

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana
do raportu HTA dla produktu Neocate
Syneo w odpowiedzi na uwagi AOTMiT
zawarte w piśmie OT.4230.12.2021.BK.2

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, lipiec 2021

Uwagi zawarte w piśmie OT.4230.12.2021.BK.2 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. I.1

UWAGA AOTMiT:

I. Uwaga do całości analiz:

1. W przedłożonych analizach wskazano, że komparatorem dla technologii wnioskowanej jest dieta eliminacyjna mlekozastępcza w postaci mieszanki elementarnej. Podano, że obecnie finansowane w analizowanym wskazaniu są mieszanki aminokwasów (AAF): Neocate LCP, Neocate Junior (o smaku neutralnym), Neocate Junior (o smaku truskawkowym), Neocate Junior (o smaku waniliowym), Nutramigen PURAMINO oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR. We wskazaniu zbieżnym do wnioskowanego (tj. w alergii na białka mleka krowiego (BMK), objawach alergii na BMK lub podejrzeniu alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancji laktozy, nietolerancji sacharozy, a także nadwrażliwości na inne białka (np. białka sojowe)), finansowane są także hydrolizaty białek mleka (eHF): Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete oraz Nutramigen 3 LGG Complete. W analizach wskazano, że hydrolizaty białek mleka nie będą stanowić komparatora, gdyż zalecane są we wcześniejszej linii leczenia ciężkiej alergii na białka mleka krowiego. Należy jednak podkreślić, że wnioskowane wskazanie nie ogranicza stosowania preparatu Neocate Syneo do kolejnych linii leczenia pacjentów z alergią na BMK, po niepowodzeniu leczenia preparatami eHF. W analizach nie odniesiono się również do drugiej części wnioskowanego wskazania, tj. złożonej nietolerancji białek pokarmowych, w związku z czym nie przedstawiono żadnych argumentów pozwalających na wyłączenie mieszanek eHF z ramienia komparatora, tym bardziej że preparaty Nutramigen LGG Complete finansowane są w takim wskazaniu. Biorąc pod uwagę powyższe, nie ma podstaw do wykluczenia ww. preparatów z grupy technologii alternatywnych dla ocenianej interwencji

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Ponadto, obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych. Jednym z kluczowych aspektów wyboru adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji jest również **kwestia zgodności wskazania refundacyjnego interwencji alternatywnej względem populacji wnioskowanej.**

W ramach niniejszego uzupełnienia należy podkreślić, iż wnioskowanym wskazaniem jest **postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.**

Ujęcie zakresu wskazań refundacyjnych dla produktów z linii Nutramigen LGG Complete, przytoczonych w cytowanym piśmie, tj. OT.4230.12.2021.BK.2 (zgodnych z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.) **jako zbieżnych ze wskazaniem**

wnioskowanych, zdaniem autorów analiz przeprowadzonych na potrzeby niniejszego wniosku, **jest nieuzasadnione i błędne**.

We wskazaniu refundacyjnym dla produktu Nutramigen LGG Complete brak informacji na temat **ciężkiej postaci** alergii na białka mleka krowiego, w której rekomendowane jest podawanie jedynie mieszanek elementarnych oraz co równie istotne **nie ma przesłanki, iż nietolerancje/nadwrażliwości czy alergię pokarmowe wymienione w ramach tego wskazania występują jednocześnie**, a tylko w takim przypadku można, wg dostępnych źródeł, mówić o **złożonej nietolerancji białek pokarmowych**, określanej coraz częściej w literaturze jako **alergia wielopokarmowa** (ang. *multiple food allergy*, MFA). Według definicji, **alergia wielopokarmowa** rozwija się, gdy w organizmie pojawiają się dwa lub więcej rodzajów przeciwciał IgE, skierowanych swoiście przeciw różnym pokarmom. Alergia wielopokarmowa charakteryzuje się opóźnionymi reakcjami alergicznymi na mleko matki, mleko modyfikowane (w tym preparaty mlekozastępcze zawierające znacząco zhydrolizowane frakcje białek mleka krowiego, ang. *extensively hydrolysed formula*, eHF) oraz soję, a także szeroką gamę pokarmów stałych [1].

