



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
środka spożywczego specjalnego
przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo**

we wskazaniu:

postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci
w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego
oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.12.2021

Data ukończenia: 19.08.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Nutricia Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Nutricia Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Nutricia Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AAF	Preparat aminokwasowy, mieszanka elementarna (amino acid formula)
AAP	American Academy of Pediatrics
ABMK	Alergia na białka mleka krowiego
ADRs	Działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	Analiza ekonomiczna
AEPAP	Spanish Association of Paediatric Primary Care
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
ASCIA	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy
ASR	All-subjects randomized
AST	All-subjects treated
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AZS	Atopowe zapalenie skóry
BMK	Białka mleka krowiego
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	Cena detaliczna
CEA	Analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CMA	Cow's milk allergy
CMPA	Cow's milk protein allergy
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DBPCFC	Doustna próba prowokacji metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo (double-blind placebo controlled food challenge)
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DRACMA	Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
eHF	Hydrolizaty białek mleka krowiego o wysokim stopniu hydrolizy (extensively hydrolysed formula)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EoE	Eosinophilic oesophagitis
ESPGHAN	European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FPE	Food Protein Enteropathy

FPIAP	Food Protein Induced Allergic Proctocolitis
FPIES	Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome
GORD	Gastro-oesophageal reflux disease
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ITT	Intention to treat
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	Różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	Iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	Korzyść względna (relative benefit)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	Ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	Odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	Błąd standardowy (standard error)
SEGHNP	Spanish Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
SEICAP	Spanish Society of Paediatric Clinical Immunology, Allergy, and Asthma

SEPEAP	Spanish Society of Extra-hospital Paediatrics and Primary Health Care
SF	Preparaty sojowe (soy formula)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UK PCPG	United Kingdom Primary Care Practical Guide
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.)
WAO	World Allergy Organization
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	47

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47
4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	57
5.4.	Komentarz Agencji	60
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	62
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	71
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	73
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	74
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	82
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	84
14.	Źródła.....	85
15.	Załączniki.....	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.06.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1034.2021.2.JKR

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego
-

Wnioskowana technologia:

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego:
 - Neocate Syneo, proszek, [REDACTED]
 - Wnioskowane wskazanie:
Postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

[REDACTED]

Proponowana cena zbytu netto:

[REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

SHS International Ltd.

100 Wavertree Boulevard

Liverpool L7 9PT Wielka Brytania

Wnioskodawca

Nutricia Polska Sp. z o.o.

ul. Bobrowiecka, 8

00-728 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.06.2021 r., znak PLR.4500.1034.2021.2.JKR (data wpływu do AOTMiT 17.06.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Neocate Syneo, proszek, [REDACTED]

we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7.07.2021 r., znak OT.4230.12.2021.BK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.07.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Neocate Syneo, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2021 r.
- Analiza efektywności klinicznej. Neocate Syneo, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2021 r.
- Analiza ekonomiczna. Neocate Syneo, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2021 r.
- Analiza wpływu budżet. Neocate Syneo, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna. Neocate Syneo, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2021 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Neocate Syneo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4230.12.2021.BK.2.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Neocate Syneo, proszek, [REDACTED]
Kod ATC	Nie dotyczy
Skład	[REDACTED]
Wartość odżywcza	Patrz tabela 2
Wnioskowane wskazanie	Postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych
Dawkowanie	[REDACTED]
Droga podania	[REDACTED]
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nie dotyczy

Tabela 2. Wartość odżywcza środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo

[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]

Tabela 3. Dawkowanie śsspż Neocate Syneo*

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu*	12.02.2021 r., Główny Inspektorat Sanitarny
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Do postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci w alergii na białka mleka krowiego, złożonej nietolerancji białek pokarmowych i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

* Powiadomienie Głównego Inspektoratu Sanitarnego o wprowadzeniu po raz pierwszy do obrotu na terytorium RP śsspż Neocate Syneo z dnia 12.02.2021 r.

Źródło: Etykieta produktu Neocate Syneo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Oceniano inne produkty z serii Neocate, tj. Neocate Advance i Neocate LCP, które różnią się składem od produktu Neocate Syneo, aczkolwiek należą one do grupy mieszanek elementarnych zawierających

aminokwasy (AAF) (tak jak wnioskowany produkt) oraz finansowane są ze środków publicznych w zbliżonym wskazaniu.

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego z serii Neocate

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Neocate LCP	
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2012 z dnia 8.10.2012 r.</p>	<p>Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate LCP (preparat złożony) we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Sugerujemy włączenie do istniejącej grupy limitowej (217.7 Diety eliminacyjne mlekozastępcze – mieszanki elementarne), w której znajduje się preparat Nutramigen AA.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Neocate LCP jest dietetycznym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia, złożonym z mieszaniny wolnych aminokwasów z dodatkiem długołańcuchowych wielonasyconych kwasów tłuszczowych, kwasu dokozaheksaenowego i kwasu arachidonowego. Znajduje zastosowanie u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Preparat posiada porównywalne właściwości hipoalergiczne jak Nutramigen AA i jest dobrze tolerowany.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 78/2012 z dnia 8.10.2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate LCP, preparat złożony, proszek 400 g puszka we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Neocate LCP jest dietetycznym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia, złożonym z mieszaniny wolnych aminokwasów z dodatkiem długołańcuchowych wielonasyconych kwasów tłuszczowych, kwasu dokozaheksaenowego i kwasu arachidonowego. Znajduje zastosowanie u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Preparat posiada porównywalne właściwości hipoalergiczne do Nutramigenu AA i jest dobrze tolerowany.</p> <p>Rada Przejrzystości zaproponowała umieszczenie preparatu Neocate LCP w grupie limitowej 217.7 Diety eliminacyjne mlekozastępcze – mieszanki elementarne, w której znajduje się preparat Nutramigen AA, natomiast biorąc pod uwagę zdanie odrębne zgłoszone przez członków Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne umieszczenie preparatu Neocate LCP w odrębnej grupie limitowej stojąc na stanowisku, że umieszczenie ww. preparatów we wspólnej grupie limitowej mogłoby spowodować znaczące różnice w wysokości dopłaty do poszczególnych preparatów.</p>
Neocate Advance	
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2012 z dnia 8.10.2012 r.</p>	<p>Rada uważa za zasadne finansowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Advance (preparat złożony) we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Sugerujemy włączenie do istniejącej grupy limitowej (217.7 Diety eliminacyjne mlekozastępcze – mieszanki elementarne), w której znajduje się preparat Nutramigen AA oraz proponujemy [redacted].</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Neocate Advance (400 g) jest dietetycznym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia, złożonym z mieszaniny wolnych aminokwasów, znajdującym zastosowanie u dzieci po 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Preparat posiada porównywalne właściwości hipoalergiczne jak Nutramigen AA i jest dobrze tolerowany.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2012 z dnia 8.10.2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Advance, preparat złożony, proszek 400 g puszka we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Neocate Advance (400 g) jest dietetycznym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, złożonym z mieszaniny wolnych aminokwasów, znajdującym zastosowanie u dzieci po 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Preparat posiada właściwości hipoalergiczne porównywalne do Nutramigenu AA i jest dobrze tolerowany.</p> <p>Rada Przejrzystości proponuje umieszczenie preparatu Neocate Advance w grupie limitowej 217.7 Diety eliminacyjne mlekozastępcze – mieszanki elementarne, w której znajduje się preparat Nutramigen AA. Natomiast biorąc pod uwagę zdania odrębne zgłoszone przez członków Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne umieszczenie preparatu Neocate Advance w odrębnej grupie limitowej stojąc na stanowisku, że umieszczenie ww. preparatów we wspólnej grupie limitowej mogłoby spowodować znaczące różnice w wysokości dopłaty do poszczególnych preparatów.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 6. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 7. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne śsspż Neocate Syneo jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, natomiast zgodnie z dokumentami przekazanymi przez wnioskodawcę może być zastosowany w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w alergii na białka mleka krowiego, złożonej nietolerancji białek pokarmowych i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna.

Grupa limitowa

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy ze względu na odmienny skład i działanie terapeutyczne (tj. dodatkowy efekt zdrowotny), utworzenie nowej grupy limitowej zgodne jest z art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy o refundacji.

Należy przy tym wskazać, że wnioskodawca wskazuje, iż dodatkowy efekt zdrowotny płynący ze stosowania mieszanki elementarnej (AAF) z synbiotykiem (produkt Neocate Syneo), zamiast AAF bez synbiotyku, to niższe ryzyko hospitalizacji z powodu infekcji i infestacji dzięki zmianom w mikrobiocie jelitowej – podobne wnioski przedstawiono w przeglądzie systematycznym Sorensen 2021, włączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy, przy czym jego autorzy wskazują, że podejrzewa się iż ww. zmiany wynikają ze zmian w mikrobiocie jelitowej pomimo trudności w przypisaniu tych efektów bezpośrednio stosowaniu AAF+synbiotyku (patrz: rozdz. 4).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, w przypadku wydania pozytywnej decyzji, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo ma być dostępny dla pacjentów [redacted]. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 2 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Nadwrażliwość pokarmowa definiowana jest przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej jako nieprawidłowa, opaczna, powtarzająca się reakcja na spożyty lub spożywany pokarm, który jest dobrze tolerowany przez osoby zdrowe.

