



IGNORANTIA NOCET

Nutramigen LGG[®] Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90 / 111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Reckitt Benckiser (Poland) SA

Warszawa, 17.04.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90 / 111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 17.04.2020 r. analiza ekonomiczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.4.2020.ML.2, OT.4330.5.2020.ML.2, OT.4330.6.2020.ML.2

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Reckitt Benckiser (Poland) SA, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	14
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
5.1. Skuteczność kliniczna	15
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	16
6. Technika analityczna.....	17
7. Modelowanie.....	18
7.1. Struktura modelu.....	18
7.1. Krzywe czasu leczenia	20
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	20
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	24
7.4. Horyzont czasowy w modelu	25
7.5. Dyskontowanie.....	26
8. Analiza kosztów.....	26
8.1. Koszt środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego	28

8.1.1. Dawkowanie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego	28
8.1.2. Ceny środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego	29
8.1.3. Zestawienie kosztów leków	31
8.2. Koszty leczenia wspomagającego.....	31
8.2.1. Doustne leki przeciwhistaminowe.....	32
8.2.2. Leki związane z układem pokarmowym.....	32
8.2.3. Emolienty, kremy przeciwzakaźne lub inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo.....	33
8.2.4. Steroidy stosowane miejscowo	35
8.2.5. Leki na astmę.....	36
8.2.6. Wziewne leki przeciwhistaminowe.....	38
8.2.7. Podsumowanie kosztów leczenia wspomagającego.....	38
8.3. Całkowity koszt różniący	40
9. Założenia i dane wejściowe	41
10. Wyniki analizy	48
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	48
10.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji	49
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	51
11.1. Analiza wartości skrajnych	51
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	56
13. Walidacja modelu	56

13.1. Walidacja wewnętrzna.....	56
13.2. Walidacja konwergencji.....	59
13.3. Walidacja zewnętrzna	61
14. Ograniczenia i założenia	61
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	62
16. Dyskusja	63
17. Załączniki	67
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	67
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	67
17.1.2. Strategia wyszukiwania	68
17.1.3. Selekcja badań.....	68
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	71
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	71
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	73
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	73
17.2.2. Strategia wyszukiwania	73
17.2.3. Selekcja badań.....	74
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	77
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	77

17.3. Dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych.....	78
17.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	80
17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	80
18. Spis tabel	83
19. Spis rysunków	86
20. Bibliografia.....	87

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAF	ang. <i>amino-acid formula</i> – mieszanka aminokwasowa
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEB	<i>Bebilon</i>
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMA	ang. <i>cow's milk allergy</i> – alergja na mleko krowie
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
eHCF	ang. <i>extensively hydrolysed casein formula</i> – hydrolizat kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EUR	Euro
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
KM	Kaplana-Meiera
LGG	szczep bakterii <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
PDD	ang. <i>prescribed daily dose</i> – przepisywana dawka dobową
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PIQoL	ang. <i>Parents' Index of Quality of Life</i> – Kwestionariusz oceny jakości życia rodziców dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry
PKB	produkt krajowy brutto

Skrót	Rozwinięcie
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RMSE	ang. <i>root mean squared error</i> – średni błąd kwadratowy

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Nutramigen 1 LGG® Complete, Nutramigen 2 LGG® Complete oraz Nutramigen 3 LGG® Complete¹ (hydrolizat kazeiny wzbogacony szczepem bakterii *Lactobacillus rhamnosus GG*) we wskazaniu: alergia na białka mleka krowiego, objawy alergii na białka mleka krowiego lub podejrzenie alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe) u niemowląt i dzieci. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ⊕ niemowlęta i dzieci z alergią na białka mleka krowiego, objawami alergii na białka mleka krowiego lub podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na inne białka (np. białka sojowe).

Celem analizy jest porównanie wnioskowanej technologii z innymi preparatami mlekozastępczymi o wysokim stopniu hydrolizy, tj. z produktami Bebilon pepti 1 DHA® oraz Bebilon pepti 2 DHA®² stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną.

Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym profilem choroby, związanym z objawami alergii na białko mleka krowiego. Właściwe leczenie chorych niemowląt i dzieci z tak licznymi objawami leży w interesie społecznym i powinno stanowić priorytet z punktu widzenia MZ. Stosowanie preparatu Nutramigen LGG® Complete ma na celu ograniczenie negatywnych aspektów choroby, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

¹ w dalszych częściach analizy preparaty te będą określane zbiorczo jako Nutramigen LGG® Complete (o ile nie będzie zachodzić potrzeba określenia każdego z nich odrębnie)

² w dalszych częściach analizy preparaty te będą określane zbiorczo jako Bebilon pepti DHA® (o ile nie będzie zachodzić potrzeba określenia każdego z nich odrębnie)

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że produkt Nutramigen LGG® Complete po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie jako środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego dostępny w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Uwzględniono finansowanie preparatów Nutramigen LGG® Complete w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie Nutramigen LGG® Complete porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. Babilon pepti DHA®.

Do oceny opłacalności stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete względem komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, a zwłaszcza badania przeprowadzonego na podstawie rejestru *THIN*, przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego oraz koszty leczenia wspomagającego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 5-letnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej

[Redacted text block containing the main results of the economic analysis]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W analizie wykazano, że wnioskowana technologia jest [Redacted text block containing the summary and conclusions]

Zastosowanie produktu Nutramigen LGG® Complete związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie preparatu Nutramigen LGG® Complete zamiast produktu Bebilon pepti DHA® [REDACTED]

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność leczenia za pomocą preparatu Nutramigen LGG® Complete, jego finansowanie z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie produktu Nutramigen LGG® Complete u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce preparatu mlekozastępczego Nutramigen LGG[®] Complete (hydrolizat białek mleka wzbogacony szczepem bakterii *Lactobacillus rhamnosus GG*) we wskazaniu: alergia na białka mleka krowiego, objawy alergii na białka mleka krowiego lub podejrzenie alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na białka sojowe u niemowląt i dzieci.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ niemowlęta i dzieci z alergią na białka mleka krowiego, objawami alergii na białka mleka krowiego lub podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na białka sojowe.

Interwencja:

- ⊕ Nutramigen LGG[®] Complete (NUT LGG).

Komparator:

- ⊕ Bebilon pepti DHA[®] (BEB).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊕ odpowiedź na leczenie,
 - ⊕ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu alergii na białka mleka krowiego, objawów alergii na białka mleka krowiego lub podejrzenia alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancji laktozy, nietolerancji sacharozy, a także nadwrażliwości na białka sojowe u niemowląt i dzieci, a zwłaszcza badania przeprowadzonego na podstawie rejestru *THIN* [Analiza kliniczna].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego produktu Nutramigen LGG® Complete z preparatem Bebilon pepti DHA®, stosowanych w Polsce w leczeniu alergii na białka mleka krowiego, objawów alergii na białka mleka krowiego lub podejrzenia alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancji laktozy, nietolerancji sacharozy, a także nadwrażliwości na białka sojowe u niemowląt i dzieci. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii

medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci pozytywnej odpowiedzi na leczenie, który jest zróżnicowany przez pierwsze lata życia chorego dziecka, w analizie ekonomicznej przyjęto 5-letni horyzont czasowy. W oparciu o wyniki zawarte w *Analizie wpływu na budżet* oszacowane na podstawie *Analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu Bebilon Pepti Syneo* określono, iż liczba chorych powyżej 5 roku życia stanowi zaledwie 3,04% wszystkich chorych. Ponadto w badaniu przeprowadzonym na podstawie rejestru *THIN* średni wiek chorego wyniósł 4,8 miesiąca, a średni czas trwania leczenia w ramieniu interwencji oraz komparatora wyniósł odpowiednio 8,3 miesiąca oraz 10,2 miesiąca. Zatem 5-letni horyzont czasowy jest okresem, który uwzględnia moment zakończenia terapii przez chorego.