Zgodnie z zaleceniami, **AAF są mieszankami z wyboru w leczeniu ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz alergii wielopokarmowej** objawiającymi się: symptomami ze strony układu oddechowego (np. świszczący oddech, duszność, świst krtaniowy, ostry obrzęk krtani), układu pokarmowego (upośledzenie wzrastania z powodu przewlekłej biegunki i/lub wymiotów, i/lub braku apetytu, lub odmowy przyjmowania pokarmu, niedokrwistość z niedoboru żelaza wynikająca z utajonego lub jawnego krwawienia z przewodu pokarmowego, oporne, utrzymujące się krwawienie z odbytnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy powodowane białkiem pokarmowym (ang. *food protein-induced enterocolitis syndrome*, FPIES), eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. *eosinophilic esophagitis*, EoE), enteropatia jelitowa (ang. *food protein-induced enteropathy*, FPIE), choroba refluksowa przełyku nieodpowiadająca na leczenie), objawami skórnymi (m.in. ciężka postać atopowego zapalenia skóry, także z zaburzeniami przyrostu masy ciała i niedokrwistością z niedoboru żelaza, ostra pokrzywka/wyprysk), wystąpieniem reakcji wstrząsowej (anafilaksja) i/lub zmianami w zachowaniu (drażliwość, długotrwały niepokój) [2, 3].

Warto podkreślić, iż zarówno NICE (2020) [4], wytyczne iMAP (2019) [5] jak i ESPGHAN (2012) [6] rekomendują dietę leczniczą opartą na mieszance aminokwasowej (AAF) przy ciężkiej alergii na BMK (zależnej, niezależnej IgE lub z anafilaksją w wywiadzie) oraz przy braku poprawy po mieszance o wysokim stopniu hydrolizy lub odrzuceniu eHF przez dziecko. Reasumując, wytyczne i rekomendacje kliniczne postępowania w ciężkiej alergii na BMK oraz alergii wielopokarmowej zalecają mieszanki aminokwasowe (AAF).

Mając powyższe na uwadze, wybór produktów z linii Nutramigen LGG Complete, jako przedstawicieli mieszanek opartych o eHF, z którymi należy porównywać efektywność kliniczną i kosztową interwencji ocenianej w postaci Neocate Syneo jest nieuzasadniony. **Jedynymi adekwatnymi komparatorami dla Neocate Syneo są zatem tylko inne, objęte współfinansowaniem z budżetu płatnika publicznego i stosowane w praktyce we wnioskowanym wskazaniu, produkty typu AAF.**

Odnosząc się natomiast do komentarza Analityków Agencji, cyt. „*W analizach nie odniesiono się również do drugiej części wnioskowanego wskazania, tj. złożonej nietolerancji białek pokarmowych, w związku z czym nie przedstawiono żadnych argumentów pozwalających na wyłączenie mieszanek eHF z ramienia komparatora, tym bardziej że preparaty Nutramigen LGG Complete finansowane są w takim wskazaniu.*”, należy podkreślić iż interpretacja wskazania refundacyjnego produktu Nutramigen LGG Complete jako zbieżnego z wnioskowanym wskazaniem jest, z uwagi na definicję złożonej nietolerancji białek pokarmowych (alergia wielopokarmowa), niewłaściwa, co szerzej argumentowano powyżej.

Co więcej, **przedłożone analizy stanowią jednoznacznie dokumentację z zakresu efektywności klinicznej i kosztowej w obrębie obu części wnioskowanego wskazania, tj. ciężkiej alergii na białka mleka krowiego i złożonej nietolerancji białek pokarmowych**, co wielokrotnie podkreślano w treści załączonego raportu HTA. Niewątpliwym potwierdzeniem powyższego jest **odsetek pacjentów zakwalifikowanych do głównego**

badania PRESTO [10, 11, 14], u których zdiagnozowano (w oparciu o wyniki testu skórniego SPT, ang. *skin prick test*) **jednoczesne uczulenie na wiele pokarmów**. Odsetek ten wynosił 66% (=112/169) dla całej populacji pacjentów włączonych do badania oraz 75% w grupie dzieci objętych postępowaniem dietetycznym opartym o Neocate Syneo. Również w przypadku dodatkowej próby **Burks 2015** [15], której wyniki poddano ocenie w ramach analizy klinicznej stanowiącej część niniejszego wniosku, **jednym z kryteriów włączenia pacjentów do badania była alergia wielopokarmowa (MFA)**.

Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie produktu Neocate Syneo obejmuje zatem pacjentów zarówno z ciężką alergią na białka mleka krowiego jak i tych, u których zdiagnozowano jednoczesne uczulenie na wiele pokarmów.

Podsumowując, w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne, wytyczne postępowania klinicznego, aktualną praktykę kliniczną (technologie najczęściej stosowane w warunkach polskich, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą interwencję) oraz listę preparatów objętych obecnie refundacją ze środków publicznych i stosowanych w analizowanym wskazaniu, **za adekwatny komparator dla preparatu Neocate Syneo (AAF z synbiotykiem) uznano dietę eliminacyjną mlekozastępczą dla niemowląt i dzieci z zastosowaniem mieszanek aminokwasowych (AAF) bez synbiotyku**. Natomiast **dostępne dowody naukowe, o wynikach których oparto przedłożone analizy, obejmują obie składowe populacje wnioskowanej tj. ciężką alergię na białka mleka krowiego oraz złożoną nietolerancję białek pokarmowych**.

W związku z przedstawionymi powyżej argumentami wskazującymi na poprawny wybór komparatora, przedłożone we wniosku refundacyjnym analizy HTA spełniają następujące wymagania w ramach Rozporządzenia:

- § 4 ust. 1 pkt 3-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,
- § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,
- § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Ad. II.2

UWAGA AOTMiT:

II. W ramach analizy klinicznej (AKL):

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (**§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia**):

W przeglądzie systematycznym nie uwzględniono porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami opcjonalnymi, tj. z hydrolizatami białek mleka (patrz pkt 1).

ODPOWIEDŹ INAR:

Przeprowadzone w ramach analizy klinicznej **porównanie ocenianej interwencji (w postaci produktu Neocate Syneo) vs inna mieszanka elementarna bez synbiotyku**, poparte było, jak wykazano powyżej, argumentami jednoznacznie wskazującymi, iż **wyбір AAF jako komparatora jest właściwy** oraz stoi w zgodzie z zasadami obowiązującymi w ocenie technologii medycznych w warunkach polskich. **Brak zasadności przyjęcia hydrolizatów białek mleka jako adekwatnych komparatorów dla Neocate Syneo wynika przede wszystkim z zapisów ujętych w wytycznych klinicznych dotyczących postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci z omawianym typem alergii (w ciężkich postaciach alergii na białka mleka krowiego oraz w alergiach wielopokarmowych zaleca się podawanie mieszanek elementarnych) ale również ze wskazań refundacyjnych produktów z grupy eHF wspomnianych w cytowanym piśmie, jako nie w pełni zgodnych z populacją wnioskowaną.**

Ad. III.3a-c**UWAGA AOTMiT:**

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

3. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (**§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia**):

- a) brak uzasadnienia dla uwzględnienia w AE wyłącznie nieopublikowanych wyników badania PRESTO, przeprowadzonego w populacji pacjentów z IgE-zależną alergią na białka mleka krowiego, z pominięciem wyników włączonego do AKL badania ASSIGN, przeprowadzonego w populacji pacjentów z IgE-niezależną alergią na białka mleka krowiego;

ODPOWIEDŹ INAR (pkt 3a):

Z uwagi na fakt, iż w odniesieniu do badań włączonych do analizy klinicznej odnotowano wystąpienie heterogeniczności metodologicznej i klinicznej uniemożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego procesu agregacji statystycznej wyników tych badań [7], konieczne było dokonanie wyboru źródła danych klinicznych stanowiącego podstawę analizy ekonomicznej.