Etiologia i patogenez

Mechanizm nadwrażliwości pokarmowej może mieć charakter immunologiczny (alergia pokarmowa) lub nieimmunologiczny (nietolerancja pokarmowa).

Zaburzenia immunologiczne w przebiegu alergii pokarmowej mogą mieć charakter IgE-zależny, IgE-niezależny oraz mieszany; możliwe są również reakcje krzyżowe. Rozwój alergicznej nadwrażliwości pokarmowej (alergii pokarmowej), podobnie jak innych chorób alergicznych, jest uwarunkowany współdziałaniem czynników genetycznych, środowiskowej ekspozycji na alergeny oraz niespecyficznych czynników, jak na przykład narażenie na dym tytoniowy, zanieczyszczenie powietrza czy infekcje.

Reakcje nadwrażliwości bez związku z mechanizmami immunologicznymi określa się jako niealergiczną nadwrażliwość pokarmową. Objawy kliniczne powstają w organizmie człowieka na drodze następujących patomechanizmów nieimmunologicznych: defekty metaboliczne, reakcja pseudoalergiczna, farmakologiczna, toksyczna czy czynniki mikrobiologiczne.

Rozpoznanie choroby

Pierwszym etapem rozpoznania jest ocena charakteru objawów oraz identyfikacja pokarmu odpowiedzialnego za ich wystąpienie. Ważną rolę na tym etapie odgrywa wywiad oraz obserwacja kliniczna łącząca się z prowadzeniem dzienniczka dietetycznego. Uzupełnieniem wstępnej diagnostyki w kierunku nadwrażliwości alergicznej, zwłaszcza u dzieci starszych, jest też badanie przedmiotowe (np. ziemiste zabarwienie twarzy, podkrążone oczy, obrzęki okolicy oczodołów, salut alergiczny, długie rzęsy, język geograficzny, cechy nadpobudliwości, tiki, ruchy mimowolne). W kolejnym etapie należy rozpocząć krótkotrwałą eliminację z diety tego pokarmu, który jest podejrzany o wywoływanie objawów klinicznych. Czas eliminacji powinien wynosić 7-14 dni, maksymalnie 4 tygodnie, a po tym okresie należy powrócić do spożywania wykluczonego pokarmu. Ustąpienie objawów klinicznych lub ich złagodzenie w okresie eliminacji oraz nawrót identycznych lub podobnych dolegliwości stanowią podstawę rozpoznania wstępnego alergii pokarmowej i podjęcia dalszej diagnostyki. Inne metody diagnostyczne, to otwarta próba prowokacji, pojedynczo ślepa próba prowokacji oraz podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo.

W celu ustalenia mechanizmu immunologicznego leżącego u podłoża obserwowanych objawów należy wykonać punktowe lub płatkowe testy skórne z alergenami pokarmowymi i oznaczyć w surowicy chorego całkowite stężenie przeciwciał klasy E i/lub wykazać obecność w surowicy antygenowo swoistych przeciwciał (sIgE).

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Obraz kliniczny reakcji IgE-zależnych obejmuje objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: wymioty, bóle brzucha, biegunka, świąd jamy ustnej i gardła, reakcje skórne w postaci pokrzywki czy obrzęku naczynioruchowego, objawy z dróg oddechowych, wśród których najczęstsze są objawy alergicznego nieżyty nosa i obturacja drzewa oskrzelowego. Mogą również występować zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego do wstrząsu anafilaktycznego włącznie. W przypadkach, w których objawy alergii nie są zależne od przeciwciał IgE obraz kliniczny jest mniej burzliwy. Objawy mają zwykle charakter podostry lub przewlekły, a ich występowanie jest prawdopodobnie związane z wydzielaniem cytokin zapalnych przez limfocyty T oraz komórki prezentujące antygeny.

Objawy z przewodu pokarmowego alergii pokarmowej poprzedzają często wystąpienie skórnych wyprysku atopowego, a następnie chorób alergicznych układu oddechowego (astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa). W większości przypadków objawy ustępują wraz z wiekiem, co wynika z rozwoju tolerancji immunologicznej. Ryzyko utrzymania alergii oraz ryzyko rozwoju uczulenia na kolejne alergeny jest wyższe w grupie dzieci, u których w okresie niemowlęcym rozpoznano IgE-zależną alergię na białka mleka krowiego.

Większość dzieci z nadwrażliwością pokarmową rozpoznaną i lezoną w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym „wyrasta” z tej choroby (ok. 80% do 4.–5. roku życia). Nabywanie tolerancji pierwotnie szkodliwego pokarmu następuje szybciej i u większego odsetka chorych z nadwrażliwością pokarmową IgE-niezależną niż u chorych, u których objawy chorobowe są wyzwalane z udziałem mechanizmu patogenetycznego IgE-zależnego (atopowego).

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Szacuje się, że odsetek niemowląt i dzieci z objawami alergii pokarmowej wynosi 6-8%, natomiast częstość alergii na białka mleka krowiego, potwierdzonych oceną immunologiczną i próbami eliminacyjnymi, wynosi 2-3%.

Aktualne postępowanie medyczne

Podstawą leczenia alergii na białka pokarmowe, w tym białko mleka krowiego u niemowląt i dzieci jest zastosowanie diety eliminacyjnej. Polega ona na czasowym lub stałym usunięciu z żywienia chorego dziecka szkodliwego lub źle tolerowanego składnika pokarmowego z jednoczesnym wprowadzeniem w jego miejsce składników zastępczych, o równoważnych wartościach odżywczych. W diecie eliminacyjnej najczęściej stosuje się hydrolizaty białkowe – preparaty, w których białka zostały poddane hydrolizie w celu obniżenia ich właściwości antygenowych. Wyróżnia się 3 rodzaje preparatów, w zależności od stopnia hydrolizy białka oraz zawartości wolnych aminokwasów:

- hydrolizaty o nieznacznym stopniu hydrolizy białka (mieszanki hypoantygenowe),
- hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy białka (kazeinowe lub serwatkowe),
- mieszanki elementarne (frakcja białkowa zastąpiona przez izolowane aminokwasy).

Wyróżnia się trzy rodzaje diet eliminacyjnych. Pierwszy rodzaj eliminacji polega na usunięciu z diety jednego lub kilku szkodliwych pokarmów, które są odpowiedzialne za wystąpienie objawów klinicznych, a w surowicy chorego stwierdza się obecność antygenowo swoistych IgE. W praktyce ten typ eliminacji stosuje się najczęściej w przypadku alergii na białka mleka krowiego u niemowląt. Zaleca się zastosowanie wówczas hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy białka (kazeiny lub białek serwatkowych). Wybór preparatu zależy od indywidualnej tolerancji chorego. W przypadku braku zadowalającego efektu klinicznego należy zastosować dietę elementarną. Jest to drugi typ diety eliminacyjnej, w której źródłem energii są pojedyncze aminokwasy. Trzeci rodzaj diety eliminacyjnej to dieta oligoantygenowa zawierająca jagnięcinę, ryż, kukurydzę, gotowane jabłka, brokuły, szparagi, szpinak, sałatę, słodkie ziemniaki, sól, cukier, ocet winny oraz oliwę z oliwek. Dietę taką stosuje się we wstępnej diagnostyce nadwrażliwości alergicznej u chorych spożywających wiele pokarmów potencjalnie mogących prowokować wystąpienie objawów.

Źródło: AWA Nutramigen LGG Complete (OT.4330.4.2020, OT.4330.5.2020, OT.4330.6.2020)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów poniżej 18 r.ż. (unikalne numery PESEL), u których zrefundowano środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego z grup limitowych:

- 217.6 (Dieta eliminacyjna mlekozastępcza – mieszanka elementarna dla niemowląt i dzieci),
- 217.7 (Dieta eliminacyjna mlekozastępcza – mieszanka elementarna dla niemowląt),
- 217.9 (Dieta eliminacyjna mlekozastępcza – mieszanka elementarna dla dzieci > 1 r.ż.),

wynosiła: 11 120 osób w 2017 r., 13 815 osób w 2018 r., 15 126 osób w 2019 r. oraz 13 537 osób w 2020 r.

