Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy[1]

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OTAP.4131.9.2026
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu Myalepta (metreleptyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD-10: E88.1)”

Uwagi (pkt 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją o Powiązaniach Branżowych (pkt 1) należy złożyć osobiście w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać na adres siedziby Agencji za pośrednictwem operatora pocztowego w rozumieniu art. 3 pkt 12 ustawy z dnia 23 listopada 2012 r. – Prawo pocztowe (Dz. U. z 2023 r. poz. 1640). Dopuszczalne jest również przesłanie uwag wraz z wypełnioną i podpisaną kwalifikowanym podpisem elektronicznym Deklaracją o Powiązaniach Branżowych za pomocą elektronicznej skrzynki podawczej, o której mowa w art. 16 ust. 1a ustawy z dnia 17 lutego 2005 r. o informatyzacji działalności podmiotów realizujących zadania publiczne (Dz. U. z 2023 r. poz. 57, 1123, 1234 i 1703).

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 o Powiązaniach Branżowych będą publikowane w BIP AOTMiT[2].

1. **Część I -Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)[3]** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

[1] *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. 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)*

[2] *zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.)*

DEKLARACJA O POWIĄZANIACH BRANŻOWYCH

A. Dane osoby składającej deklarację oraz osób z nią związanych

1. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osoby składającej deklarację, a w przypadku, gdy osoba ta nie posiada numeru PESEL – data i miejsce jej urodzenia oraz obywatelstwo:

Dariusz Łucka [redacted]

2. Imię (imiona) i nazwisko małżonki/małżonka osoby składającej deklarację:

[redacted]

3. Imię (imiona) i nazwisko wstępnego/wstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[redacted]

4. Imię (imiona) i nazwisko zstępnego/zstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[redacted]

[redacted]

5. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osób, z którymi osoba składająca deklarację pozostaje we wspólnym pożyciu, a jeżeli nie posiadają numeru PESEL – daty i miejsca ich urodzenia oraz obywatelstwo:

[redacted]

B. Powód złożenia i wskazanie okresu, za jaki jest składana deklaracja o powiązaniach branżowych (zaznaczyć właściwe)

- ☐ kandydat na członka Rady Przejrzystości za okres 3 lat poprzedzających dzień złożenia deklaracji; przed powołaniem do składu Rady Przejrzystości;
- ☐ członek Rady Przejrzystości przed każdym posiedzeniem Rady Przejrzystości za okres od dnia złożenia ostatniej deklaracji, w tym jako kandydata na członka Rady Przejrzystości, do dnia poprzedzającego posiedzenie Rady Przejrzystości, w którym bierze udział;
- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 12 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), zwanej dalej „ustawą”, za okres jednego roku poprzedzającego dzień przyjęcia zlecenia;
- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 15 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień posiedzenia Rady Przejrzystości;

☑ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 23 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień zgłoszenia uwag.

C. Oświadczenie (zaznaczyć właściwe)

Oświadczam, że w stosunku do mnie, mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego, wstępnego w linii prostej oraz osoby/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu:

☐ nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy;

X zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, tj.:

X 1) pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

X 2) pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;

☐ 3) pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;

☐ 4) posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;

☐ 5) prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie, o którym mowa w pkt 1 i 2;

X 6) wykonywanie zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w pkt 1–3, przy jednoczesnym braku złożenia oświadczenia o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów oraz braku wskazania ich zakresu.

W przypadku:

1) zaznaczenia, że nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, oraz
2) wykonywania przez osobę albo osoby wskazane w deklaracji zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia,

umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w art. 31s ust. 8 pkt 1–3 ustawy

– należy poniżej złożyć oświadczenie o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów i wskazać ich zakres.

Exceed Orphan Poland Sp. z. o. o. przedstawiciel CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

W przypadku zaznaczenia przez osoby inne niż kandydaci na członków Rady Przejrzystości i członkowie Rady Przejrzystości, że zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, należy poniżej opisać powiązania branżowe, w szczególności przez wskazanie podmiotu, z którym istnieje powiązanie branżowe, osoby wskazanej w deklaracji, której dotyczy powiązanie branżowe, zakresu występującego powiązania branżowego.