Uwzględnienie w przedłożonej analizie ekonomicznej [8] wyników badania PRESTO podyktowane było kilkoma przesłankami. Badanie PRESTO to randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem cechujące się bardzo wysoką wiarygodnością (wg. oceny przy pomocy narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration [7]). A zatem metodyka próby klinicznej PRESTO nie wzbudza wątpliwości. Ponadto, w porównaniu z pozostałymi badaniami włączonymi do analizy klinicznej [7], w badaniu PRESTO rozważane mieszanki aminokwasowe stosowane były przez największą liczbę pacjentów (80 pacjentów w ramieniu AAF + synbiotyki i 89 pacjentów w grupie AAF bez synbiotyku), co niewątpliwie wpływa na większą reprezentatywność tej próby. Należy także zwrócić uwagę, że spośród badań włączonych do przeglądu przeprowadzonego na potrzeby analizy klinicznej [7], badanie PRESTO stanowi próbę kliniczną o najdłuższym okresie stosowania porównywanych mieszanek elementarnych (12 miesięcy) i najdłuższym okresie obserwacji pacjentów (planowany okres obserwacji: 36 miesięcy, wyniki dostępne dla 6, 12 i 24 miesięcy (zależnie od punktu końcowego)). Z uwagi na fakt, iż czas stosowania mieszanek elementarnych w postępowaniu dietetycznym w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych uzależniony jest od wielu czynników (wiek chorego dziecka, czas postawienia diagnozy, postać kliniczna/lokalizacja narządowa, obecność anafilaksji czy enteropatii jelitowej, obecność chorób współistniejących [9]) i dobierany jest indywidualnie do potrzeb pacjentów uznano, że uwzględnienie wyników badania PRESTO, w którym porównywane mieszanki elementarne stosowano przez okres 12 miesięcy dobrze odzwierciedla zmienność tego parametru w rozważanej populacji pacjentów (zwykle wskazuje się, że okres stosowania AAF nie powinien być krótszy niż 9-12 miesięcy od momentu rozpoznania, u niemowląt co najmniej do ukończenia 1 r.ż., a w sytuacjach szczególnych (np. reakcja anafilaktyczna) 12-24 miesiące [9]). Na wybór badania PRESTO jako źródła danych klinicznych do analizy ekonomicznej wpłynął również fakt, iż do powyższej próby klinicznej włączono zarówno pacjentów dotkniętych ciężką alergią na białka mleka krowiego jak i pacjentów ze złożoną nietolerancją białek pokarmowych (66% pacjentów zgodnie z charakterystyką wyjściową) [7, 10, 14]. A zatem badanie PRESTO stanowi źródło dowodów klinicznych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa w całej wnioskowanej populacji pacjentów.

Należy nadmienić, iż w momencie przedłożenia raportu HTA dla produktu Neocate Syneo, wyniki badania PRESTO [redacted] dostępne były w domenie publicznej w postaci abstraktu konferencyjnego *Chatchatee 2019* [11], a także w ramach przeglądów systematycznych

Sorensen 2021 [12] i Keulers 2020 [13] włączonych do analizy klinicznej [7]. Aktualnie (tj. w momencie składania uzupełnień) wyniki badania PRESTO dostępne są w domenie publicznej również w artykule (wersja pre-proof) w czasopiśmie *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [14].

Wartym podkreślenia jest fakt, że wyniki badania PRESTO są spójne z wynikami przytoczonego przez AOTMiT badania ASSIGN (włączonego również do analizy klinicznej) m.in. w zakresie oceny składu mikroflory bakteryjnej jelit: po zastosowaniu mieszanki elementarnej wzbogaconej synbiotykiem w obydwu badaniach odnotowano wzrost zawartości *Bifidobacteria* przy równoczesnym obniżeniu zawartości *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides*, a uzyskane dla ww. punktów końcowych różnice między ocenianą interwencją (AAF z synbiotykiem) a komparatorem (AAF bez synbiotyku) były istotne statystycznie na korzyść mieszanki elementarnej z synbiotykiem [7]. Poprawa składu mikroflory bakteryjnej jelit wpływa bezpośrednio na działanie układu immunologicznego, co przejawia się m.in. zmniejszeniem częstości różnego rodzaju infekcji. Potwierdzają to wyniki zarówno badania PRESTO (znamiennie mniejsza częstość poważnych infekcji/infestacji prowadzących do hospitalizacji w ramieniu interwencji ocenianej w porównaniu z AAF bez synbiotyku) jak i badania ASSIGN (znamiennie mniejsza częstość infekcji ucha w ramieniu interwencji ocenianej w porównaniu z AAF bez synbiotyku) [7]. Podobne wnioski płyną też z badania *Burks 2015* [16] włączonego do przedłożonej analizy klinicznej [7]. A zatem należy się spodziewać, iż uwzględnienie w analizie ekonomicznej wyników badania ASSIGN bądź *Burks 2015* doprowadziłoby do wniosków zgodnych z wnioskami uzyskanymi w przedłożonej analizie ekonomicznej (tj. w oparciu o wyniki badania PRESTO). Mając jednak na uwadze przedstawione wyżej przesłanki, uwzględnienie w analizie ekonomicznej wyników badania PRESTO uznano za najbardziej uzasadnione.