Największą grupą w populacji stosującej mlekozastępcze śsspż z grup 217.6, 217.7 i 217.9 są dzieci poniżej 1 r.ż. stanowiące powyżej 68% ogółu pacjentów. Dzieci do 5. roku życia stanowią powyżej 97,5% ogółu pacjentów.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci w grupie wiekowej	Liczba pacjentów			
	2017	2018	2019	2020
od 0 do 1 r.ż	8 320	9 956	10 363	9 247
od 1 do 2 r.ż	1 646	2 342	2 775	2 456
od 2 do 3 r.ż	633	775	1 064	997
od 3 do 4 r.ż	242	332	379	356

Pacjenci w grupie wiekowej	Liczba pacjentów			
	2017	2018	2019	2020
od 4 do 5 r.ż	115	154	183	162
od 5 do 6 r.ż	61	101	119	81
od 6 do 7 r.ż	23	58	88	66
od 7 do 8 r.ż	25	23	35	52
od 8 do 9 r.ż	12	22	24	32
od 9 do 10 r.ż	5	12	33	18
od 10 do 11 r.ż	9	4	17	21
od 11 do 12 r.ż	5	11	6	12
od 12 do 13 r.ż	9	9	13	5
od 13 do 14 r.ż	4	5	6	11
od 14 do 15 r.ż	5	5	9	6
od 15 do 16 r.ż	3	5	5	11
od 16 do 17 r.ż	3	1	7	4
ogółem	11 120	13 815	15 126	13 537

W toku postępowania wystąpiono również o dane dotyczące pięciu najczęściej występujących rozpoznań głównych i współistniejących wg kodów ICD-10 u pacjentów, u których zrefundowano co najmniej jeden śsspz z grup 217.6, 217.7 i 217.9.

Tabela 9. Najczęściej występujące kody ICD-10 rozpoznań głównych wśród pacjentów, u których zrefundowano co najmniej jeden śsspz

Lp.	2017		2018		2019		2020	
	kod ICD-10	liczba pacjentów	kod ICD-10	liczba pacjentów	kod ICD-10	liczba pacjentów	kod ICD-10	liczba pacjentów
1	J00	6 502	J00	7874	J00	8528	Z27	7206
2	Z27	5 787	Z27	7343	Z27	8107	Z76.0	6798
3	Z76.0	4 012	Z76.0	5560	Z76.0	6803	J00	5296
4	Z00	3 788	Z03	4519	J06	5115	K52.2	5278
5	L20	3 736	J06	4517	K52.2	4993	Z03	4106

W latach 2017-2019 trzy najczęściej występujące rozpoznania główne wg kodów ICD-10 to J00 (ostre zapalenie nosogardzieli), Z27 (konieczność szczepień przeciwko skojarzeniom chorób zakaźnych) i Z76.0 (ponowne wystawienie recepty). W roku 2020 również te trzy kody były najczęstsze, jednak kod ICD-10 J00 znalazł się na trzecim miejscu. Występujące na kolejnych miejscach kody różnią się w kolejnych latach:

- w roku 2017: Z00 (ogólne badanie i badanie mimo braku dolegliwości i ustalonej diagnozy) i L20 (atopowe zapalenie skóry);
- w roku 2018: Z03 (obserwacja medyczna i ocena pod kątem podejrzenia chorób i zaburzeń) i J06 (ostre infekcje górnych dróg oddechowych w wielu i nieokreślonych miejscach);
- w roku 2019: J06 (ostre infekcje górnych dróg oddechowych w wielu i nieokreślonych miejscach) i K52.2 (alergiczne i dietetyczne zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie jelita grubego);
- w roku 2020: K52.2 (alergiczne i dietetyczne zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie jelita grubego) i Z03 (obserwacja medyczna i ocena pod kątem podejrzenia chorób i zaburzeń).

Tabela 10. Najczęściej występujące kody ICD-10 rozpoznań współistniejących wśród pacjentów, u których zrefundowano co najmniej jeden śsspz

Lp.	2017		2018		2019		2020	
	kod ICD-10	liczba pacjentów	kod ICD-10	liczba pacjentów	kod ICD-10	liczba pacjentów	kod ICD-10	liczba pacjentów
1	K52.2	1928	K52.2	2584	K52.2	3364	K52.2	3623
2	L20	1891	L20	2218	L20	2440	Z76.0	2246

Lp.	2017		2018		2019		2020	
	kod ICD-10	liczba pacjentów	kod ICD-10	liczba pacjentów	kod ICD-10	liczba pacjentów	kod ICD-10	liczba pacjentów
3	Z76.0	880	Z76.0	1250	Z76.0	1615	L20	2208
4	K52	786	K52	922	J00	1119	L27.2	1150
5	J00	743	J00	845	L27.2	1102	K52	978

W latach 2017-2020 najczęściej występujące rozpoznanie współistniejące wg kodów ICD-10 to K52.2 (alergiczne i dietetyczne zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie jelita grubego). Na drugim i trzecim miejscu występowały kody L20 (atopowe zapalenie skóry) i Z76.0 (ponowne wystawienie recepty). Ponadto na miejscach 4. i 5. występowały kody: K52 (inne nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie okrężnicy), J00 (ostre zapalenie nosogardzieli) i L27.2 (zapalenie skóry spowodowane spożytym pokarmem).

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów z prośbą o przedstawienie własnych oszacowań w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 11. Liczebność populacji wnioskowanej wg eksperta klinicznego

Parametr	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej		
	alergia na białka mleka krowiego u niemowląt i dzieci	ciężka alergia na białka mleka krowiego u niemowląt i dzieci	złożona nietolerancja białek pokarmowych u niemowląt i dzieci
Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 30 000 W Polsce rodzi się około 400 000 dzieci z czego 0,5% – 1,0% ma alergię na białka mleka krowiego.	ok. 8 000	ok. 5 000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 10 000	ok. 1 000	ok. 500
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok. 3 500	ok. 3 000	ok. 500

Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej – prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska wskazuje, że w Polsce rodzi się ok. 400 tys. dzieci rocznie, z czego 0,5-1% ma alergię na białko mleka krowiego, natomiast oceniana technologia byłaby zastosowana po objęciu jej refundacją u ok. 3 tys. pacjentów z ciężką alergią na białka mleka krowiego oraz u ok. 500 pacjentów ze złożoną nietolerancją białek pokarmowych.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci (PTŻKD): <http://www.ptzkd.org/new/standardy-i-zalecenia/>
- Polskie Towarzystwo Dietetyki (PTD): <https://ptd.org.pl/>
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN): <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN): <https://www.espghan.org/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>
- Turning Research Into Practice (TRIP): <https://www.tripdatabase.com/>

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.08.2021 r. wykorzystując słowa kluczowe *cow's milk allergy, multiple food allergy, management/ guidelines/ recommendation*. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej.

Odnalezione wytyczne zarówno polskie, jak i zagraniczne lub międzynarodowe wskazują, że w przypadku występowania objawów alergii na pokarm (najczęściej mleko krowie), należy zacząć podawać preparaty mlekozastępcze. W pierwszej linii zalecane są mieszanki zawierające hydrolizaty białek mleka (eHF), które w większości przypadków alergii na mleko są akceptowane przez pacjentów. Szacuje się, że u około 10% chorych występuje ciężka postać alergii. W takich przypadkach należy podawać mieszanki elementarne – zawierające mieszankę aminokwasów (AAF), jako drugą linię leczenia.

Mieszanki elementarne (AAF) są wskazane w pierwszej linii w przypadku bardzo ciężkich przypadków reakcji alergicznych (reakcje anafilaktyczne), eozynofilowego zapalenia przełyku, enteropatii, zespołu Heinera oraz zaburzeń wzrastania.