Pełnomocnik CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

2026.10.16 ……

(data i miejscowość złożenia deklaracji) (podpis osoby składającej deklarację)

Podpisuję z Cencert

Podpisany elektronicznie przez
DARIUSZ MACIEJ ŁUCKA
16.10.2026
19:13:09 +02'00'

2. Cześć II – Uwagi

1) Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**
Strona 50, Rozdział 5.3.1	**Uwaga:** *W opinii Agencji, Wnioskodawca nie zastosował spójnej zasady wyboru danych klinicznych wykorzystanych do oszacowania skuteczności metreleptyny. W modelu ekonomicznym efekt leczenia określono na podstawie redukcji poziomu HbA1c oraz stężenia triglicerydów, jednak wyniki badań różniły się w zależności od typu lipodystrofii, analizowanej podgrupy oraz przyjętej populacji analitycznej:* *• dla parametru HbA1c przyjęto korzystniejsze wyniki z subpopulacji FAS (ang. full analysis set), która obejmowała wszystkich chorych ocenianych pod względem skuteczności (redukcja o 2,2 punktu procentowego w populacji z uogólnioną lipodystrofią oraz o 0,9 punktu procentowego w populacji z częściową lipodystrofią). Pomięto wyniki subpopulacji CFAS (ang. controlled concomitant medication full analysis set) obejmujące chorych z kontrolowanym leczeniem wspomagającym, w której efekty były mniejsze: redukcja HbA1c wynosiła 1,9 punktu procentowego u pacjentów z uogólnioną lipodystrofią, a w przypadku pacjentów ogółem z częściową lipodystrofią wynosiła tylko 0,3 punktu procentowego **i nie była istotna statystycznie**. W opinii Agencji, wyniki uzyskane w populacji CFAS mogą lepiej odzwierciedlać efekt samej metreleptyny, ponieważ ograniczono w niej wpływ zmian leczenia wspomagającego. Nieuwzględnienie wyników CFAS zwiększa zatem niepewność co do wielkości efektu klinicznego przypisanego metreleptynie w modelu.* *• Dla pacjentów z częściową lipodystrofią Wnioskodawca przyjął korzystniejsze wyniki kliniczne uzyskane w podgrupie pacjentów z wyjściowym poziomem HbA1c ≥6,5% („podgrupa 1 PLD"), pomijając wyniki dotyczące populacji ogółem. Fakt, że kryteria kwalifikacji do programu lekowego obejmują pacjentów z HbA1c ≥6,5%, nie oznacza, że wszyscy pacjenci kwalifikowani do programu będą odpowiadali charakterystyce grupy, dla której uzyskano korzystniejsze wyniki. Konsekwencje tego wyboru są istotne, ponieważ w populacji z częściową lipodystrofią ogółem uzyskano słabsze wyniki, a w przypadku analizy CFAS nie osiągnięto istotności statystycznej.* *• Dla parametru triglicerydów przyjęto tę samą redukcję o 915,3 mg/dl (10,2 mmol/l) zarówno u pacjentów z uogólnioną lipodystrofią, jak u pacjentów z częściową lipodystrofią. Wartość ta pochodzi ze wspólnego porównania pośredniego metreleptyny z BSC, a nie z odrębnych wyników badania rejestracyjnego dla obu populacji. Tymczasem wyniki badania rejestracyjnego były zróżnicowane. W populacji pacjentów z uogólnioną lipodystrofią redukcja stężenia triglicerydów wyniosła 10,2 mmol/l w subpopulacji FAS oraz 5,4 mmol/l w subpopulacji CFAS i była istotna statystycznie. Natomiast w populacji*