Powyższe informacje potwierdzają zasadność przyjęcia 5-letniego horyzontu czasowego analizy ekonomicznej.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* zmiany preparatu w czasie leczenia nie dokonano u 76% niemowląt z grupy badanej i 69% z grupy kontrolnej. Sukces terapii odnotowano u 77% niemowląt i dzieci stosujących preparat Nutramigen LGG® Complete oraz u 63% badanych przyjmujących Bebilon pepti DHA®. W obu przypadkach różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W 24. miesiącu leczenia **objawy ze strony układu pokarmowego obserwowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie przyjmującej Nutramigen LGG® Complete (3%) niż w grupie kontrolnej (6%)**. Z kolei częstość występowania poszczególnych objawów alergii ze strony układu pokarmowego oceniano dla całego okresu obserwacji (tj. wystąpienie co najmniej raz w ciągu 24 miesięcy). W tym czasie istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej występowała jedynie krew w stolcu (odpowiednio 32% i 22%). Należy jednak zauważyć, że w odniesieniu do tego punktu końcowego obserwowano istotną

statystycznie różnicę na niekorzyść grupy badanej już na początku badania. Wynik ten jest zatem obarczony niepewnością. W tym samym okresie w grupie badanej rzadziej niż w grupie kontrolnej obserwowano wymioty i biegunkę (odpowiednio 16% i 28%). Niska wartość NNT w przypadku tego punktu końcowego świadczy o dużej sile interwencji. Pozostałe objawy ze strony układu pokarmowego w czasie całego okresu badania występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach. Kluczowy do wnioskowania o skuteczności preparatu Nutramigen LGG® jest jednak wynik po 24 miesiącach, ponieważ na jego podstawie można wnioskować, że tylko u niewielkiego odsetka chorych objawy takie występowały po zastosowaniu terapii, a dodatkowo był to odsetek znamienne mniejszy niż w grupie kontrolnej.

Wyprysk w 24. miesiącu obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej, tj. odpowiednio u 16% i 5%.

W 24. miesiącu trwania badania astma występowała znamienne statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, niezależnie od występowania pokrzywki na początku badania. Ogółem astmę obserwowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (3% vs 7%).

Nutramigen LGG® Complete był stosowany istotnie statystycznie krócej niż Bebilon pepti DHA®, co może świadczyć o większej skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete, tj. o szybszym uzyskiwaniu tolerancji na alergen.

W grupie przyjmującej preparat Nutramigen LGG® Complete liczba przepisywanych leków w związku z objawami alergii była niższa niż w grupie kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej wykazano w przypadku doustnych i wziewnych leków przeciwhistaminowych, emolientów, kremów przeciwważających lub inhibitorów kalcyneuryny stosowanych miejscowo, steroidów stosowanych miejscowo oraz leków na astmę.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* wykazała, iż w czasie 24 miesięcy nie obserwowano działań niepożądanych zarówno w grupie przyjmującej Nutramigen LGG® Complete, jak i w grupie stosującej Bebilon pepti DHA®. Na tej podstawie założono, iż oba preparaty mają w leczeniu alergii na białka mleka krowiego, objawów alergii na białka mleka krowiego lub podejrzenia alergii na białka mleka krowiego ze względu na

występujące objawy, jak również nietolerancji laktozy, nietolerancji sacharozy, a także nadwrażliwości na białka sojowe u niemowląt i dzieci porównywalny profil bezpieczeństwa.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ze względu na brak bezpośredniego modelowania różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami nie przeprowadzono analizy **kosztów-efektywności** (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* przyjęto, że nie zachodzą okoliczności art.13 ust. 3. Artykuł ten dotyczy technologii lekowych, nie znajduje więc zastosowania w ocenie wnioskowanego produktu

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania produktu Nutramigen LGG[®] Complete względem preparatu Bebilon pepti DHA[®] w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano niejednorodny model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby nie jest stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w 5-letnim horyzoncie czasowym. W oparciu o wyniki zawarte w *Analizie wpływu na budżet* oszacowane na podstawie *Analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu Bebilon Pepti Syneo* określono, iż liczba chorych powyżej 5 roku życia stanowi zaledwie 3,04% wszystkich chorych. Ponadto w rejestrze THIN średni wiek chorego wyniósł 4,8 miesiąca, a średni czas trwania leczenia w ramieniu interwencji oraz komparatora wyniósł odpowiednio 8,3 miesiąca oraz 10,2 miesiąca. Zatem 5-letni horyzont czasowy jest okresem, który uwzględnia moment zakończenia terapii przez chorego. Przemawia to za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Uzależnione są one od krzywych określających efekty leczenia poszczególnymi preparatami, gdzie po pozytywnej odpowiedzi chorego następuje ustąpienie symptomów alergii. Natomiast koszty związane z procesem terapeutycznym (koszty środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego oraz koszty leczenia wspomagającego) uzależnione są od krzywych czasu leczenia, które zostały bliżej przedstawione w podrozdziale poniżej (Rozdział 7.1).

Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

7.1. Krzywe czasu leczenia

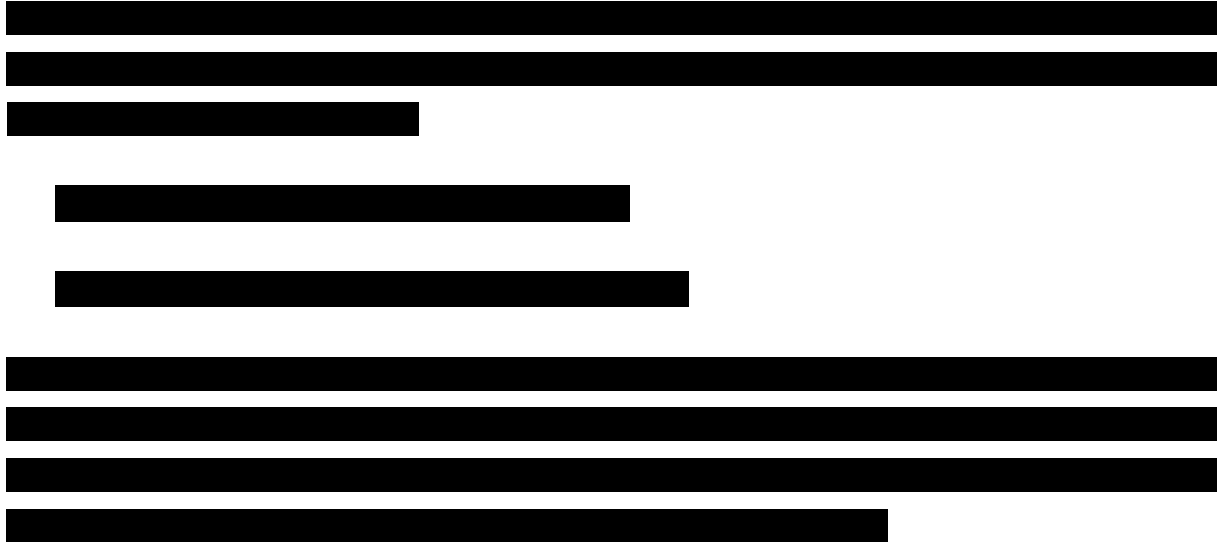
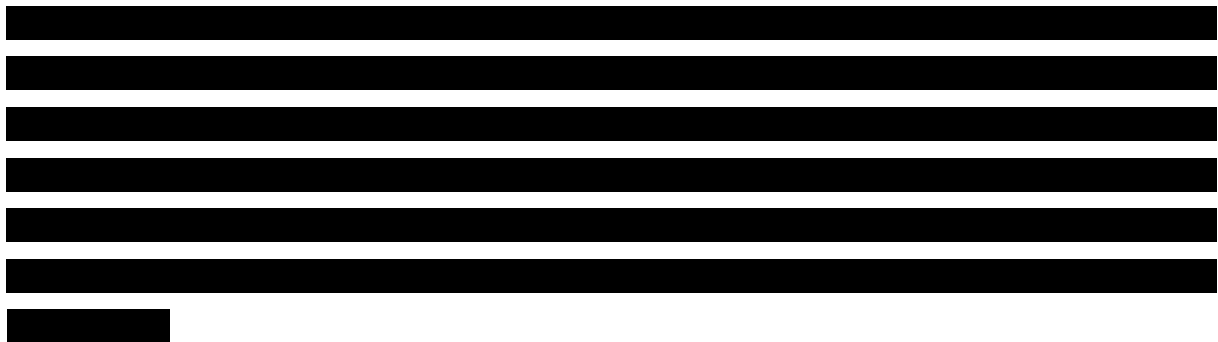