Podsumowując zatem, należy podkreślić, iż **uwzględnienie wyników badania PRESTO w przedłożonej analizie ekonomicznej [8] jest w pełni uzasadnione wysoką wiarygodnością powyższej próby klinicznej, największą liczebnością włączonej do niej próby pacjentów (biorąc pod uwagę badania włączone do analizy klinicznej), najdłuższym (spośród badań włączonych do analizy klinicznej) okresem stosowania porównywanych mieszanek elementarnych, najdłuższym okresem obserwacji oraz przeprowadzoną w jego ramach oceną skuteczności i bezpieczeństwa stosowania porównywanych mieszanek elementarnych w populacji o charakterystyce spójnej z wnioskowanym wskazaniem (włączeni do badania PRESTO zarówno pacjenci z ciężką alergią na białka mleka krowiego jak i pacjenci ze złożoną nietolerancją białek pokarmowych).**

UWAGA AOTMiT:

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

3. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia):

- b) brak uzasadnienia dla odnoszenia otrzymanych w AE wyników także do populacji pacjentów ze złożoną nietolerancją białek pokarmowych – AKL nie zawiera dowodów naukowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Neocate Syneo w ww. populacji pacjentów;

ODPOWIEDŹ INAR (pkt 3b):

Jak już uprzednio wspomniano, w przedłożonej analizie klinicznej [7] zaprezentowano m.in. wyniki randomizowanego badania klinicznego PRESTO oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo rozważanej interwencji (tj. mieszanki elementarnej wzbogaconej synbiotykiem) w porównaniu ze skutecznością

i bezpieczeństwem mieszanki elementarnej bez synbiotyku. Powyższe badanie zostało również uwzględnione w przedłożonej analizie ekonomicznej [8].

Zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów włączonych do badania klinicznego PRESTO [7, 10, 14], u 66% pacjentów odnotowano alergię wielopokarmową (zwaną też złożoną nietolerancją białek pokarmowych). Obecność alergii wielopokarmowej w badaniu PRESTO stwierdzono na podstawie wyników skórniego testu punktowego SPT (ang. *skin prick test*) stanowiącego uznaną i stosowaną metodę diagnostyczną szczególnie przydatną u najmłodszych chorych z podejrzeniem alergii na białka pokarmowe.

A zatem zasadnym jest odnoszenie otrzymanych wyników przedłożonej analizy ekonomicznej [8] zarówno do populacji pacjentów z ciężką alergią na białka mleka krowiego jak i populacji pacjentów ze złożoną nietolerancją białek pokarmowych, gdyż analiza kliniczna zawiera dowody naukowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Neocate Syneo w ww. populacji pacjentów.

UWAGA AOTMiT:

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

3. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia):

- c) brak uzasadnienia dla przyjęcia różnego podejścia w szacowaniu kosztu dziennego terapii wnioskowanej (AE: na podstawie zużycia ml w badaniu PRESTO; BIA: na podstawie kaloryczności), przez co w AE i BIA wartość ww. kosztu jest różna.