	z częściową lipodystrofią – redukcja była prawie dwukrotnie niższa i wyniosła 5,9 mmol/l i ***nie była istotna statystycznie zarówno w analizie FAS, jak i CFAS****. Zastosowanie wspólnego efektu stężenia triglicerydów dla obu badanych populacji pomija więc różnice w skuteczności metreleptyny między tymi populacjami.* **Odpowiedź:** Wnioskodawca nie zgadza się z opinią Agencji, iż przy wyborze parametrów klinicznych wykorzystanych w modelu ekonomicznym nie zastosowano spójnej zasady doboru danych. Przyjęte parametry skuteczności zostały wybrane w oparciu o jednolite kryterium, tj. wykorzystanie danych najbardziej reprezentatywnych dla populacji docelowej objętej analizą oraz danych stanowiących podstawę głównych analiz skuteczności leczenia metreleptyną. Wybór poszczególnych parametrów nie był podyktowany dążeniem do maksymalizacji efektu klinicznego terapii, lecz wynikał z dostępności danych oraz ich adekwatności względem populacji kwalifikowanej do leczenia. W odniesieniu do parametru HbA1c wykorzystano wyniki uzyskane w populacji FAS (full analysis set), stanowiącej standardową populację analityczną stosowaną do oceny skuteczności leczenia w badaniach klinicznych. Populacja ta obejmuje wszystkich pacjentów ocenianych pod względem skuteczności terapii i pozwala na ocenę efektu leczenia obserwowanego w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej. Chociaż analiza CFAS ogranicza wpływ zmian leczenia wspomagającego, odbywa się to kosztem zmniejszenia liczebności próby oraz reprezentatywności ocenianej populacji. W związku z tym nie można jednoznacznie uznać wyników CFAS za metodologicznie nadrzędne względem wyników FAS. Odnosząc się do wyboru wyników dla pacjentów z częściową lipodystrofią, należy podkreślić, że wykorzystano dane pochodzące z podgrupy pacjentów z wyjściowym HbA1c ≥6,5% i/lub stężeniem triglicerydów ≥5,65 mmol/l, ponieważ populacja ta najlepiej odpowiada pacjentom kwalifikowanym do leczenia metreleptyną. Analogiczne podejście zostało przyjęte w dokumentacji przedstawionej w ramach oceny NICE, gdzie dla modelu ekonomicznego wykorzystano podgrupę pacjentów z częściową lipodystrofią spełniających kryterium HbA1c ≥6,5% lub triglicerydów ≥5,65 mmol/l, uznając ją za najbardziej reprezentatywną dla populacji docelowej. Ponadto w dokumentacji NICE raportowano dla tej podgrupy redukcję HbA1c wynoszącą 0,9 punktu procentowego, tj. wartość zgodną z wykorzystaną w niniejszej analizie. W odniesieniu do stężenia triglicerydów należy zauważyć, że przyjęta wartość redukcji wynosząca 915,3 mg/dl (ok. 10,3 mmol/l) nie pochodziła z odrębnych analiz dla populacji GLD i PLD, lecz z porównania pośredniego metreleptyny względem leczenia wspomagającego (BSC). Takie samo źródło danych zostało wykorzystane w dokumentacji przedstawionej NICE, gdzie wykazano redukcję triglicerydów o 915 mg/dl (10,34 mmol/l) dla łącznej populacji

	pacjentów z uogólnioną i częściową lipodystrofią. Tym samym zastosowane podejście nie stanowiło odstępstwa od praktyki stosowanej w ocenie technologii medycznych metreleptyny. Należy również podkreślić, że wyniki dotyczące stężenia triglicerydów w populacji pacjentów z częściową lipodystrofią były obarczone znaczną niepewnością, a obserwowane zmiany nie osiągały istotności statystycznej. W związku z tym dostępne dane nie pozwalały na wiarygodne oszacowanie odrębnego efektu leczenia dla tej populacji. W takiej sytuacji wykorzystanie wspólnego oszacowania pochodzącego z porównania pośredniego metreleptyny względem BSC uznano za rozwiązanie bardziej stabilne metodologicznie niż różnicowanie efektu pomiędzy populacjami w oparciu o wyniki charakteryzujące się znaczną niepewnością. Ocena skuteczności metreleptyny powinna uwzględniać specyfikę ultrarzadkiej choroby oraz związane z nią uwarunkowania prowadzenia badań klinicznych i dostępności danych. Ograniczenia dostępnego materiału dowodowego były rozpatrywane również w ocenie prowadzonej przez NICE i stanowią kontekst interpretacji wyników, niezależnie od wyboru konkretnej populacji analitycznej lub podgrupy pacjentów. W obliczu tych uwarunkowań Wnioskodawca stoi na stanowisku, że zastosowane parametry skuteczności zostały wybrane zgodnie ze spójną zasadą opartą na reprezentatywności danych dla populacji docelowej oraz wykorzystaniu najbardziej adekwatnych dostępnych dowodów klinicznych. Przyjęte podejście służy możliwie najlepszemu odzwierciedleniu efektów leczenia w ocenianej populacji i nie stanowi selektywnego doboru wyników prowadzącego do zawyżenia skuteczności metreleptyny.
Strona 51	**Uwaga:** *Modelowanie długoterminowych efektów klinicznych Dostępne dowody naukowe o skuteczności metreleptyny dostarczają danych klinicznych dotyczących wpływu metreleptyny na parametry laboratoryjne: • HbA1c, • triglicerydów, • a także w ograniczonym zakresie dane dotyczące zmian stłuszczenia i włóknienia wątroby. Natomiast w modelu ekonomicznym założono wpływ stosowania metreleptyny na długoterminowe efekty kliniczne, takie jak, m.in.: • redukcja częstości zawałów serca i udarów mózgu, • redukcja ryzyka schyłkowej niewydolności nerek, • redukcja ryzyka utraty wzroku, • wydłużenie przeżycia. Oznacza to, że oszacowane korzyści zdrowotne nie wynikają z bezpośredniej obserwacji tych zdarzeń w badaniach klinicznych metreleptyny, lecz z ich modelowania na podstawie zmian parametrów pośrednich. Przyjęta struktura modelu zakłada zależność: poprawa parametrów metabolicznych (HbA1c i TG) → zmniejszenie ryzyka powikłań narządowych → zmniejszenie śmiertelności → wzrost liczby lat życia i QALY. Należy jednak podkreślić, że brak jest bezpośrednich dowodów klinicznych potwierdzających wpływ metreleptyny na twarde punkty końcowe, takie jak śmiertelność całkowita, częstość zawałów serca, udarów mózgu czy schyłkowej niewydolności nerek. W modelu*