Tabela 1.
Średni czas trwania leczenia poszczególnymi preparatami

Badanie (publikacja)	OBS	NUT+LGG		BEB		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Czas stosowania preparatu [mies.]							
THIN	24 mies.	8,3 (6,7)	357	10,2 (8,9)	324	-1,90 (-3,09; -0,71)	TAK



7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

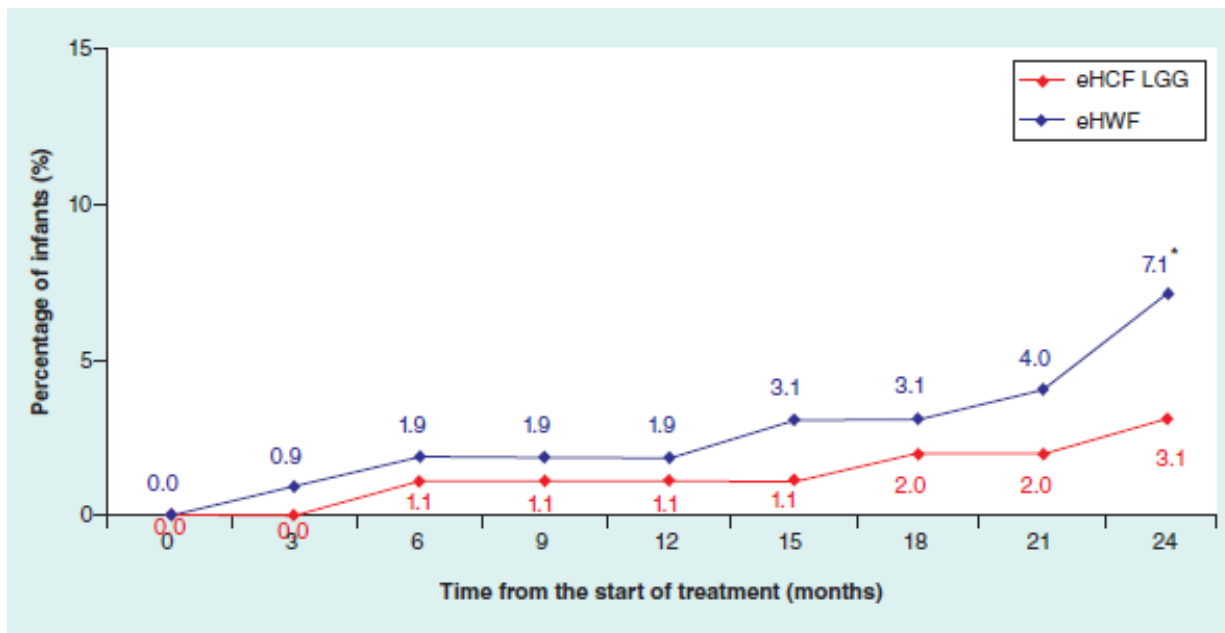
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 4.
Odsetek dzieci z astmą, dane z rejestru THIN



Jak widać na powyższym wykresie w ramieniu Bebilon przez cały okres badania (poza wartością baseline) wykazywany był wyższy odsetek dzieci z astmą. Dodatkowo, wynik w 24. miesiącu jest istotny statystycznie, co odpowiednio przedstawiono w *Analizie klinicznej*, a także wskazano na możliwy dalszy rozwój astmy i rozwój tzw. marszu alergicznego.

Tabela 2.
Częstość występowania objawów alergii - astma

Badanie (publikacja)	OBS	NUT+LGG		BEB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Astma									
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	24 mies.	11 (3,1)	357	23 (7,1)	324	0,42 (0,20; 0,87)	-0,04 (-0,07; -0,01)	25 (15; 100)	TAK

Analizując trend krzywych w obu ramionach, można się spodziewać, że w okresie po czasie obserwacji z badania, różnica w odsetku występowania alergii będzie się powiększać, co spowoduje negatywny wpływ na jakość życia chorych, a także na koszty generowane w systemie zdrowia.



[Redacted text block]

7.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wartości użyteczności do analizy podstawowej i analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 17.1.5.

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci pozytywnej odpowiedzi na leczenie, który jest zróżnicowany przez pierwsze lata życia chorego dziecka. W oparciu o wyniki zawarte w *Analizie wpływu na budżet* oszacowane na podstawie *Analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu Babilon Pepti Syneo* określono, iż liczba chorych powyżej 5 roku życia stanowi zaledwie 3,04% wszystkich chorych. Ponadto w badaniu *THIN* średni wiek chorego wyniósł 4,8 miesiąca, a średni czas trwania leczenia w ramieniu interwencji oraz komparatora wyniósł

odpowiednio 8,3 miesiąca oraz 10,2 miesiąca. Zatem 5-letni horyzont czasowy jest okresem, który uwzględnia moment zakończenia terapii przez chorego.

Wobec powyższego przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby należycie uwzględnić wyżej opisywany efekt rezydualny w wyniku analizy.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊕ koszty środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego;

- ⊗ koszty leczenia wspomagającego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt przepisania i podania leków/śsspm, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 3.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 3.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt przepisania i podania leków	Na podstawie wyników badania <i>THIN</i> określono, iż liczba wizyt u lekarza w ramieniu interwencji jest niższa od liczby wizyt w ramieniu komparatora. Nieuwzględnienie kosztu przepisania i podania leków należy uznać za podejście konserwatywne. Uznano, że stanowi to mniejsze ograniczenie niż kalkulacja tych kosztów w oparciu o niepewne założenia.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	W związku z mniejszą liczbą wizyt u lekarza w ramieniu interwencji koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia jest niższy niż w ramieniu komparatora. Konserwatywnie zdecydowano się na nieuwzględnienie tego kosztu w niniejszej analizie. Uznano, że stanowi to mniejsze ograniczenie niż kalkulacja tych kosztów w oparciu o niepewne założenia.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: etykiet preparatów Nutramigen 1 LGG® Complete, Nutramigen 2 LGG® Complete, Nutramigen 3 LGG® Complete, Bebilon pepti 1 DHA® oraz Bebilon pepti 2 DHA®, badania *THIN*, *Listy leków stosowanych w chorobach alergicznych*, *Bazy leków*, *Zestawienia najlepszych emolientów dla niemowląt*, rankingu *Najpopularniejszych kremów dla dzieci*, artykułu opisującego *Steroidy stosowane miejscowo*, *ChPL Buventol Easyhaler®* oraz *ChPL Ventolin®*.

Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym

problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*.