ODPOWIEDŹ INAR (pkt 3c):

W ramach przedłożonej analizy ekonomicznej [8] uwzględniono efekt zdrowotny (częstość występowania poważnych infekcji/infestacji prowadzących do hospitalizacji oceniana po 12 miesiącach stosowania porównywanych mieszanek elementarnych) zaczerpnięty z badania PRESTO włączonego do analizy klinicznej [7]. Kierując się podstawową zasadą włączania danych do modelu farmakoekonomicznego dotyczącą wzajemnej zgodności jednostek pomiaru, przedziałów czasowych i charakterystyki populacji [17] zarówno horyzont analizy (roczny), wyjściowy stan pacjenta (ciężka alergja na białka mleka krowiego/złożona nietolerancja białek pokarmowych), brak śmiertelności, czas stosowania interwencji i komparatora (rok) a także średnie zużycie interwencji i komparatora (wyrażone w ml) przyjęto zgodnie z danymi z badania PRESTO. Średnie zużycie interwencji i komparatora należy tu traktować jako wypadkowe charakterystyki interwencji/komparatora (zużycie zgodne z predefiniowanym dawkowaniem porównywanych AAF) oraz charakterystyki populacji pacjentów w badaniu (dawkowanie zależne od wieku pacjentów a także ich stanu zdrowia oraz preferencji). Dzienny koszt mieszanki elementarnej wzbogaconej synbiotykiem (tj. interwencji) i dzienny koszt mieszanki elementarnej bez synbiotyku (tj. komparatora) w analizie ekonomicznej wyznaczono zatem w oparciu o ich średnie zużycie w badaniu PRESTO. Należy nadmienić, iż wpływ dziennego zużycia interwencji i komparatora na wyniki analizy ekonomicznej przetestowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przyjmując ich minimalne i maksymalne wartości uzyskane poprzez wykorzystanie odchylenia standardowego (SD) jako miary ich rozrzutu. Wnioski płynące z przyjęcia ww. scenariuszy były spójne z wnioskami uzyskanymi w analizie podstawowej (perspektywa NFZ/wspólna z uwzględnieniem RSS).

A zatem utrzymanie zgodności i spójności danych uwzględnionych w analizie ekonomicznej stanowi uzasadnienie dla przyjętego w niej szacowania dziennych kosztów interwencji i komparatora opierających się na wyrażonym w ml zużyciu porównywanych mieszanek elementarnych.

W ramach analizy wpływu na budżet nie uwzględniano efektu zdrowotnego z badania PRESTO (i związanych z nim kosztów), zatem w sytuacji braku definiowanej przez WHO dziennej dawki (DDD) mieszanek elementarnych, dzienne koszty AAF oparto na zużyciu wyznaczonym w oparciu o wytyczne norm dobowego zapotrzebowania kalorycznego dla określonego wieku i płci dziecka oraz rekomendowane spożycie mleka w zależności od wieku dziecka, co szczegółowo opisano w przedłożonej analizie wpływu na budżet [18].

UWAGA AOTMiT:

IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

4. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (**§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia**) oraz oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, których dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (**§ 6 ust. 3 Rozporządzenia**):

W BIA wnioskodawcy oszacowań dokonano na podstawie dostarczonej przez wnioskodawcę prognozowanej na pierwsze dwa lata refundacji wielkości sprzedaży produktu Neocate Syneo (BIA s. 41). Analiza nie zawiera opisu sposobu dokonania ww. prognozy, ani przyjętych w niej założeń. Na jej podstawie dokonano oszacowania wielkości populacji, w której oceniana technologia będzie stosowana po objęciu jej refundacją, a także wielkości udziałów w rynku zarówno produktu Neocate Syneo, jak i komparatorów.

ODPOWIEDŹ INAR (pkt 4):

[Redacted content]

UWAGA AOTMiT:

V. Wskazanie źródeł danych:

5. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (**§ 8 pkt 2 Rozporządzenia**):

Jak wskazano w pkt. 4, w BIA występują odwołania do źródeł, których nie można zidentyfikować oraz zweryfikować, tj. prognozy wielkości sprzedaży produktu Neocate Syneo w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją.

ODPOWIEDŹ INAR (pkt 5):

Prognozy wielkości sprzedaży produktu Neocate Syneo zostały dostarczone przez Wnioskodawcę podczas komunikacji z analitykami Instytutu Arcana, stąd w przedłożonym dokumencie BIA [18] nie stworzono odwołania do źródła (referencji) ograniczając się do informacji na temat dostarczenia prognoz przez Wnioskodawcę i zaprezentowania ww. prognoz w formie tabelarycznej.