	założono, że poprawa parametrów metabolicznych, w szczególności redukcja stężenia HbA1c, prowadzi do zmniejszenia ryzyka powikłań i poprawy przeżycia analogicznie jak w populacji chorych na cukrzycę. Nie przedstawiono jednak bezpośrednich danych potwierdzających, że zależności pomiędzy HbA1c a ryzykiem powikłań obserwowane w cukrzycy są również adekwatne dla populacji chorych z lipodystrofią. Chociaż takie podejście jest częściowo uzasadnione ograniczoną dostępnością danych dla choroby ultrarzadkiej, stanowi ono jedno z głównych źródeł niepewności wyników analizy ekonomicznej, szczególnie biorąc pod uwagę Wątpliwości Agencji dotyczące wiarygodności założonych w modelu długoterminowych korzyści zdrowotnych, potęguje fakt, że w pośrednich porównaniach metreleptyny z BSC wykazano niespójne wyniki w zakresie ryzyka zgonu oraz czasu do zgonu, stanowiących najbardziej bezpośrednie mierniki długoterminowej skuteczności terapii. W analizie czasu do zgonu metodą Kaplana-Meiera (publikacja Cook 2021a) – nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy chorymi leczonymi metreleptyną a grupą otrzymującą wyłącznie BSC (p=0,2). Dodatkowo w podgrupie chorych z GLD czas do wystąpienia zgonu był numerycznie krótszy w grupie leczonej metreleptyną niż w grupie kontrolnej, również bez osiągnięcia istotności statystycznej (p=0,6). Korzystny efekt leczenia uzyskano dopiero po zastosowaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa korygującego wyniki o wybrane czynniki prognostyczne. W populacji ogólnej oszacowano 65% redukcję ryzyka zgonu (HR=0,348; 95% CI: 0,134-0,900; p=0,029), jednak wynik ten nie został potwierdzony w analizie ograniczonej do chorych z GLD, gdzie obserwowano jedynie nieistotny statystycznie trend wskazujący na korzyść leczenia (HR=0,455; p=0,166). Wątpliwości budzą również wyniki przedstawione w analizie pośredniej wykorzystującej metodę odwrotnego ważenia prawdopodobieństwem (IPW), która była wykorzystywana przez Wnioskodawcę do porównania MET z BSC. W tej analizie również nie wykazano spójnych wyników przewagi metreleptyny względem BSC w zakresie śmiertelności. Należy podkreślić, że analiza przeżycia obejmowała wieloletni okres obserwacji. W badaniu Cook 2021a mediana obserwacji wynosiła 4,6 roku w populacji ogólnej oraz 5,5 roku w populacji GLD, natomiast krzywe Kaplana Meiera obejmowały obserwacje sięgające nawet kilkunastu lat. Autorzy publikacji Cook 2021a podkreślili, że niekorzystne wyniki dotyczące śmiertelności mogły wynikać z cięższego przebiegu choroby w grupie stosującej MET, niemniej jednak niejednoznaczność i niespójność dostępnych dowodów naukowych dotyczących długoterminowych efektów stosowania metreleptyny nie wspierają przyjętych w modelu założeń. **Odpowiedź:** Agencja słusznie wskazuje, że dostępne badania kliniczne metreleptyny nie dostarczają bezpośrednich danych dotyczących wpływu terapii na długoterminowe punkty końcowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, schyłkowa niewydolność nerek, utrata