8.1. Koszt środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego.

8.1.1. Dawkowanie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego

Nutramigen LGG® Complete, Bebilon pepti DHA®

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

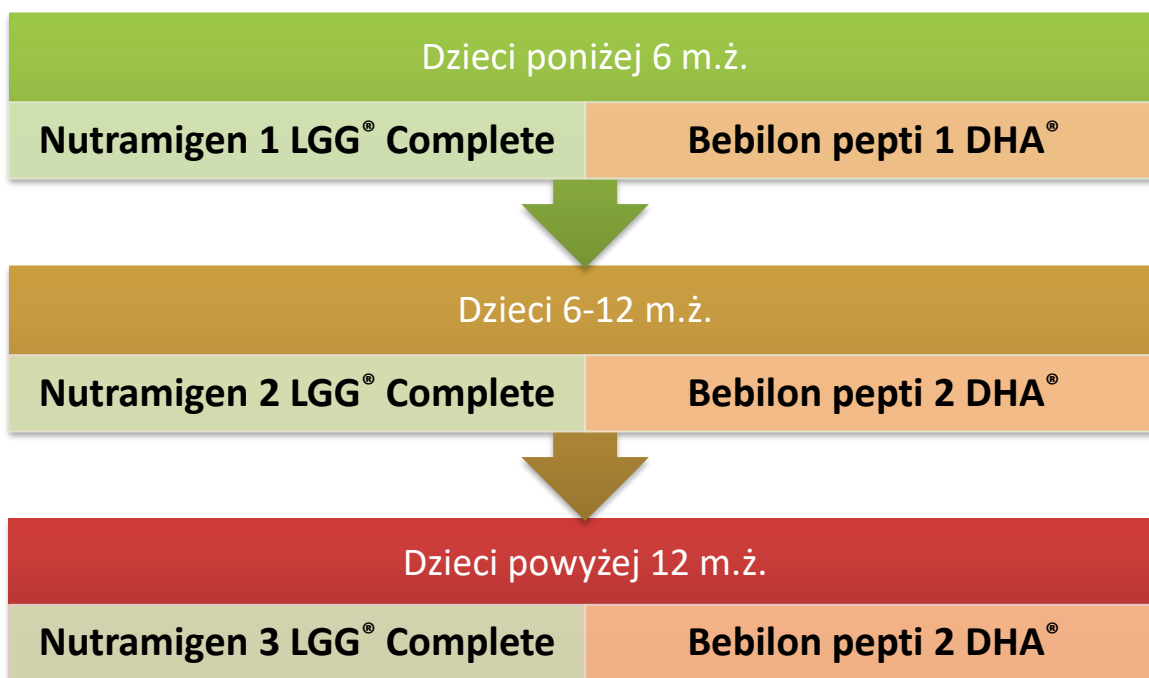
ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 4.
Dawkowanie śsspm uwzględnione w analizie podstawowej

Prezentacja	PDD (g)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie przyjęto, że linia preparatów będzie stosowana w sposób następujący: dzieci do 6 m.ż. otrzymują produkty oznaczone numerem „1”, następnie produkty oznaczone numerem „2”, a w ramieniu Nutramigen LGG po ukończeniu 12 m.ż. preparat oznaczony numerem „3” (w ramieniu Bebilon Pepti brak analogicznego produktu, zatem przyjęto dalsze stosowanie produktu z numerem „2”). Takie płynne przechodzenie śsspm pozwala zachować ciągłość terapii i zapewnia dzieciom dostarczanie produktów dostosowanych do ich wieku. Schemat podawania preparatów przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 5.
Schemat podawania preparatów



8.1.2. Ceny środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego

Nutramigen LGG[®] Complete

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w wykazie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego dostępnych w aptece na receptę i wydawany będzie za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.4. ■

[Redacted text block]

Bebilon pepti DHA[®]

Komparator jest obecnie finansowany w wykazie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego dostępnych w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Ceny śsspm zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 5.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 5.
Ceny preparatów uwzględnione w analizie (PLN)

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Bebilon pepti 1 DHA [®]	25,02	27,02	28,37	33,21
Bebilon pepti 2 DHA [®]	29,56	31,92	33,52	41,05
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

8.2.1. Doustne leki przeciwhistaminowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

8.2.2. Leki związane z układem pokarmowym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

8.2.3. Emolienty, kremy przeciwzakaźne lub inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

8.2.3.1. Emolienty

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

8.2.3.2. Kremy przeciwzakazne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

8.2.3.3. Inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

8.2.4. Steroidy stosowane miejscowo

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

8.2.5. Leki na astmę

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Na podstawie danych z rejestru *THIN* określono liczbę leków/recept przypadających na 1 chorego w ramieniu interwencji oraz komparatora. Dokładne wartości dla konkretnych grup lekowych przedstawiono poniżej.

Tabela 22.
Zestawienie liczby leków/recept przypadających na 1 chorego (PLN)

Rodzaj leków	Liczba leków/recept przepisanych na 1 chorego w ramieniu interwencji	Liczba leków/recept przepisanych na 1 chorego w ramieniu komparatora
Doustne leki przeciwhistaminowe	0,4	0,7
Leki związane z układem pokarmowym	3,8	4,4
Emolienty, kremy przeciwwzakaźne lub inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo	3,3	6,8
Steroidy stosowane miejscowo	1,1	1,9
Leki na astmę	0,9	1,9
Wziewne leki przeciwhistaminowe	0,2	0,3

Ostateczny koszt leczenia przypadający na 1 chorego ponoszony z perspektywy wspólnej oraz płatnika publicznego w ramieniu interwencji oraz komparatora związany z przyjmowaniem leków z poszczególnych kategorii lekowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Podsumowanie kosztów leczenia wspomagającego (PLN)

8.3. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić. Przedstawione koszty dotyczą sytuacji, w której chorzy pozostają w stanie z symptomami alergii (pozostają na aktywnej terapii).

Tabela 24./
Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta³. Parametry te określono w rozdziale 9.















Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela 28.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						

³ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

11.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, zebrano w poniższych tabelach.

[Redacted text block]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Ze względu na budowę modelu i fakt, że największy wpływ na wyniki analizy mają dane kosztowe, zaś wszystkie warianty modelowania krzywych efektu zdrowotnego zostały przetestowane w jednowymiarowej analizie wrażliwości, odstąpiono od wykonywania wielokierunkowej analizy wrażliwości.

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry

niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki testowano w perspektywie NFZ.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

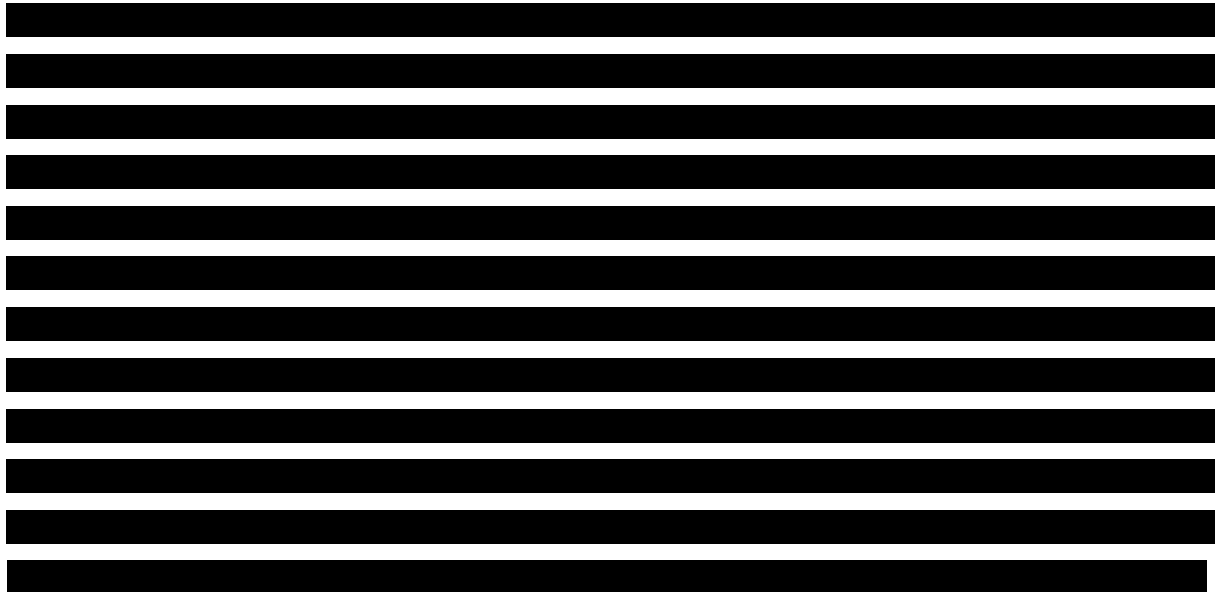
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]



13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 6 analiz ekonomicznych [*Guest 2019*, *Guest 2017*, *Guest 2016*, *Guest 2015a*, *Guest 2015b* oraz *Ovcinnikowa 2015*], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

Przedstawiona w *Guest 2016* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy polskiej. Wyniki zdrowotne tej analizy mierzone są za pomocą prawdopodobieństwa uzyskania tolerancji na białka mleka krowiego, które również jest jednym z wyników zdrowotnych niniejszej analizy. Po 18 miesiącach terapii różnica pomiędzy pacjentami spożywającymi eHCF+LGG oraz eHCF jest znacząca, jednak różni się w niewielkim stopniu pomiędzy dwoma modelami, co wynika z faktu podejścia konserwatywnego autorów niniejszej analizy. W publikacji *Guest 2016* jest to 0,82 vs 0,53 (eHCF+LGG vs eHCF), natomiast w niniejszej analizie 0,76 vs 0,62. W analizach uwzględniono również podobne grupy innych leków stosowanych przez chorych, takie jak emolienty, kortykosteroidy oraz leki przeciwhistaminowe. Głównym czynnikiem generującym koszty w przypadku analizy *Guest 2016* jest koszt doustnych prób prowokacyjnych.