Nie odnaleziono odrębnych zaleceń dla alergii wielopokarmowej (ang. *multiple food allergy*, MFA), jednak jest ona zaliczana do wskazań, w których należy stosować mieszanki elementarne już w pierwszej linii leczenia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
<p>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><i>Mieszanki elementarne, preparaty aminokwasowe (AAF, amino-acid–based formula lub elemental formula) to preparaty mlekozastępcze, w których źródłem azotu są izolowane, wolne aminokwasy syntetyczne. Niekiedy również obserwuje się nietolerancję AAF, jednak zdecydowanie rzadziej niż eHF.</i></p> <p><i>Zgodnie z zaleceniami polskiej grupy ekspertów, podstawowym wskazaniem do stosowania mieszanek elementarnych jest nadwrażliwość na hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy i brak poprawy klinicznej na eHF lub objawy niedożywienia u dziecka.</i></p> <p><i>Najczęściej obserwuje się brak tolerancji na eHF u dzieci z:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – ciężkim atopowym zapaleniem skóry, – chorobą refluksową przełyku oporną na leczenie zachowawcze, – brakiem lub słabymi przyrostami masy ciała (i wzrostu), – alergią wielopokarmową. <p>AAF wskazane do stosowania w ciężkiej postaci alergii na BMK dostępne w Polsce: Neocate LCP (<12 m.ż.), Neocate Advance (>12 m.ż.), Nutramigen Puramino.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Małaczyńska 2015 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><i>Postępowanie dietetyczne w ABMK:</i></p> <p>Mieszanki elementarne (AAF) zawierające aminokwasy syntetyczne, bez peptydów, nie pochodzące z syntezy białek mleka krowiego. Ze względu na bardzo wysoki koszt, są one przeznaczone do leczenia niemowląt i dzieci w następujących sytuacjach:</p> <ol style="list-style-type: none"> ciężka postać kliniczna alergii na mleko, alergia na wiele pokarmów, eozynofilowe zapalenie przelyku, enteropatia i FPIES, zaburzenia wzrastania, reakcja na eHF, odmowa przyjmowania eHF, ze względu na walory smakowe, objawy nadwrażliwości alergicznej u niemowląt karmionych piersią, pomimo restrykcyjnej diety bezmlecznej u matki. <p>Dostępne w Polsce: Neocate LCP, Neocate Advance, Nutramigen Puramino (dawniej Nutramigen AA). Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>
<p>Stanowisko w sprawie alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży 2012 (Polska) Konflikt interesów: publikacja objęta grantem naukowym firmy Mead Johnson & Company</p>	<p>(...) Mleko i jego przetwory, białka jaja kurzego, mięsa i białka roślinne należą do podstawowych produktów odżywczych zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Jeśli z diety małego dziecka eliminuje się tego typu produkty (najczęściej mleko krowie i jego przetwory), to substytutem eliminowanego białka powinny być preparaty mlekozastępcze zawierające znacząco zhydrolizowaną frakcję kazeiny lub białek serwatkowych mleka krowiego (extensively hydrolyzed formula, eHF). W przypadku braku akceptacji smaku mieszanki mlekozastępczej, braku poprawy klinicznej (co wskazuje na możliwość uczulenia na stosowany preparat leczniczo-odżywczy) lub objawów niedożywienia dziecka Vandenplas zaleca rozważenie wprowadzenia mieszanki elementarnej (amino acid formula, AAF), a inni mieszanki sojowej (soy formula, SF). (...)</p> <p>(...) Od ok. 20 lat zwiększa się liczba obserwacji klinicznych, również w Polsce, dotyczących możliwości uczulenia na hydrolizaty kazeiny lub białek serwatkowych mleka krowiego, uzyskane metodą ekstensywnej hydrolizy i stosowane w mieszankach mlekozastępczych (mieszanki eHF). Uczulenie na hydrolizaty jest niekiedy przyczyną braku poprawy klinicznej u leczonych tymi mieszankami osób z AZS, opornym na leczenie refluksom żołądkowo-przelykowym, brakiem przyrostu masy ciała czy nadwrażliwością wielopokarmową (multiple food allergy). Chorym takim należy wprowadzić do leczenia mieszankę elementarną (AAF), w której frakcję białkową zastąpiono zestawem syntetycznych aminokwasów. (...)</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano. Opracowane na podstawie zaleceń ESPACI/ESPGHAN 1999, AAP 2000, Vandenplas 2007, Australian Consensus Panel 2008, WAO 2010.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne zagraniczne	
<p>ASCIA 2020 (Australazja) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Jeśli karmienie piersią nie jest możliwe, należy wprowadzić alternatywne formuły:</p> <ul style="list-style-type: none"> eHF, AAF (<12 m.ż.: Neocate Gold, Neocate LCP, Neocate Syneo, Elecare, Elecare LCP, Alfamino; >12 m.ż.: Neocate Junior, Neocate Junior Vanilla, Elecare Vanilla, Alfamino Junior) oparte na ryżu lub soi. <p>Stosowanie AAF jest zalecane w:</p> <p>I linii: anafilaksja, EoE</p> <p>II linii: IgE-zależne CMA, FPIES, IgE-niezależne CMA</p> <p>III linii: IgE-zależne CMA (bez anafilaksji), FPIES, IgE-niezależne CMA (FPE, FPIAP)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p>NHS SE London 2019 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Mieszanki AAF powinny być stosowane jedynie w przypadkach ciężkiej alergii IgE-zależnej, zapalenia jelit, spowolnionego wzrostu, alergii wielopokarmowej, GORD, ciężkiego wyprysku o wczesnym początku podczas karmienia piersią, u niemowląt karmionych piersią wykazujących objawy mimo zastosowania diety eliminacyjnej u matki lub w przypadku braku poprawy po 4 tyg. stosowania mieszanek eHF. Szacuje się, że ok. 10% niemowląt z CMPA wymaga stosowania mieszanek AAF.</p> <p>Dostępne mieszanki AAF: SMA Alfamino (0-3 r.ż.), Neocate LCP (0-12 mies.), Nutramigen Puramino (0-2 r.ż.), Neocate Syneo (od urodzenia; nieodpowiednie dla wcześniaków i niemowląt z niedoborem odporności), Neocate Junior (1-10 r.ż.).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p>iMAP 2019 (aktualizacja) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p>W przypadku dzieci karmionych gotowymi mieszankami opartymi na mleku krowim lub mieszankami i piersią, które prezentują objawy alergii na mleko krowie, należy zastąpić mieszanki zawierające mleko krowie mieszankami eHF i wprowadzić dietę eliminacyjną u matki. Jeśli to nie przynosi rezultatu należy wprowadzić mieszanki AAF.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p>SEGHP/ AEPAP/ SEPEAP/ SEICAP 2019 (Hiszpania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>IgE-niezależne CMA</p> <ul style="list-style-type: none"> Mieszanki AAF (elementarne) są wskazane w pierwszej linii leczenia w ciężkich przypadkach enteropatii lub FPIES. Mogą być również stosowane u pacjentów, u których nie wystąpiła poprawa po zastosowaniu mieszanek eHF. (100% konsensus) Nie ma wystarczających dowodów dla zalecenia stosowania rutynowo mieszanek wzbogaconych o prebiotyki i/lub probiotyki w leczeniu dzieci z CMPA. (100% konsensus) <p><i>Poziom dowodów naukowych – nie podano.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: w oparciu o konsensus w grupie 11 ekspertów.</i></p>
<p>NHS Nottinghamshire 2018 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>W przypadku ciężkiej CMA, z objawami takimi jak: zahamowanie wzrostu, alergii wielopokarmowa, alergii wieloukładowa (objawiająca się w wielu układach: oddechowym, pokarmowym, na skórze), anafilaksja, eozynofilowe zapalenie przełyku, brak ustąpienia objawów po 4 tyg. stosowania eHF, wskazane jest podawanie mieszanek AAF:</p> <ul style="list-style-type: none"> w I linii – niższy koszt, najtańsza skuteczna opcja: SMA Alfamino, Neocate Junior (smak neutralny, waniliowy), w II linii – po rekomendacji specjalisty: Neocate Syneo, Neocate LCP, Nutramigen Puramino. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p>Konsensus w sprawie CMPA u niemowląt i dzieci 2016 (Turcja) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>U dzieci karmionych piersią należy unikać stosowania mieszanek zawierających białka mleka krowiego. Jeśli objawy alergii pojawiają się u dzieci karmionych mieszankami wyłącznie lub dodatkowo do karmienia piersią, należy zastosować specjalne mieszanki o ograniczonej alergenicności i wysokim stopniu tolerancji (eHF lub AAF).</p> <p>Mieszanki eHF są najczęściej stosowane w CMPA i zwykle dobrze tolerowane. Mieszanki AAF są zalecane w przypadku nadwrażliwości na pozostałości białek mleka w mieszankach eHF, w szczególności w przypadkach ciężkiej enteropatii i alergii wielopokarmowej. Dlatego też stosowanie AAF powinno być rozważane jedynie u niemowląt z ciężkimi reakcjami (anafilaksja, enteropatia, eozynofilowe zapalenie przełyku, zapalenie jelit wywołane białkiem pokarmowym z przypadkami zajęcia wielu układów, alergii wielopokarmowa, nietolerancja eHF).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano. Konsensus opracowany przez grupę ekspertów.</i></p>
<p>DRACMA 2016 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Mieszanki AAF są zalecane jedynie w ciężkich przypadkach lub u pacjentów nieodpowiadających na inne mieszanki (eHF). Są bezpieczne, ale droższe niż mieszanki eHF. Stosowanie AAF jest zalecane w:</p> <p>I linii: w przypadku anafilaksji, zapalenia jelit wywołanego białkiem pokarmowym, alergicznego eozynofilowego zapalenia przełyku, zespołu Heinera</p> <p>II linii: natychmiastowa alergii żołądkowo-jelitowa, astma i nieżyt nosa, ostra pokrzywka lub obrzęk naczyń ruchomych, atopowe zapalenie skóry, choroba refluksowa przełyku, enteropatia wywołana białkiem mleka krowiego, zaparcie, ciężka drażliwość (kolka), zapalenie żołądka i jelit lub odbyticy wywołane białkiem mleka krowiego</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAACI 2014 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów	Hipoalergiczne mieszanki eHF powinny być zalecane w pierwszej linii leczenia CMA u niemowląt i dzieci. Mieszanki AAF powinny być zalecane szczególnie u pacjentów z ciężkimi objawami (poziom dowodów: I; siła rekomendacji A) <i>Poziom dowodów naukowych:</i> I – przeglądy systematyczne, meta-analizy, RCT <i>Siła rekomendacji:</i> A – zgodne z badaniami poziomu I
UK PCPG 2013 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów	Mieszanki AAF są rekomendowane w 1 linii leczenia u niemowląt, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna na mleko krowie, zespół Heinera, eozynofilowe zapalenie przetyku, ciężkie objawy żołądkowo-jelitowe i/lub skórne, szczególnie w połączeniu z osłabionym wzrostem. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i>
ESPGHAN 2012 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów	Mieszanki AAF jako jedyne źródło azotu są najlepszym rozwiązaniem dla niemowląt, które nie akceptują (lub wykazują objawy alergii na) eHF. Szacuje się, że ryzyko odrzucenia eHF wynosi ok. 10% u niemowląt z CMPA, ale może być wyższe w przypadku ciężkiej enteropatii lub alergii wielopokarmowej. Dlatego też stosowanie mieszanek AAF można uznać za leczenie pierwszej linii u niemowląt z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi oraz u niemowląt z ciężką enteropatią, na którą wskazuje hipoproteinemia i spowolniony wzrost, pomimo ograniczonych dowodów. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i>