PROŚBA AOTMiT:

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

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z § 2 Rozporządzenia informacje zawarte w analizach były aktualne na dzień złożenia wniosku. Dotyczy to również cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej (mieszanki elementarnej z synbiotykiem tj. produktu Neocate Syneo) i technologii opcjonalnych (tj. mieszanek elementarnych: Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO, Neocate Junior (o smaku neutralnym, truskawkowym i waniliowym) oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR).

Skłaniając się do prośby AOTMiT dokonano porównania uwzględnionych w przedłożonych analizach cen oraz poziomu i sposobu finansowania ww. produktów z cenami, poziomami i sposobem ich finansowania zawartymi w Obwieszczeniu MZ obowiązującym w momencie składania uzupełnień (tj. Obwieszczeniu z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.). Nie odnotowano żadnych zmian w tym zakresie. A zatem ewentualna aktualizacja analiz nie wpłynęłaby w żaden sposób na wyniki i wnioski z nich płynące.

Piśmiennictwo

1. Kaczmarski M, Lecznicze zastosowanie mieszanek mlekozastępczych w alergii na białka mleka krowiego oraz alergii wielopokarmowej w wieku rozwojowym, *Pediatrics Polska*, 2017, 92(5): 475-484.
 2. Błażowski Ł, Alergia na białka mleka krowiego - teoria i praktyka. Część II. Zasady leczenia dietetycznego – znaczenie mieszanek aminokwasowych, *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 2017, t.14: 704-712.
 3. <https://alergianamlekokrowie.pl/wszystko-o-alergii-pokarmowej/klasyfikacja-alergii-na-bialka-mleka-krowiego/>
 4. NICE CKS—cow's milk allergy in children, 2 April 2020, <https://www.guidelines.co.uk/paediatrics/nice-cks-cows-milk-allergy-in-children/455249.article>.
 5. The Milk Allergy in Primary Care (MAP) Guideline 2019, <https://gpifn.org.uk/imap/>] czy ESPGHAN (2012).
 6. Fox A, et al, An update to the Milk Allergy in Primary Care guideline, *Clinical Translation Allergy*, 2019, 9:40 (b).
- [REDACTED]
9. Cudowska B., Jak długo stosować preparaty aminokwasowe w diagnostyce i leczeniu dzieci z alergią na białka mleka krowiego? *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 2019, t.16: 237-244.
- [REDACTED]
11. Chatchatee P, Nowak-Węgrzyn A, Lange L, Benjaponpitak S, Chong KW, Sangsupawanich P, van Ampting M, Nijhuis MO, Harthoorn L, Langford J, Knol K, Knipping K, Garssen J, Trendelenburg V, Pesek R, Davis C, Muraro A, Erlewyn-Lajeunesse M, Fox AT, Michaelis LJ, Beyer K, Tolerance development in infants with IgE-mediated cow's milk allergy receiving amino acid-based formula including specific synbiotics: a multi-center randomized controlled clinical trial (PRESTO), abstract EAACI-PAAM 2019, <http://webcast.eaaci.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=79370&channel=8518>.
 12. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2021, 13, 935. <https://doi.org/10.3390/nu13030935>
 13. Keulers LSMM, Geerts AT, Swinkels SHN, Garssen J, Nowak-Węgrzyn AH, Synbiotic-containing Amino-acid-based Formula and Ear Infection Outcomes: Explorative Systematic Review, FAAM – EUROBAT 2020 Digital 2020, Poster/abstract session 5.
 14. Chatchatee P, Nowak-Węgrzyn A, Lange L, Benjaponpitak S, Chong KW, Sangsupawanich P, van Ampting M, Nijhuis MO, Harthoorn L, Langford J, Knol J, Knipping K, Garssen J, Trendelenburg V, Pesek R, Davis CM, Muraro A, Erlewyn-Lajeunesse M, Fox AT, Michaelis LJ, Beyer K, On behalf of the PRESTO study team, Tolerance development in cow's-milk-allergic infants receiving amino-acid-based formula- a randomized controlled trial, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.025>.
 15. Burks 2015, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00664768>
 16. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, Goldberg SB, Ong PY, Essink BJ, Scott RB, Harvey BM Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 2015 Jun;26(4): 316 – 322.
 17. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
 18. [REDACTED]