Konstrukcje oraz wyniki badań *Guest 2017*, *Guest 2015a* i *Guest 2015b* są zbliżone do tych z badania *Guest 2016*, jednak w każdej uwzględnione są inne koszty towarzyszące terapii.

Wynika to z faktu przeprowadzenia wywiadu z ekspertami klinicznymi poszczególnych państw, którym dedykowane były wymienione wcześniej analizy.

Badanie *Guest 2019* jest najnowszą opublikowaną analizą odnaniezoną w niniejszym przeglądzie. Analiza opiera swoje wyniki kliniczne na badaniu *Canani 2017*. W obydwu modelach przyjęty horyzont czasowy wynosi 5 lat. Przyjęto również takie samo dyskonto kosztów, równe 3,5%. W publikacji *Guest 2019* główną miarą efektywności klinicznej jest prawdopodobieństwo wystąpienia symptomów alergii, natomiast drugą jest prawdopodobieństwo uzyskania tolerancji na białka mleka krowiego. Poniżej porównano prawdopodobieństwa uzyskania tolerancji po 3 i po 5 roku analizy w publikacji *Guest 2019* oraz w załączonej analizie (Tabela 32).

Tabela 32.

Prawdopodobieństwo uzyskania tolerancji oraz ustąpienia symptomów alergii u chorych w publikacji *Guest 2019* oraz niniejszej analizie

Rok analizy	eHCF/eHF*	eHCF+LGG
Guest 2019 (tolerancja)		
3	0,55	0,81
5	0,66	0,94
Wynik załączonej analizy (tolerancja)		
3	0,855	0,944
5	0,960	0,992

*w badaniu *Guest 2019* komparatorem był eHCF, natomiast w badaniu o które oparto niniejszą analizę jest eHF

W wariacie podstawowym niniejszej analizy efekty leczenia uzależniano od krzywej nabycia tolerancji na białka mleka krowiego. Jak widać w Tabeli 32, pomimo wyraźnie efektywniejszej terapii środkiem zawierającym eHCF+LGG, wyniki zdrowotne różnią się między sobą. Autorzy niniejszej analizy przyjęli bardziej konserwatywne podejście, w którym efekty zdrowotne tych środków w wariacie podstawowym nie odbiegają od siebie w tak dużym stopniu, natomiast w analizie wrażliwości testowano inne możliwe wyniki zdrowotne osiągnięte po zastosowaniu jednego oraz drugiego środka.

Wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne różniły się między sobą oraz między niniejszą analizą: uwzględnionymi kosztami, a także wyborem komparatorów, co utrudnia porównywanie wyników kosztowych. W wyniku żadnej z analiz ekonomicznych nie odnaleziono również uwzględnionej jakości życia.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

W ramach przeglądu nie odnaleziono innych badań poza tymi uwzględnionymi w niniejszej analizie, których wyniki można przyrównać do wyników niniejszej analizy. Również nie odnaleziono długoterminowych badań uwzględniających niniejszą jednostkę chorobową.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy. Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

W modelu konserwatywnie przyjęto wspólne modelowanie wszystkich objawów alergii pokarmowej, m.in. objawy ze strony układu pokarmowego, wyprysk i astma. Koszty związane z leczeniem objawów alergii określone w modelu jako koszty wspomagające zostały naliczone w pierwszym cyklu modelu

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek) dla chorych na podstawie badania *THIN* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

W niniejszej analizie jako koszty różniące oceniane technologie medyczne przyjęto koszt środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego oraz koszt leczenia wspomagającego.

Ze względu na wczesny wiek chorych uwzględnianych w modelu, średni czas stosowania leczenia, a także brak wpływu na wyniki analizy, nie uwzględniono w obliczeniach przeżycia całkowitego chorych.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania produktu Nutramigen LGG® Complete względem preparatu Bebilon pepti DHA® w leczeniu alergii na białka mleka krowiego, objawów alergii na białka mleka krowiego lub podejrzenia alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancji laktozy, nietolerancji sacharozy, a także nadwrażliwości na białka sojowe u niemowląt i dzieci. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych skonstruowano niejednorodny model Markowa (model wykonany *de novo*). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach badania *THIN* oraz przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 5-letnim horyzoncie czasowym.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu preparatu Nutramigen LGG® Complete zamiast produktu Bebilon pepti DHA® jest [REDACTED]. Zastosowanie preparatu Nutramigen LGG® Complete zamiast produktu Bebilon pepti DHA® jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie przeżycia skorygowanego o jakość.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie preparatu Nutramigen LGG® Complete przyczyni się do znaczącej poprawy sytuacji niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono sześć publikacji: *Guest 2019*, *Guest 2017*, *Guest 2016*, *Guest 2015a*, *Guest 2015b* oraz *Ovcinnikowa 2015*.

Publikacje *Guest 2017*, *Guest 2016*, *Guest 2015a* oraz *Guest 2015b* to analizy kosztów efektywności dedykowane różnym państwom, odpowiednio: Stanom Zjednoczonym, Polsce, Włochom oraz Hiszpanii. Są to analizy porównujące stosowanie preparatów zawierających eHCF, eHCF+LGG oraz AAF u dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Dane kliniczne dotyczące populacji, zastosowane w tych analizach, bazują na wynikach z badania *Canani 2013*. Jest to badanie przeprowadzone w okresie od czerwca 2010 roku do lipca 2012 roku na 260 niemowlątach o średniej wieku 5,92 miesięcy, w celu oceny wpływu różnych strategii zarządzania dietą na szybkość pozyskiwania tolerancji u dzieci z alergią na mleko krowie (CMA). Badaniom zostało poddane między innymi karmienie preparatami zawierającymi eHCF oraz eHCF+LGG.

Dodatkowo, w modelach uwzględniono dane na temat zużycia zasobów medycznych na podstawie wywiadów z pediatrami z każdego z poszczególnych krajów. W modelu dla Polski, w publikacji *Guest 2016*, 15 spośród 23 zapytanych pediatrów zgodziło się uczestniczyć w badaniu, w tym 6 pediatrów ogólnych, 4 gastroenterologów dziecięcych oraz 5 alergologów dziecięcych.

Zgodnie z opinią pediatrów ogólnych, średni wiek dziecka podczas pierwszej wizyty to około 4 miesiące (zakres 3-6 miesięcy), z których ponad 90% niemowląt otrzyma receptę podczas pierwszej wizyty u pediatry, a reszta podczas drugiej wizyty. Ponadto 70% niemowląt otrzyma emolient na 6–12 miesięcy, 20% lek przeciwhistaminowy na 6 tygodni, 10% inhibitor pompy protonowej na 2 miesiące i 2% kortykosteroid na 7–10 dni.

Za pomocą analizy statystycznej danych z badania *Canani 2013* dotyczących różnego czasu nabywania tolerancji na białka mleka krowiego, zużycia zasobów opieki zdrowotnej pozyskanych w wyniku wywiadów z ekspertami oraz obowiązujących cen w latach 2013-2014, wyznaczono oczekiwane koszty ponoszone przez NFZ oraz rodzica dziecka przez okres 18 miesięcy. Wyniki analizy umieszczono w tabeli poniżej (Tabela 33.).