Skróty: AAF – preparat aminokwasowy, mieszanka elementarna (ang. amino acid formula); AAP – American Academy of Pediatrics; ABMK – alergia na białka mleka krowiego; ASCIA – Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy; AZS – atopowe zapalenie skóry; BMK – białka mleka krowiego; CMA – cow's milk allergy; CMPA – cow's milk protein allergy; DRACMA – Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy; EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; eHF – hydrolizaty białek mleka krowiego o wysokim stopniu hydrolizy (ang. extensively hydrolysed formula); EoE – Eosinophilic oesophagitis; ESPGHAN – European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; FPE – Food Protein Enteropathy; FPIAP – Food Protein Induced Allergic Proctocolitis; FPIES – Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome; GORD – Gastro-oesophageal reflux disease; NHS – National Health Service; RCT – randomized controlled trial; SEGHN/ AEPAP/ SEPEAP/ SEICAP – Spanish Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (SEGHN), Spanish Association of Paediatric Primary Care (AEPAP), Spanish Society of Extra-hospital Paediatrics and Primary Health Care (SEPEAP), Spanish Society of Paediatric Clinical Immunology, Allergy, and Asthma (SEICAP); SF – preparaty sojowe (ang. soy formula); UK PCPG – United Kingdom primary care practical guide; WAO – World Allergy Organization

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię jednego eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	-
Technologia najtańsza	-
Technologia najskuteczniejsza	-
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>Preparaty aminokwasowe (dieta elementarna w alergii na białka mleka krowiego) tj. Neocate LCP / junior, Nutramigen Puramino / junior są stosowane w leczeniu alergii na białka mleka krowiego z dobrym efektem.</p> <p>Nowy preparat aminokwasowy Neocate Syneo jest wzbogacony o synbiotyki tj. Bifidobacterium breve M16 – V i probiotyki – oligosacharydy – Immunofortis łącznie. Jest to zatem lepsza opcja terapeutyczna dla chorych dzieci.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p>Preparat Neocate Syneo ma działanie modyfikujące zaburzoną w alergii na białka mleka krowiego mikrobiotę przewodu pokarmowego chorych dzieci. Dodanie synbiotyku do mieszanek elementarnych ma większy efekt kliniczny niż pro i prebiotyki osobno, bo w przypadku synbiotyków prebiotyki selektywnie stymulują kolonizację probiotykiem.</p>
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<p>Nie widzę problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii, widzę pozytywny efekt działania synbiotyku w alergii na białka mleka krowiego.</p>

Ekspert	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Podstawą włączenia mieszanki aminokwasowej jest trafne i rzetelne postawienie rozpoznania alergii na białka mleka krowiego. Zarówno alergologom jak i gastroenterologom dziecięcym czy pediatrom znane są kryteria rozpoznania – łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej alergii na białka mleka krowiego tj. czerwone flagi: kiedy objawy nie ustąpiły po zastosowaniu mieszanki eHF (silny hydrolyzát), ciężkie przedłużające się objawy z przewodu pokarmowego, zaburzenia wzrastania, ciężka postać AZS, alergia wielopokarmowa, objawy występujące w trakcie wyłącznego karmienia piersią z zastosowaniem diety eliminacyjnej u matki.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Skorzystają dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	-
Inne uwagi	<i>W skład mikrobioty jelitowej niemowląt z alergią na białka mleka krowiego wchodzi mniej bifidobakterii i pałeczek kwasu mlekowego niż u niemowląt karmionych piersią. Bifidobacterium breve jest najczęściej izolowanym gatunkiem bifidobakterii z mleka kobiecego. Bifidobacterium breve M – 16V posiada właściwości immunomodulujące w kierunku procesów przeciwalergiczych. Mieszanki synbiotyczne zawierające oligosacharydy i szczep Bifidobacterium breve M – 16V korzystnie modulują skład mikrobioty jelitowej niemowląt narażonych na dysbiozę. Badania kliniczne wskazują, że wzbogacanie preparatów mlekozastępczych synbiotyczną mieszanką może hamować procesy alergiczne u dzieci z atopią.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2021 r., w analizowanym wskazaniu obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są mieszanki elementarne.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
217.6, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt i dzieci								
Nutramigen PURAMINO, proszek do przygotowania roztworu doustnego	400 g	8712045027554	121,80	127,89	142,78	142,78	ryczałt	3,20
217.7, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt								
Neocate LCP, proszek	400 g	5016533646740	131,78	138,37	153,79	153,79	ryczałt	3,20
217.9, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla dzieci > 1 r.ż.								
Nutramigen PURAMINO JUNIOR, proszek	400 g	8712045037201	105,97	111,27	125,33	125,33	ryczałt	3,20
Neocate Junior (o smaku neutralnym), proszek	400 g	5016533616170	108,15	113,56	127,45	121,32	ryczałt	9,33
Neocate Junior (o smaku truskawkowym), proszek	400 g	5016533649970	108,99	114,44	128,33	121,32	ryczałt	10,21
Neocate Junior (o smaku waniliowym), proszek	400 g	5016533649956	108,99	114,44	128,33	121,32	ryczałt	10,21

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Neocate LCP Neocate Junior (o smaku neutralnym) Neocate Junior (o smaku truskawkowym) Neocate Junior (o smaku waniliowym) Nutramigen PURAMINO Nutramigen PURAMINO JUNIOR	<p><i>Wskazania refundacyjne dostępnych na rynku polskim produktów Neocate Junior, Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR, będące mieszankami elementarnymi, zawierają się we wnioskowanym wskazaniu dla Neocate Syneo. W związku z powyższym adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji będzie mieszanka elementarna oparta o aminokwasy (ang. amino-acid formula, AAF) bez synbiotyku.</i></p>	<p>W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych zwrócono uwagę na nieuwzględnienie potencjalnego komparatora – mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy Nutramigen LGG Complete. Przyjęto jednak otrzymane uzasadnienie wnioskodawcy, zgodnie z którym 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 że zarówno NICE (2020), wytyczne iMAP (2019) jak i ESPGHAN (2012) 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. Biorąc pod uwagę powyższe, w analizowanym problemie zdrowotnym zasadnym wydaje się porównanie wyłącznie z mieszankami AAF, dlatego też wybór komparatorów uznano za prawidłowy.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było *porównanie efektywności klinicznej produktu Neocate Syneo (mieszanka elementarna, AAF, ang. amino acids formula) + synbiotyku, tj. Bifidobacterium breve M-16V jako probiotyk i scFOS/lcFOS – krótkie i długie łańcuchy fruktooligosacharydów (ang. short chain fructooligosaccharides/long chain fructooligosaccharides) jako prebiotyku) z mieszanką aminokwasową (AAF) bez synbiotyku, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.*

