudnione w rozpatrywanej populacji chorych, a każda próba wiązałaby się z dużym ograniczeniem. Determinuje to brak doniesień w literaturze na temat pomiaru jakości życia niemowląt i dzieci stosujące diety elementarnej. Stąd pojawiła się konieczność określania jakości życia chorych na podstawie stanowiska</p>

	<p>ekspertów klinicznych. Należy wskazać, iż ok. połowa ekspertów w ramach badania ankietowanego wskazało dokładnie, ile wynosiłaby użyteczność chorych stosujących standardowe mieszanki AAF w porównaniu z preparatem Alfamino® HMO. Należy zwrócić uwagę, iż istotna jest tutaj różnica między wskazanymi wartościami, a nie jedynie sama wartość użyteczności. Samą wartość użyteczności równą 1 należy jedynie rozpatrywać względem wartości wykorzystanej do wartości użyteczności określonej w ramieniu komparatora, a więc 0,84. W stanie „symptomy alergii” wartość ta jest o 0,16 wyższa w ramieniu interwencji względem komparatora, o tę samą wartość jest również wyższa w stanie „brak symptomów alergii”. Nie należy zatem rozpatrywać tych wartości w kategoriach bezwzględnych, a jedynie względnych, stanowiących o różnicy w całkowitej wartości QALY obu rozpatrywanych technologii. Należy również podkreślić, iż wszyscy eksperci wskazywali na istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego w trakcie stosowania Alfamino® HMO, mimo, iż nie wszyscy byli go w stanie określić liczbowo, podkreślając brak badań w tym zakresie.</p> <p>W związku z tym, iż eksperci jednoznacznie wskazywali, iż preferencje smakowe wiążą się z istnieniem dodatkowego efektu zdrowotnego oraz większość ekspertów wskazywała, iż różnice w składzie preparatu Alfamino® HMO względem standardowych mieszanek elementarnych AAF wpływają na dodatkowy efekt zdrowotny, w modelu ekonomicznym porównującym wnioskowaną technologię z produktami Neocate (Neocate LCP®, Neocate Junior®) oraz produktami Nutramigen PURAMINO® i Nutramigen PURAMINO JUNIOR®, zróżnicowano jakość życia chorych stosujących preparat Alfamino® HMO oraz chorych stosujących inne mieszanki elementarne AAF na podstawie opinii ekspertów klinicznych.</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

<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 2021 r., poz. 523)



<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.

**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.