Tabela 33.
Spodziewane średnie zużycie zasobów oraz średnie koszty terapii przez okres 18 miesięcy, otrzymane w badaniu *Guest 2016*

	eHCF + LGG	eHCF
Średnie liczba zużycia zasobów opieki zdrowotnej		
Liczba wizyt u pediatry	10,34	14,28
Liczba wizyt u specjalisty dziecięcego	0,89	0,96
Liczba testów skórnych	0,05	0,05
Liczba radioalergosorpcji	0,43	0,60
Liczba atopowych testów płatkowych	0,08	0,08
Liczba doustnych testów prowokacji	1,72	2,38
Średni koszt NFZ na pacjenta (PLN)		
Wizyty pediatryczne	29,92	31,16
Testy	4 680,21	6 465,85
Przepisane leki	3,91	3,91
Formuły	979,12	1 246,56
Łącznie	5 693,16	7 748,48
Średni koszt rodzica na pacjenta (PLN)		
Wizyty pediatryczne	0	0
Testy	23,52	28,64
Leki	269,12	365,94
Formuły	699,61	831,53
Łącznie	992,25	1 226,11

Publikacja *Guest 2019* to analiza kosztów-efektywności, porównująca terapię przeprowadzaną preparatem eHCF + LGG oraz samym eHCF w warunkach Wielkiej Brytanii. Wyniki kliniczne bazują tutaj na randomizowanym, 3-letnim badaniu *Canani 2017*, przeprowadzonym na 220 chorych. Badanie miało na celu sprawdzenie wpływu podawania intensywnie zhydrolizowanej formuły kazeiny (eHCF) zawierającej probiotyk *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* dzieciom z alergią na krowie mleko. Pacjentów podzielono losowo na dwie grupy, jedną spożywającą preparaty z eHCF+LGG oraz drugą z samym eHCF. Punktami końcowymi w badaniu było występowanie objawów alergii oraz nabycie tolerancji na mleko krowie.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej uwzględnionych w analizie *Guest 2019* szacowano na podstawie opinii i wywiadów z lokalnymi ekspertami. Ceny obowiązujące na rynku brytyjskim, użyte do oszacowania kosztów całej terapii, pochodziły z lat 2016 – 2017.

Analiza kosztów-efektywności zamieszczona w publikacji *Ovicinnikova 2015*, dostosowana jest do warunków panujących w Stanach Zjednoczonych. Populacja użyta do określenia danych klinicznych pochodzi z reprezentatywnej dla kraju, bazy danych populacji ubezpieczonej w USA Truven Health MarketScan® Commercial Claims Database.

Wyniki odnalezionych publikacji jako przeciętny koszt leczenia pacjenta w perspektywie wspólnej, zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 34.).

Tabela 34.

Wyniki kosztów terapii w perspektywie wspólnej w przeliczeniu na pacjenta odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Typ alergii	eHCF + LGG (PLN*)	eHCF (PLN*)	Koszt inkrementa lny (PLN*)	Prawdopodobieństwo nabycia tolerancji na koniec analizy eHCF+LGG	Prawdopodobieństwo nabycia tolerancji na koniec analizy eHCF	Czas trwania analizy
<i>Guest 2015a</i>	IgE zależna	2 401,79 EUR (10 319,77)	2 893,60 EUR (12 432,93)	-491,81 EUR (-2 113,16)	0,67	0,36	18 miesięcy
	IgE niezależna	1 744,95 EUR (7 497,53)	2 298,85 EUR (9 877,47)	-553,90 EUR (-2 379,94)	0,96	0,75	
<i>Guest 2015b</i>	IgE zależna	3 819,82 EUR (16 412,62)	4 411,93 EUR (18 956,74)	-592,11 EUR (-2 544,12)	0,55	0,26	18 miesięcy
	IgE niezależna	2 973,66 EUR (12 776,92)	3 720,95 EUR (15 987,81)	-747,29 EUR (-3 210,88)	0,91	0,62	
<i>Guest 2016</i>	n/d	6 685,00 PLN	8 975,00 PLN	-2 290,00 PLN	0,82	0,53	18 miesięcy
<i>Guest 2017</i>	IgE zależna	3 603,00 USD (13 830,48)	4 155,00 USD (15 949,38)	-552,00 USD (-2 118,91)	0,55	0,26	18 miesięcy
	IgE niezależna	2 585,00 USD (9 922,78)	3 507,00 USD (13 461,97)	-922,00 USD (-3 539,19)	0,91	0,62	
<i>Guest 2019**</i>	n/d	4 091,00 GBP (19 899,03)	4 588,00 GBP (22 316,49)	-497,00 GBP (-2 417,49)	0,81	0,55	3 lata
	n/d	4 229,00 GBP (20 570,28)	5 136,00 GBP (24 982,02)	-907,00 GBP (-4 411,74)	0,94	0,66	5 lat

Publikacja	Typ alergii	eHCF + LGG (PLN*)	eHCF (PLN*)	Koszt inkrementalny (PLN*)	Prawdopodobieństwo nabycia tolerancji na koniec analizy eHCF+LGG	Prawdopodobieństwo nabycia tolerancji na koniec analizy eHCF	Czas trwania analizy
<i>Ovcinnikova 2015</i>	n/d	3 576,95 USD (13 730,48)	3 781,30 USD (14 514,90)	-204,35,00 USD (-784,42)	0,64	0,43	12 miesięcy

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 28.05.2019 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 EUR = 4,2967 PLN, 1 USD = 3,8386, 1 GBP = 4,8641

**koszty w perspektywie ubezpieczyciela

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

W niniejszej analizie nie modelowano późniejszych kosztów (poza horyzont badania) dodatkowych generowanych przez chorych związanych z leczeniem objawów alergii, należy jednak zauważyć, że wskazany w rozdziale 7.2 możliwy jest dalszy marsz alergiczny chorych. Przede wszystkim, późniejszy rozwój astmy będzie negatywnie wpływał zarówno na jakość życia chorych jak i generowane koszty. Zgodnie z publikacją *Kuczyńska 2014* na koszty leczenia astmy składają się koszty bezpośrednie (np. hospitalizacja, wizyty u lekarzy, koszty leków) jak i pośrednie (np. zmniejszona produktywność, opieka socjalna, pośredni wpływ na rodzinę chorych). W 2014 roku średnia wysokość tych kosztów, w przypadku chorych z zaostrzeniem astmy leczonych w ramach hospitalizacji, wyniosła odpowiednio: dla kosztów bezpośrednich 3 988,30 PLN oraz 439 PLN dla kosztów pośrednich, czyli łącznie 4 427,80 PLN (koszty podane na 2014 rok, więc ich wyceny mogły ulec zmianie). Zatem, stanowi to istotny koszt dla systemu szczególnie mając na uwadze stale rosnący trend zachorowania.