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Niemowlęta i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego, złożoną nietolerancją białek pokarmowych	<ul style="list-style-type: none"> Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla wskazanej populacji, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji. 	brak uwag
Interwencja	Neocate Syneo – mieszanka elementarna (ang. amino-acid formula, AAF) wzbogacona o synbiotyku (<i>Bifidobacterium breve M-16V</i> jako probiotyk + scFOS/lcFOS jako prebiotyku)	<ul style="list-style-type: none"> Odmienny skład (o ile podano)*, inny schemat podawania* 	brak uwag
Komparatory	Mieszanka elementarna oparta o aminokwasy (ang. amino-acid formula, AAF) bez synbiotyku	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia* 	Komparatorami wskazanymi przez wnioskodawcę są refundowane obecnie: <ul style="list-style-type: none"> Neocate Junior Neocate LCP Nutrimigen PURAMINO Nutramigen PURAMINO Junior
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, u których wystąpiła tolerancja na mleko krowie; odsetki <i>Bifidobacterium</i> i <i>Eubacterium rectale/Clostridium coccoides</i> (ER/CC) w kale; wskaźniki różnorodności gatunkowej bakterii w ślinie i w kale; odsetki <i>Clostridium histolyticum</i> i <i>Clostridium lituseburense</i> w kale; wydzielnicza immunoglobulina A, eozynofilowe białko kationowe, kalprotektyna i alfa1-antytrypsyna w kale; pH kału; odsetek próbek kału w których wykryto: kwas walerianowy, kwas L- i D-mlekowy; 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomii, oceniające biodostępność lub biochemię zastosowanej terapii.	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych: kwas propionowy, kwas masłowy, octan, kwas izowalerianowy, kwas izomasłowy; zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD; objawy skórne - liczba punktów (zaczerwienienie, ścżenie, skorupienie/luszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry); objawy w obrębie układu oddechowego - liczba punktów (zatkany nos, kaszel, świszczący oddech); objawy ogólnoustrojowe oraz żołądkowo-jelitowe - liczba punktów (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się); kliniczna ocena objawów związanych z alergią na białka mleka krowiego (ang. <i>Cows Milk Allergy</i>, CMA); wyniki testu skórniego (SPT, ang. <i>skin prick test</i>); parametry wzrostu kontynuacja stosowania mieszanki w trakcie trwania badania; przeżycie; ocena jakości życia; Profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane); konsystencja stolca, kolor stolca.		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania z randomizacją Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją) Przeglądy systematyczne 	<ul style="list-style-type: none"> Krótki okres leczenia (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z krótkim okresem leczenia); Badania wtórne (w tym przeglądy niesystematyczne); Badania przedkliniczne. 	brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane; Badania nieopublikowane, rejestry badań klinicznych; Publikacje pełnotekstowe (w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne); Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach - także w innych językach); 	Dostępne wyłącznie w postaci publikacji typu list, komentarz, itp.	brak uwag

*wykluczone z analizy głównej, włączone jako dane uzupełniające

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), Embase (Elsevier), The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination. Jako datę wyszukiwania podano 7.04.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (Neocate Syneo, AAF+synbiotyki). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 13.08.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją: badanie PRESTO ([redacted], Chatchatee 2019_abstrakt) i badanie ASSIGN (Candy 2018, Fox 2019, Wopereis 2019), w których ocenianą interwencją porównywano z produktem Neocate LCP (AAF bez synbiotyku) oraz badanie Burks 2015, w którym ocenianą interwencję porównywano z produktem Neocate Infant DHA/ARA (AAF bez synbiotyku). Ze względu na to, że w badaniu Burks 2015 komparator stanowił produkt nierefundowany w Polsce, w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia jego wyników.

Do analizy wnioskodawcy włączono także 3 randomizowane badania, w których oceniano tolerancję i bezpieczeństwo jednego z komparatorów – produktu Nutramigen Puramino (Nutramigen AA): Burks 2008 (Study 2), Jirapinyo 2017 oraz Menna 2009. W badaniu Menna 2009 dodatkowo oceniano parametry wzrostu oraz objawy alergii. Ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego Neocate Syneo vs. Nutramigen Puramino (AKL wnioskodawcy: rozdz. 3.1.). Biorąc pod uwagę, że w badaniach Burks 2008 (Study 2) oraz Jirapinyo 2017 nie oceniano punktów końcowych dotyczących skuteczności stosowanej mieszanki, zbieżnych z punktami ocenianymi w badaniach PRESTO i ASSIGN, a badanie Menna 2009 zostało opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, w którym nie podano wartości liczbowych dotyczących parametrów wzrostu i objawów alergii, w niniejszej AWA odstąpiono od opisu ich wyników¹ (szczegółowe wyniki: rozdz. 3.2.2. AKL wnioskodawcy; charakterystyka badań: rozdz. 9.4 AKL wnioskodawcy).

Ponadto opisano 2 opracowania wtórne: przegląd systematyczny w metaanalizą Sorensen 2021, w którym oceniano skuteczność mieszanki AAF z dodatkiem synbiotyku z AAF bez synbiotyku w populacji pacjentów pediatrycznych z alergią na białka mleka krowiego oraz przegląd systematyczny Keulers 2020, którego wyniki zaprezentowano w postaci posteru na konferencji FAAM – EUROBAT 2020, a którego celem było porównanie mieszanki AAF z dodatkiem synbiotyku z AAF bez synbiotyku w zakresie częstości infekcji ucha oraz konieczności stosowania leków z tym związanych w populacji pacjentów pediatrycznych z alergią na mleko krowie.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu nie odnaleziono dowodów dotyczących skuteczności praktycznej produktu Neocate Syneo.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Neocate Syneo vs. Neocate			
[redacted] Źródło finansowania: Danone Nutricia Research	[redacted]	[redacted]	[redacted]

¹ W badaniach Burks 2008 (Study 2), Jirapinyo 2017 oraz Menna 2009, w których oceniano stosowanie produktu Nutramigen AA (PURAMINO), był on dobrze tolerowany, przy czym w badaniu Jirapinyo 2017 nietolerancję na produkt stwierdzono u połowy pacjentów. Najczęstszymi jej objawami były wysypka grudkowo-plamista (u ok. 72% niemowląt), wydzielina z dróg oddechowych (u ok. 28%) oraz zaparcia (u ok. 55%). W badaniu Burks 2008 (Study 2) nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących Nutramigen AA (PURAMINO). Szczegółowy opis wyników badań Burks 2008 (Study 2), Jirapinyo 2017 oraz Menna 2009 – rozdz. 3.2.2. oraz rozdz. 3.3.2. AKL wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Neocate Syneo vs. Neocate			
		<ul style="list-style-type: none"> - przewlekła kolka (>3 godziny na dzień, co najmniej 3 dni w tygodniu w ponad 3-tygodniowym okresie czasu), • jeżeli wyniki testu na specyficzne IgE (RAST) dla białka mleka krowiego i/lub testu skórniego na mleko krowie są dostępne, wyn k jest negatywny lub brak wykrywalnego poziomu IgE we krwi (<0,1 kU/l); • oczekiwane minimalne spożycie produktu (dienne): <ul style="list-style-type: none"> - 0-6 miesięcy: 500 ml, - 6-8 miesięcy: 450 ml, - 9 i więcej miesięcy: 350 ml, • pisemna zgoda dostarczona przez rodziców/opiekunów, zgodnie z lokalnym prawem. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • masa urodzeniowa < 2500 g; • niemowlęta urodzone wcześniej niż w 37. tygodniu ciąży, które wymagają podawania produktu dla wcześniaków w momencie włączenia do badania; • poważne choroby współistniejące; • niemowlęta z czynnościowymi objawami żołądkowo-jelitowymi, u których nie podejrzewa się atopii i alergii pokarmowej; • autoimmunologiczna lub glutenezależna enteropatia; • zespół zapalenia jelit wywołany przez białka pokarmowe; • ostra lub przewlekła biegunka wtórna do potwierdzonego, zakażenia przewodu pokarmowego; • zaburzenia behawioralne z jadłowstrętem lub lękiem przed jedzeniem; • niemowlęta, które przeszły zabieg chirurgiczny układu pokarmowego taki jak resekcja jelita czy umieszczenie stomii; • zespół Down'a lub inne zespoły, przy których czynnościowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe są powszechne; • stosowanie bakterii probiotycznych lub napojów/suplementów zawierających probiotyki 4 tygodnie przed włączeniem do badań i w trakcie trwania badań; • stosowanie systemowych antybiotyków lub antymikotyków 4 tygodnie przed włączeniem do badań i w trakcie trwania badań; • niepewność badacza co do chęci lub zdolności badanego do postępowania zgodnie z protokołem; • uczestnictwo w innych badaniach dotyczących innych produktów jednocześnie lub na 2 tygodnie przed włączeniem do badań. 	<p>w mokrych próbkach kału (octan, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas izowalerianowy, kwas izomasłowy);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD^A względem baseline; • Charakterystyka stolca (kolor, konsystencja); • Objawy alergiczne (skórne, w obrębie układu oddechowego, ogólnoustrojowe i żołądkowo-jelitowe); • Parametry wzrostu (obwód głowy, standaryzowany obwód głowy w odniesieniu do wieku (Z-score), długość ciała, masa ciała, przyrost długości ciała, przyrost masy ciała, standaryzowana długość ciała w odniesieniu do wieku (Z-score), standaryzowana masa ciała w odniesieniu do wieku (Z-score), standaryzowana masa ciała w odniesieniu do długości ciała (Z-score); • Wskaźniki różnorodności gatunkowej bakterii w ślinie i kale (wskaźn k PD – filogenetyczny oraz wskaźnik Shannona); • Odsetek Clostridium histolyticum w kale; • Odsetek Clostridium lituseburense w kale; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane (ogółem oraz z podziałem łagodne, umiarkowane i ciężkie); • Utrata pacjentów z badania (ogółem oraz z podziałem na przyczyny); • Zaburzenia żołądkowo-jelitowe; • Infekcje i infestacje (w tym infekcje ucha); • Spożycie produktu; • Częstotliwość wypróżnień; • Konieczność stosowania leków wspomagających (jakichkolwiek, przeciwniekcyjnych podawanych systemowo, dermatologicznych, antybiotyków i chemioterapeutyków, przeciwgrzybiczych, przeciwświądowych, środków antyseptycznych i dezynfekujących, kortykosteroidów i preparatów dermatologicznych, emolientów i innych środków ochronnych).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Neocate Syneo vs. Neocate			
		Grupa A: 35 Grupa B: 36 Grupa C: 51	