	wzroku czy przeżycie całkowite. Dane kliniczne dotyczą przede wszystkim wpływu leczenia na parametry metaboliczne, w szczególności stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz triglicerydów (TG), a także wybrane parametry związane z zajęciem wątroby. Należy jednak podkreślić, że ograniczona dostępność danych dotyczących twardych punktów końcowych jest charakterystyczna dla chorób ultrarzadkich, takich jak lipodystrofia. Ze względu na niewielką liczebność populacji chorych oraz długi czas niezbędny do obserwacji odległych następstw choroby, przeprowadzenie badań umożliwiających bezpośrednią ocenę wpływu terapii na śmiertelność lub częstość występowania powikłań narządowych jest w praktyce bardzo ograniczone. W konsekwencji modelowanie długoterminowych następstw klinicznych na podstawie parametrów pośrednich stanowi standardowe podejście stosowane w analizach ekonomicznych technologii przeznaczonych dla populacji z chorobami rzadkimi i ultrarzadkimi. Przyjęta w modelu zależność pomiędzy poprawą kontroli metabolicznej a zmniejszeniem ryzyka powikłań narządowych znajduje uzasadnienie kliniczne. Lipodystrofia wiąże się z ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi, w tym znaczną insulinoopornością, cukrzycą oraz hipertriglicerydemią. Powikłania sercowo-naczyniowe, nerkowe czy okulistyczne stanowią konsekwencję długotrwałego utrzymywania się tych zaburzeń. Tym samym poprawa parametrów metabolicznych obserwowana podczas leczenia metreleptyną stanowi biologicznie wiarygodny mechanizm prowadzący do ograniczenia ryzyka odległych następstw choroby. Należy również zauważyć, że analogiczne ograniczenia dostępnych dowodów były przedmiotem dyskusji podczas oceny metreleptyny przez NICE (HST14). NICE podkreślił niepewność dotyczącą długoterminowych efektów leczenia oraz części założeń wykorzystanych w modelowaniu ekonomicznym. Pomimo tego uznano, że metreleptyna przynosi istotne korzyści kliniczne oraz poprawia jakość życia pacjentów z lipodystrofią, a także ich rodziców i opiekunów. Dodatkowo zapewnia akceptowalną relację kosztów do efektów zdrowotnych w kontekście świadczeń wysokospecjalistycznych, w związku z czym została zarekomendowana do finansowania. Odnosząc się do przedstawionych przez Agencję wyników analiz przeżycia opublikowanych przez Cook i wsp. (2021), należy podkreślić, że autorzy publikacji wskazywali na istotne różnice w charakterystyce wyjściowej porównywanych grup. Pacjenci leczeni metreleptyną często prezentowali cięższy przebieg choroby oraz większe obciążenie kliniczne niż pacjenci otrzymujący wyłącznie leczenie wspomagające. W związku z tym autorzy przeprowadzili analizy uwzględniające wpływ czynników prognostycznych, które wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w populacji ogólnej. Jednocześnie należy zgodzić się, że dostępne wyniki dotyczące wpływu terapii na przeżycie pozostają obarczone znaczną niepewnością i nie były w pełni spójne pomiędzy wszystkimi analizowanymi populacjami.