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** niemowlęta i dzieci z alergią na białka mleka krowiego, objawami alergii na białka mleka krowiego lub podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na białka sojowe.
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

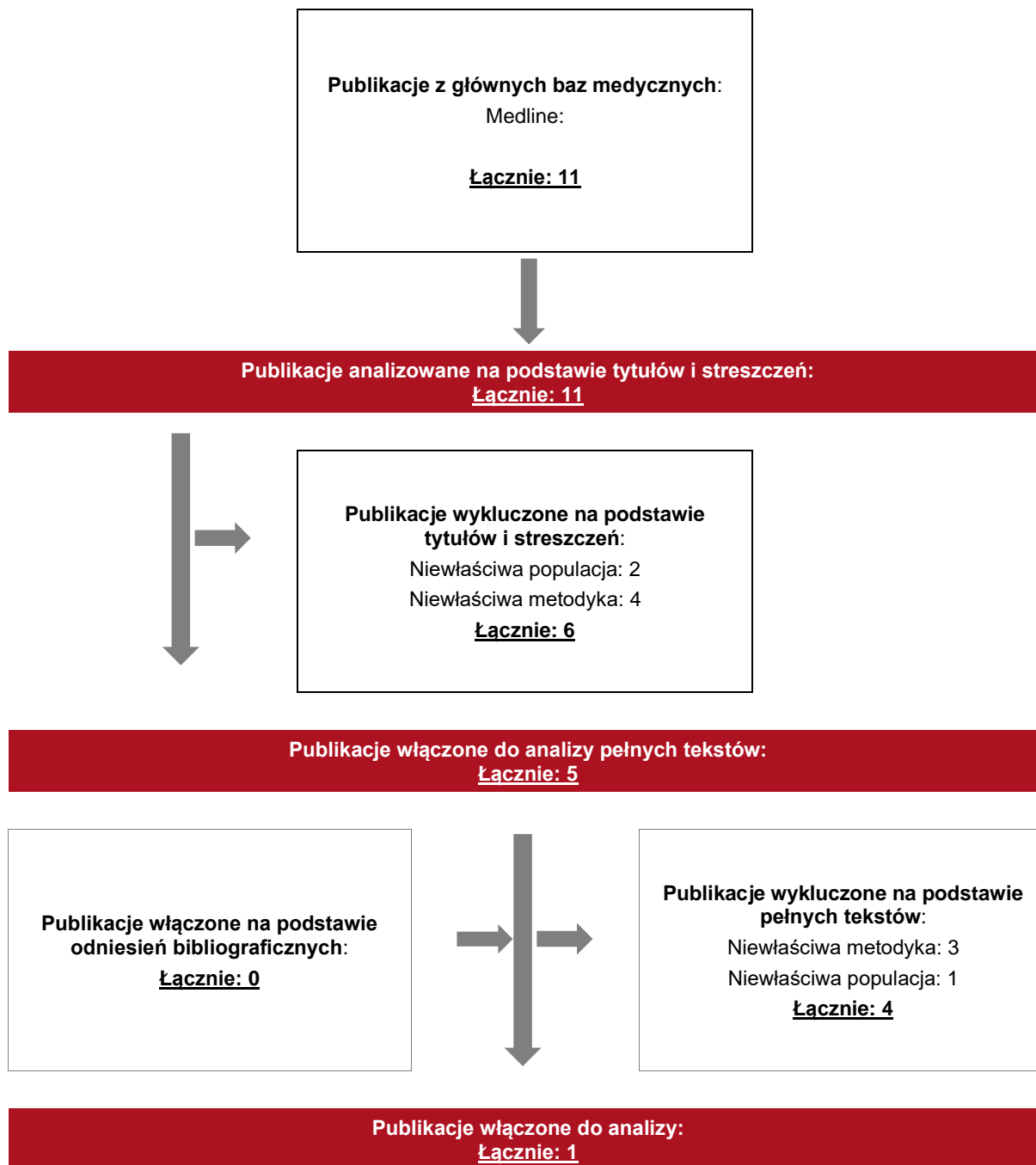
Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
 - ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.
-

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 11 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację do oceny jakości życia chorych. Ponadto do analizy włączono dodatkowo 2 publikacje odnalezione w przeglądarce Google, które nie zostały odnalezione w ramach przeglądu bazy informacji medycznej Medline, ale spełniają kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	-
		[REDACTED]	-	
		[REDACTED]	-	
		[REDACTED]	-	

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **interwencja:** Nutramigen LGG®;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

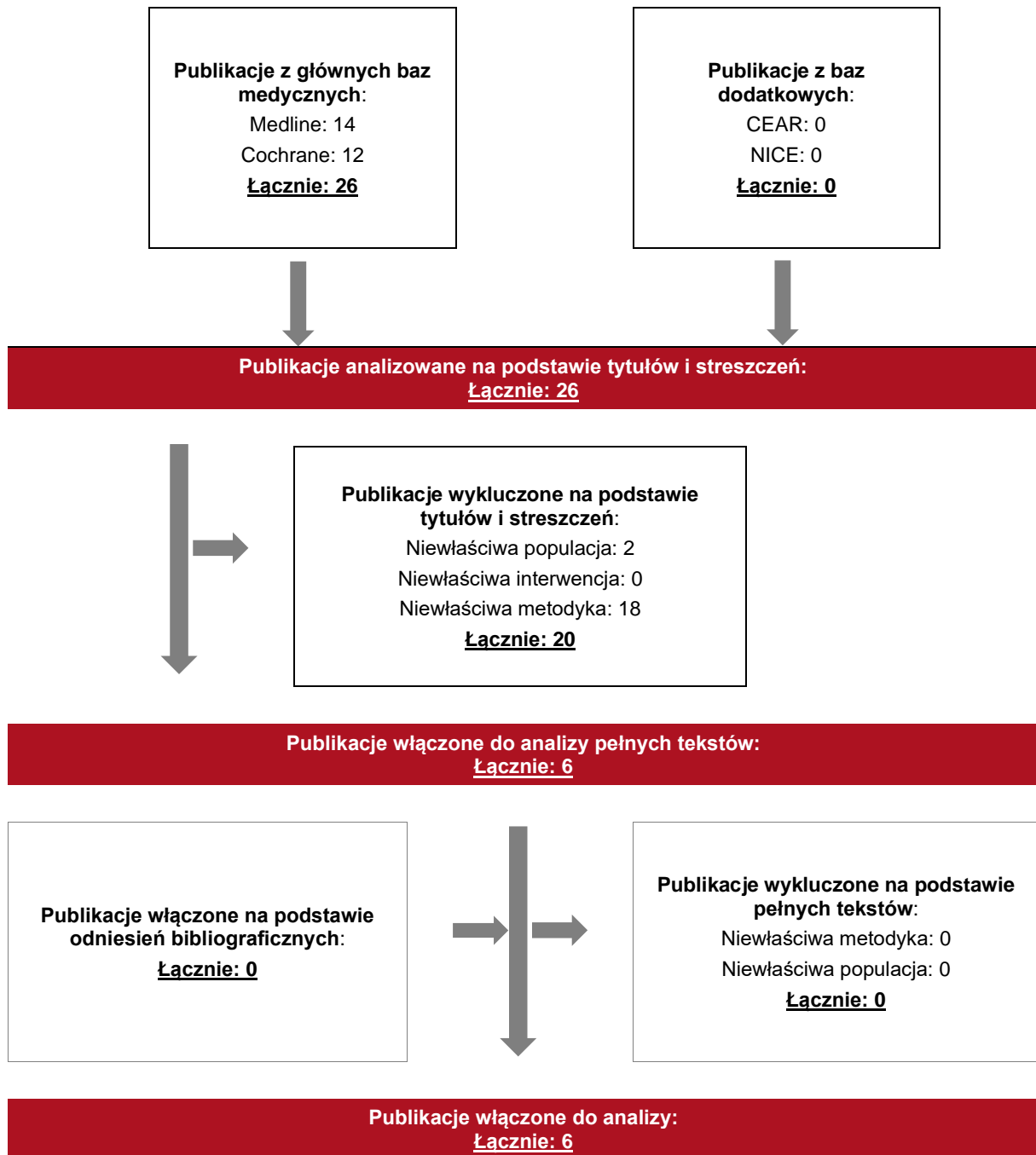
W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 26 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 14 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 12 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 0 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji: *Guest 2019*, *Guest 2017*, *Guest 2016*, *Guest 2015a*, *Guest 2015b* oraz *Ovcinnikova 2015* prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których przedstawione są wyniki opłacalności stosowania eHCF+LGG w porównaniu z samym eHCF u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

17.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że preparatu Nutramigen LGG® Complete nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych.

Objęcie refundacją produktu Nutramigen LGG® Complete może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej ze względu na wykazany w niniejszej analizie efekt

zdrowotny. Nie jest zasadne włączenie wnioskowanej technologii do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie będzie grupy limitowej dla preparatów, które miałyby udowodnioną taką samą skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 2 *Ustawy o refundacji*.