^A Ocena objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych i ich nasilenie) oraz subiektywne (nasilenie świądu i zaburzenia snu). Obszar powierzchni skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Skala ta służy ocenie ciężkości choroby na podstawie 6 cech klinicznych oraz 2 objawów zgłaszanych przez pacjentów. Objawy zgłaszane przez pacjentów, świąd i zaburzenia snu, ocenia się za pomocą wizualnej skali analogowej (w zakresie od 0 do 10), natomiast cechy kliniczne rumienia, obrzęku/grudek, sączenia/strupów, zdercia skóry, lichenizacji i suchości skóry oceniane są przez klinicystę (w skali 4-stopniowej – od 0 – brak zmian do 3 – najbardziej nasilone zmiany). Ze względu na uzyskany wyn k atopowe zapalenie skóry klasyfikuje się na:

- łagodne (< 25 punktów);
- umiarkowane (25–50 punktów);
- ciężkie (> 50 punktów).

Minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie SCORAD kształtuje się na poziomie 8,7 punktowej różnicy.

Szczegółowy opis badań wskazanych w tabeli oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 9.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności randomizowanych badań PRESTO oraz ASSIGN zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Zgodnie z tą oceną oba badania charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego, z wyjątkiem domeny dotyczącej selektywnego raportowania wyników, dla której ryzyko określono jako nieznane dla badania PRESTO oraz jako wysokie dla badania ASSIGN. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy na podstawie narzędzia RoB 2

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
PRESTO	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie
ASSIGN	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie

Ponadto wnioskodawca dokonał oceny włączonego do AKL opracowania wtórnego Sorensen 2021 wg skali AMSTAR 2, zgodnie z którą jakość przeglądu oceniono jako krytycznie niską, m.in. ze względu na metodologię przeprowadzonego przeglądu czy też brak informacji dotyczących wykluczonych badań oraz powodu ich wykluczenia. Nie oceniano jakości opracowania Keulers 2020, gdyż nie jest dostępny w postaci pełnotekstowej a jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Do randomizowanej próby klinicznej ASSIGN zakwalifikowano pacjentów pediatrycznych (do 13 miesiąca życia) z alergiczną Ige-niezależną reakcją na białko mleka krowiego z objawami typowymi dla tej jednostki chorobowej. Natomiast do badania Burks 2015 włączono niemowlęta w wieku 0-8 miesięcy z Ige-zależną lub niezależną alergią na białko mleka krowiego. Niepełną zgodność populacji pacjentów uwzględnionych w ramach badań ASSIGN i Burks 2015 z populacją docelową niniejszej analizy (wnioskowanym wskazaniem jest: postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych) stanowi ograniczenie, które należy traktować, jako stosunkowo częste w ocenie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego. Wynika to bezpośrednio ze specyfiki tych produktów, ewolucji ich składu i kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań nie zawsze tożsamych zarówno z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, ale także z wnioskowanym czy zatwierdzonym po zakończeniu procedowania wskazaniem refundacyjnym danego produktu;

Komentarz Analityka Agencji

Należy wskazać, że do badań PRESTO i ASSIGN włączano pacjentów do 13. miesiąca życia, natomiast wnioskowane wskazanie obejmuje dzieci bez ograniczeń wiekowych. Zgodnie z danymi NFZ wybrane przez wnioskodawcę komparatory refundowane są do 18 roku życia (patrz: rozdz. 3.3).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

O ile

, o tyle w badaniu

ASSIGN pierwszorzędowymi punktami końcowymi były punkty surogatowe (zawartość bakterii w kale).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *Brak badań head-to-head porównujących efektywność kliniczną Neocate Syneo z inną (aniżeli Neocate) refundowaną interwencją alternatywną uznaną za adekwatny komparator dla wnioskowanej, a mianowicie z produktem Nutramigen PURAMINO. W związku z tym aby zidentyfikować próby kliniczne w celu porównania pośredniego, przeprowadzono dodatkowe systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych dotyczących komparatora (AAF bez synbiotyku);*
- *Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną nie przeprowadzono agregacji danych pochodzących ze zidentyfikowanych badań włączonych do analizy, tj. PRESTO, ASSIGN i Burks 2015. Uwzględnienie w ramach metaanalizy statystycznej, wyników z badań o odmiennej metodologii, charakterystyce klinicznej populacji oraz różnic w samych interwencjach niesie, bowiem za sobą wysokie ryzyko błędnego wnioskowania. Heterogeniczność kliniczna i metodologiczna polegała na różnicach w: składzie porównywanych produktów z synbiotykiem i bez synbiotyku w ujętych próbach klinicznych; czasie podawania formuł i okresach obserwacji pacjentów (w kluczowych punktach końcowych oceny skuteczności: 8, 12 i 26 tyg. w badaniu ASSIGN oraz 4 i 16 tyg. w Burks 2015 oraz profilu bezpieczeństwa: 8 i 26 tyg. W ASSIGN oraz 16 tyg. w próbie klinicznej Burks 2015); sposobie przedstawienia wyników dla poszczególnych punktów parametrów oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Znaczną heterogeniczność metodologiczną oraz kliniczną zaobserwowano także w przypadku prób klinicznych po stronie komparatora (Burks 2008_study 2, Jirapinyo 2017, Menna 2009_abstrakt). Odmienne charakterystyki włączonych pacjentów (bardzo skrótowo ujęta w ww. źródłach), różnice w sposobie zaprojektowania badania oraz sposób przedstawienia wyników (znaczną część w postaci opisowej) stanowiły nie tylko przyczynę braku agregacji statystycznej rezultatów z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa zacierpniętych z tych 3 eksperymentów ale również podważały możliwość przeprowadzenia analizy pośredniej dla porównania Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO. Wyniki porównawcze dla interwencji ocenianej i alternatywnej w postaci produktu Nutramigen PURAMINO mają zatem formę jakościowego zestawienia kluczowych wyników i przesłanek płynących z dostępnych dowodów naukowych;*
- *W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (typu real-world evidence), oceniających efektywność stosowania wnioskowanej mieszanki elementarnej (AAF+synbiotyku, w tym B. breve: Neocate Syneo) w porównaniu z analogiczną mieszanką aminokwasową bez dodatku synbiotyku. Mając na uwadze brak dostępu do porównawczych danych z zakresu efektywności praktycznej, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia w postaci adekwatnej populacji pacjentów oraz interwencji, bazy informacji medycznej przeszukano także pod kątem badań jednoramiennych typu RWE dla ocenianej interwencji. Również takich doniesień naukowych nie odnaleziono;*
- *W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej. Wielokrotnie wyniki analizowanych parametrów przedstawiono w dostępnych publikacjach jedynie w formie graficznej, co wiązało się z koniecznością odczytania wartości z wykresów. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (błąd przybliżeń). W niektórych przypadkach autorzy niniejszego przeglądu nie podjęli próby odczytywania wartości z wykresu ze względu na niską jakość graficznego przedstawienia części wyników;*
- *Brak obliczeń statystycznych z powodu niedokładnego sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (np. brak miar rozrzutu).*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Należy wskazać, że w AKL wnioskodawcy ocenianą interwencję porównano bezpośrednio wyłącznie z jednym z wybranych przez wnioskodawcę komparatorów, tj. Neocate LCP (jedną spośród refundowanych mieszanek elementarnych, ang. amino-acid formula, AAF).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna – Neocate Syneo vs. Neocate LCP