	Wnioskodawca nie kwestionuje, że ekstrapolacja długoterminowych korzyści zdrowotnych na podstawie parametrów pośrednich stanowi jedno z głównych źródeł niepewności analizy. Niepewność ta została jednak uwzględniona poprzez przeprowadzenie analiz wrażliwości i analiz scenariuszowych, pozwalających ocenić wpływ kluczowych założeń modelowych na uzyskiwane wyniki. Jednocześnie, biorąc pod uwagę ograniczenia dostępnych danych klinicznych, mechanizm działania metreleptyny oraz konsekwentnie obserwowaną poprawę parametrów metabolicznych związanych z ryzykiem rozwoju powikłań, przyjęte podejście należy uznać za najbardziej uzasadnione i zgodne z aktualnym stanem wiedzy. Uzupełniająco należy wskazać, że wykorzystanie modelowania do oceny kosztów i efektów zdrowotnych w odpowiednio długim horyzoncie czasowym wpisuje się w zasady analizy ekonomicznej określone w wytycznych AOTMiT. W analizie Wnioskodawcy zastosowano adaptację modelu ekonomicznego przedłożonego wcześniej NICE w ramach oceny metreleptyny. Wcześniejsze wykorzystanie tego modelu stanowi dodatkowy punkt odniesienia dla przyjętej metodologii, a uzasadnienie jego zastosowania w niniejszej analizie wynika z dopasowania do ocenianego problemu decyzyjnego, klinicznych podstaw modelowanych zależności oraz przeprowadzonej oceny wpływu kluczowych założeń na wyniki.
Strony 27–28 Rozdział 4.1.1.2	**Uwaga:** **Charakter dostępnych dowodów klinicznych** **Odpowiedź:** Wnioskodawca wnosi o uzupełnienie oceny ograniczeń dowodów klinicznych o kontekst rejestracyjny metreleptyny. W ocenie EMA wykorzystano badania bez równoległej grupy kontrolnej. Produkt Myalepta dopuszczono do obrotu w wyjątkowych okolicznościach, ponieważ rzadkość choroby uniemożliwiała uzyskanie pełnych informacji o leku. EMA uznała bilans korzyści i ryzyka za korzystny w zarejestrowanych wskazaniach. Brak badań z randomizacją ogranicza pewność oszacowania względnej skuteczności terapii, jednak powinien być interpretowany z uwzględnieniem powyższych uwarunkowań. Wnioskodawca wnosi o łączne rozpatrywanie wyników badań jednoramiennych, dostępnych porównań z kohortami historycznymi oraz danych z praktyki klinicznej, z uwzględnieniem ograniczeń każdego z tych źródeł. Takie ujęcie pozwala odróżnić niepewność wielkości efektu porównawczego od obserwowanej poprawy parametrów metabolicznych. Decyzja rejestracyjna nie zastępuje oceny refundacyjnej ani nie usuwa niepewności dotyczącej odległych efektów leczenia; stanowi jednak istotny kontekst oceny dostępnego materiału dowodowego w chorobie ultrarzadkiej. Źródło: EMA, Myalepta – EPAR (dostęp: 16.10.2026). https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myalepta

Strony 26, 28, 33–34 Rozdziały 4.1.1.2 i 4.2.1 Tabele 9, 10 i 15	**Uwaga:** **Interpretacja wyników w podgrupach lipodystrofii częściowej** **Odpowiedź:** Wnioskodawca wnosi o wyraźne rozróżnienie, w ocenie niejednorodności wyników klinicznych, populacji z częściową lipodystrofią (PLD) ogółem i podgrupy 1 PLD. Zgodnie z tabelą 10 AWA podgrupa 1 obejmowała chorych z wyjściowym HbA1c ≥6,5% lub stężeniem triglicerydów ≥5,65 mmol/l. Jest to definicja podgrupy analitycznej, a nie propozycja zmiany kryteriów kwalifikacji do programu lekowego. W tabeli 15 AWA dla tej podgrupy przedstawiono istotne statystycznie zmniejszenie HbA1c względem wartości początkowych po 12 miesiącach, z zastosowaniem metody przeniesienia ostatniej obserwacji (LOCF): o 0,9 punktu procentowego w populacji FAS (n=30; p<0,001) oraz o 0,7 punktu procentowego w populacji CFAS (n=23; p=0,008). Zgodnie z tabelą 9 AWA w populacji CFAS nie zwiększano leczenia przeciwcukrzycowego ani hipolipemizującego przed 12. miesiącem; dopuszczano jego utrzymanie lub zmniejszenie. Braku istotności statystycznej zmiany HbA1c w analizie CFAS dla PLD ogółem nie należy zatem odnosić do wszystkich analizowanych podgrup PLD. Wynik uzyskany w CFAS w podgrupie 1 uzupełnia wynik FAS i wskazuje, że również bez intensyfikacji leczenia towarzyszącego obserwowano poprawę kontroli glikemii. Nie rozstrzyga to samodzielnie o wielkości efektu względem BSC ani o jednakowej odpowiedzi wszystkich pacjentów z PLD, ale stanowi istotny kontekst interpretacji niejednorodnych wyników. Źródła: AWA OTAP.4131.9.2026, tabele 9, 10 i 15 wraz z przypisami; Oral EA i wsp. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy. Endocrine. 2019;64:500–511. doi:10.1007/s12020-019-01862-8. Liczebność FAS przytoczono za publikacją Oral 2019, zgodnie z przypisem do tabeli 15 AWA.