17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 42.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11- 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	n/d
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 17.2.
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
■	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	■
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Średni czas trwania leczenia poszczególnymi preparatami.....	20
Tabela 2. Częstość występowania objawów alergii - astma.....	23
Tabela 3. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	27
Tabela 4. Dawkowanie śsspm uwzględnione w analizie podstawowej.....	28
Tabela 5. Ceny preparatów uwzględnione w analizie (PLN)	30
Tabela 6. Koszty śsspm w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	31
Tabela 7. Charakterystyka kosztowa produktu Fenistil (PLN)	32
Tabela 8. Charakterystyka kosztowa leków związanych z układem pokarmowym (PLN).....	32
Tabela 9. Koszt leków związanych z układem pokarmowym (PLN).....	33
Tabela 10. Koszt stosowania emolientów, kremów przeciwwzakaźnych lub inhibitorów kalcyneuryny stosowanych miejscowo (PLN).....	33
Tabela 11. Charakterystyka kosztowa produktu La Roche Lipikar Balsam AP+ (PLN)	34
Tabela 12. Charakterystyka kosztowa produktu Mediderm Krem (PLN)	34
Tabela 13. Charakterystyka kosztowa preparatu Elidel oraz Protopic (PLN)	34
Tabela 14. Koszt leczenia inhibitorami kalcyneuryny stosowanymi miejscowo (PLN).....	35
Tabela 15. Charakterystyka kosztowa steroidów stosowanych miejscowo (PLN).....	36
Tabela 16. Koszt stosowania furoinianu mometazonu (PLN).....	36
Tabela 17. Koszt steroidów stosowanych miejscowo (PLN)	36
Tabela 18. Charakterystyka kosztowa leków na astmę (PLN)	37
Tabela 19. Koszt stosowania leków na astmę (PLN)	38

Tabela 20. Koszt stosowania wziewnych leków przeciwhistaminowych (PLN)	38
Tabela 21. Zestawienie kosztów grup lekowych uwzględnionych w niniejszej analizie (PLN)	38
Tabela 22. Zestawienie liczby leków/recept przypadających na 1 chorego (PLN).....	39
Tabela 23. Podsumowanie kosztów leczenia wspomagającego (PLN).....	39
Tabela 24. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	40
Tabela 25. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	42
Tabela 26. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	48
Tabela 27. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	48
Tabela 28. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	49
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie płatnika publicznego.....	52
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie wspólnej.....	54
Tabela 31. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	57
Tabela 32. Prawdopodobieństwo uzyskania tolerancji oraz ustąpienia symptomów alergii u chorych w publikacji <i>Guest 2019</i> oraz niniejszej analizie	60
Tabela 33. Spodziewane średnie zużycie zasobów oraz średnie koszty terapii przez okres 18 miesięcy, otrzymane w badaniu <i>Guest 2016</i>	64
Tabela 34. Wyniki kosztów terapii w perspektywie wspólnej w przeliczeniu na pacjenta odnalezionych analiz ekonomicznych	65

Tabela 35. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	68
Tabela 36. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	71
Tabela 37. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	74
Tabela 38. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	74
Tabela 39. Wzory funkcji parametrycznych	78
Tabela 40. Wyniki oceny jakości dopasowania funkcji parametrycznych do danych KM – kryterium RMSE	78
Tabela 41. Wzory funkcji parametrycznych	79
Tabela 42. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	80

19. Spis rysunków

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rysunek 4. Odsetek dzieci z astmą, dane z rejestru *THIN*23

Rysunek 5. Schemat podawania preparatów.....29

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....70

Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą76

[Redacted]

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	[redacted] Nutramigen LGG [®] Complete (hydrolizat białek mleka) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego, Analiza kliniczna, MAHTA 2019
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted], Nutramigen LGG [®] Complete (hydrolizat białek mleka) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego, Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2019
Analiza weryfikacyjna Agencji – Bebilon Pepti Syneo	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia nr: OT.4330.9.2018, Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe
Analiza wpływu na budżet	[redacted] Nutramigen LGG [®] Complete (hydrolizat białek mleka) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego, Analiza wpływu na budżet, MAHTA 2019
Baza leków	Lista leków, https://www.mp.pl/pacjent/leki/ (data dostępu: 15.05.2019 r.)
[redacted]	[redacted]
Canani 2013	Berni Canani R., Nocerino R., Terrin G. i in., <i>Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study</i> . J Pediatr. 2013 Sep;163(3):771-7.e1
Canani 2017	Berni Canani R., Di Costanzo M., Bedogni G. i in., <i>Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial</i> . J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun;139(6):1906-1913.e4
ChPL Buventol Easyhaler [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Buventol Easyhaler [®]
ChPL Ventolin [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ventolin [®]
[redacted]	[redacted]
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2019 r.)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Guest 2015a	Guest J.F., Panca M., Ovcinnikova O., Nocerino R., <i>Relative cost-effectiveness of an extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic Lactobacillus rhamnosus GG in managing infants with cow's milk allergy in Italy.</i> , Clinicoecon Outcomes Res. 2015 Jun 8;7:325-36
Guest 2015b	Guest J.F., Weidlich D., Mascuñan Díaz J.I. i in., <i>Relative cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic Lactobacillus rhamnosus GG in managing infants with cow's milk allergy in Spain</i> . Clinicoecon Outcomes Res. 2015 Nov 23;7:583-91

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Guest 2016	Guest J.F., Weidlich D., Kaczmarek M., i in. <i>Relative cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic Lactobacillus rhamnosus GG in managing infants with cow's milk allergy in Poland.</i> Clinicoecon Outcomes Res. 2016 Jun 28;8:307-16
Guest 2017	Guest J.F., Kobayashi R.H., Mehta V., Neidich G., <i>Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG in managing infants with cow's milk allergy in the US.</i> Curr Med Res Opin. 2018 Sep;34(9):1539-1548
Guest 2019	Guest J.F., Singh H., <i>Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula supplemented with Lactobacillus rhamnosus GG in managing IgE-mediated cow's milk protein allergy in the UK.</i> Curr Med Res Opin. 2019 Apr 26:1
Kuczyńska 2014	Kuczyńska A., Rysiak E., Donejko M. i in., <i>Ocena kosztów leczenia astmy.</i> Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu 2 (39) 2014
Kursy wymiany walut	Narodowy Bank Polski, https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a102z190528 (data dostępu: 28.05.2019 r.)
Lista leków stosowanych w chorobach alergicznych	Zestawienie leków stosowanych w chorobach alergicznych, https://www.mp.pl/pacjent/alergie/chorobyalergiczne/choroby/57988,lista-lekow-stosowanych-w-chorobach-alergicznych (data dostępu: 14.05.2019 r.)
[REDACTED]	[REDACTED]
Najpopularniejsze kremy dla dzieci	Ranking kremów dla dzieci, https://www.skapiec.pl/cat/175-kremy-dla-dzieci/ranking.html (data dostępu: 15.05.2019 r.)
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016
Ovcinnikova 2015	Ovcinnikova O., Panca M., Guest J.F., <i>Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula plus the probiotic Lactobacillus rhamnosus GG compared to an extensively hydrolyzed formula alone or an amino acid formula as first-line dietary management for cow's milk allergy in the US.</i> Clinicoecon Outcomes Res. 2015 Feb 27;7:145-52
[REDACTED]	[REDACTED]
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 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
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Steroidy stosowane miejscowo	Artykuł opisujący steroidy stosowane miejscowo, https://biotechnologia.pl/farmacja/sterydy-stosowane-miejscowo-czy-jest-sie-czego-obawiac,15293 (data dostępu: 16.05.2019 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
THIN	Guest J., Fuller G., <i>Clinical effectiveness of using an extensively hydrolysed casein formula supplemented with Lactobacillus rhamnosus GG compared with an extensively hydrolysed whey formula in managing infants with cow's milk protein allergy</i> , J. Comp. Eff. Res. (2019) 8(15), 1317–1326
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 75/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zestawienie najlepszych emolientów dla niemowląt	Apteka internetowa, https://drmax.pl/blog-porady/najlepsze-emolienty-dla-niemowlat-wedlug-blogujacych-mam-top-7/ , (data dostępu: 14.05.2019 r.)