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

2) Uwagi do analiz wnioskodawcy

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.

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

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Klauzula informacyjna o przetwarzaniu danych osobowych

Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych zawartych w DPB

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i ust. 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 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 (Dz. Urz. UE L 119 Z 04.05.2016, str. 1, Dz. Urz. UE L 127 23.05.2018, str. 2 oraz Dz. Urz. UEL 74 z 04.03.2021, str. 35) (dalej: „RODO"), przedstawiam, następujące informacje:

1) administratorem danych osobowych jest Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z siedzibą w Warszawie, przy ul. Przeskok 2 (kod pocztowy: 00-032), działająca na podstawie art. 31 m ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), identyfikowana Numerem Identyfikacji Podatkowej (NIP): 5252347183 i Numerem Rejestru Jednostek Gospodarki Narodowej (REGON):140278400, adres e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl, tel. 22 101 46 00;
2) administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może Pani /Pan skontaktować się w sprawach ochrony swoich danych osobowych pisemnie na adres naszej siedziby wskazany w pkt 1 lub drogą mailową iod@aotm.gov.pl;
3) cel przetwarzania danych osobowych jest związany z weryfikacją występowania lub braku występowania konfliktu interesów osoby składającej DPB;
4) informujemy, iż przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych jest zgodne z prawem, gdyż spełniony jest warunek legalności przetwarzania określony w art. 6 ust. 1 lit. c RODO, tj. niezbędności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego z art. 31s ust. 8, 8a, 8c, 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
5) informujemy, iż podanie przez Panią/Pana danych osobowych związane jest wymogiem ustawowym wynikającym z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
6) informujemy, że podane przez Panią/Pana dane osobowe przetwarzamy w oparciu o przepisy prawa. Podanie danych wymaganych przepisami prawa jest niezbędne do dokonania weryfikacji występowania lub braku występowania powiązania branżowego osoby składającej DPB. W przypadku osób składających DPB przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, brak podania danych będzie skutkował nieopublikowaniem tych uwag w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji;
7) informujemy, iż przy przetwarzaniu Pani/Pana Administrator nie powołuje się na prawnie uzasadniony interes, o którym mowa w art. 6 ust. 1 lit. f RODO;
8) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą udostępniane podmiotom, które uprawnione są do ich otrzymania na podstawie przepisów prawa lub podmiotom, którym Administrator powierzył przetwarzanie danych osobowych na podstawie zawartej umowy. W przypadku danych osobowych zawartych w DPB, składanej przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, będą one upubliczniane w Biuletynie Informacji Publicznej

Agencji (art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);

9) informujemy, iż posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, ograniczenia przetwarzania;
10) informujemy, iż nie przysługuje Pani/Panu w związku z art. 17 ust. 3 lit. b i d RODO prawo do usunięcia danych osobowych, prawo do przenoszenia danych osobowych, o którym mowa w art. 20 RODO, na podstawie art. 21 RODO prawo do sprzeciwu, wobec przetwarzanych danych osobowych, gdyż podstawą przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest art. 6 ust. 1 lit. c RODO w zw. z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
11) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez czas niezbędny do przeprowadzenia weryfikacji występowania lub braku powiązania branżowego, a następnie przez czas wynikający z przepisów o archiwizacji oraz zgodnie z obowiązującą w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Instrukcją kancelaryjną i Jednolitym Rzeczowym Wykazem Akt;
12) Informujemy, iż przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego, jeśli Pani/Pana zdaniem, przetwarzanie danych osobowych Pani/Pana - narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO;
13) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przetwarzane w sposób zautomatyzowany i nie będą podlegały zautomatyzowanemu podejmowaniu decyzji, w tym profilowaniu.
14) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przekazywane do państwa trzeciego/organizacji międzynarodowej.