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności Neocate Syneo w porównaniu do Neocate LCP w zakresie tolerancji na mleko w badaniu PRESTO

Punkt końcowy		n/N (%)		OR (95% CI) wartość p
		Neocate Syneo	Neocate LCP	
Tolerancja na mleko krowie po 12 miesiącach – negatywny wynik DBPCFC z mlekiem krowim w proszku	Ogółem (populacja per protocol) – określona w badaniu jako AST (<i>all-subjects treated</i>) [§]	██████ (45)	██████ (52)	z badania: 0,689 (0,289; 1,644) p=0,401 obliczone przez wnioskodawcę: 0,76 (0,40; 1,44) p=0,404
	████████████████████	██████*	██████*	████████████████████
████████████████████	████████████████████	██████	██████	████████████████████
Tolerancja na mleko krowie po 12 miesiącach (DBPCFC)	Populacja ogółem	74/152 (49)* ^{&}		Brak IS różnic **
	████████████████████	██████	██████	████████████████████
	████████████████████	██████	██████	
	████████████████████	██████	██████	
	████████████████████	██████	██████	
	████████████████████	██████	██████	
	████████████████████	██████	██████	
████████████████████	██████	██████		
Tolerancja na mleko krowie po 12 miesiącach (DBPCFC)	████████████████████	██████	██████	████████████████████

Punkt końcowy		n/N (%)		OR (95% CI) wartość p
		Neocate Syneo	Neocate LCP	
		(64)	(59)	

DBPCFC - doustna próba prowokacji metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo (ang. *double-blind placebo controlled food challenge*)

* Oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych;

** wskazane przez wnioskodawcę

[Redacted text block containing multiple lines of obscured information]

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności Neocate Syneo w porównaniu do Neocate LCP dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniach PRESTO i ASSIGN

Badanie	Punkt końcowy		Okres obserwacji	% ogółu bakterii: średnia (SD) / mediana (rozstęp kwartylny) [zakres]		MD (95% CI), wartość p
				Neocate Syneo	Neocate LCP	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ASSIGN	Odsetek Bifidobakteria w kale	Populacja ITT (Candy 2018 - dane z wykresu)	baseline	Me = 19,28 (2,41; 46,39) [0; 75,90]	Me = 9,64 (1,2; 40,96) [0; 78,92]	nd
			8 tyg.	Me = 34,94 (18,67; 53,61) [0; 63,86]	Me = 9,64 (2,41; 19,28) [0; 57,23]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń** p<0,001
		Populacja analizowana w publikacji Wopereis 2019	baseline	Śr. = 25,88 [17,36; 34,22]	Śr. = 20,26 [12,76; 27,75]	nd
			8 tyg.	Śr. = 36,0 (22,4)	Śr. = 14,5 (16,4)	21,5 (10,84; 32,16)* p<0,001*
			12 tyg.	Śr. = 50,64 [37,87; 63,25]	Śr. = 20,84 [12,66; 29,35]	29,80 (14,61; 44,99)* p<0,001*
		26 tyg.	Śr. = 42,59 [33,05; 52,13]	Śr. = 18,06 [10,91; 25,39]	24,53 (12,55; 36,51)* p<0,001*	
		Populacja ITT (Candy 2018 - dane z tekstu)	8 tyg.	Me = 35,4	Me = 9,7	20,94 (10,14; 31,74) p<0,001
		Populacja ITT (Fox 2019 - dane z wykresu)	baseline	Me = 19,82 (2,64; 45,77) [0,35; 76,12]	Me = 9,72 (1,52; 40,83) [0,0; 79,38]	nd
			8 tyg.	Me = 35,04 (18,63; 53,55) [0,12; 63,47]	Me = 9,67 (2,42; 18,84) [0,13; 57,00]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń** p<0,001

Badanie	Punkt końcowy		Okres obserwacji	% ogółu bakterii: średnia (SD) / mediana (rozstęp kwartylny) [zakres]		MD (95% CI), wartość p		
				Neocate Syneo	Neocate LCP			
			12 tyg.	Me = 56,36 (37,66; 67,62) [0,26; 81,55]	Me = 9,05 (4,66; 38,06) [0,00; 60,96]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń** p<0,001		
			26 tyg.	Me = 46,77 (23,29; 59,36) [0,39; 72,34]	Me = 11,48 (5,37; 23,88) [0,2; 65,49]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń** p<0,001		
		Subpopulacja pacjentów stosujących produkt do 26 tyg. (Fox 2019)	baseline	Śr. = 26,63 [14,8; 38,4]	Śr. = 17,74 [7,9; 27,5]	nd p=0,231		
			8 tyg.	Śr. = 38,40 [23,4; 53,4]	Śr. = 13,06 [5,9; 20,3]	25,34 (8,70; 41,98)* p=0,003*		
			12 tyg.	Śr. = 49,74 [28,0; 71,5]	Śr. = 17,09 [6,4; 27,8]	32,65 (8,41; 56,89)* p=0,008*		
			26 tyg.	Śr. = 48,77 [37,0; 60,6]	Śr. = 15,12 [7,0; 23,3]	33,65 (19,31; 47,99)* p<0,001*		
		Subpopulacja pacjentów niestosujących antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie badania (Fox 2019)	baseline	Śr. = 28,30 [18,7; 37,9]	Śr. = 20,75 [10,8; 30,7]	nd p=0,267		
			8 tyg.	Śr. = 36,31 [26,6; 46,0]	Śr. = 14,48 [6,9; 22,1]	21,83 (9,51; 34,15)* p<0,001*		
			12 tyg.	Śr. = 53,09 [40,3; 65,9]	Śr. = 17,61 [6,3; 29,0]	35,48 (18,37; 52,59)* p<0,001*		
			26 tyg.	Śr. = 43,28 [31,5; 55,0]	Śr. = 14,07 [7,0; 21,2]	29,21 (15,48; 42,94)* p<0,001*		
		PRESTO						
ASSIGN	Odsetek Eubacterium rectale /Clostridium coccoides w kale (ER/CC)	Populacja ITT (Candy 2018 – dane z wykresu)	baseline	Me = 19,84 (7,83; 25,34) [0,34; 64,84]	Me = 8,94 (3,94; 27,94) [0,44; 64,44]	nd		
			8 tyg.	Me = 9,56 (4,06; 17,06) [0,06; 38,56]	Me = 24,16 (14,16; 34,16) [0,16; 60,16]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń** p<0,001		

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	% ogółu bakterii: średnia (SD) / mediana (rozstęp kwartylny) [zakres]		MD (95% CI), wartość p
			Neocate Syneo	Neocate LCP	
	Populacja analizowana w publikacji Wopereis 2019	baseline	Śr. = 19,86 [14,26; 25,56]	Śr. = 16,22 [10,62; 21,73]	nd
		8 tyg.	Śr. = 11,93 [7,31; 16,15]	Śr. = 25,20 [19,10; 31,29]	-13,27 (-20,80; -5,74)* p<0,001*
		12 tyg.	Śr. = 10,09 [4,88; 15,20]	Śr. = 27,58 [20,80; 34,17]	-17,49 (-25,94; -9,05)* p<0,001*
		26 tyg.	Śr. = 15,23 [10,90; 19,55]	Śr. = 27,91 [21,81; 34,10]	-12,68 (-20,19; -5,17)* p<0,001*
	Populacja ITT (Candy 2018 – dane z tekstu)	8 tyg.	Me = 9,5	Me = 24,2	-14,12 (-22,21; -6,02) p<0,001
	Populacja ITT (Fox 2019 – dane z wykresu)	baseline	Me = 19,40 (8,26; 24,97) [0,06; 64,43]	Me = 8,79 (3,83; 27,66) [0,12; 64,65]	nd
		8 tyg.	Me = 9,03 (3,62; 17,39) [0,22; 39,36]	Me = 24,10 (14,04; 34,01) [0,27; 60,31]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń** p<0,001
		12 tyg.	Me = 4,54 (1,30; 15,06) [0,05; 33,32]	Me = 25,80 (13,73; 34,00) [4,60; 68,20]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń** p<0,001
		26 tyg.	Me = 13,34 (8,24; 22,16) [2,75; 41,35]	Me = 23,00 (19,59; 40,48) [4,27; 61,68]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń** p=0,001
	Subpopulacja pacjentów stosujących produkt do 26 tyg. (Fox 2019)	baseline	Me = 23,55 [15,1; 32,0]	Me = 13,42 [5,5; 21,3]	nd p=0,074
		8 tyg.	Me = 6,31 [3,7; 9,0]	Me = 25,52 [16,8; 34,2]	-19,21 (-28,31; -10,12)* p<0,001*
		12 tyg.	Me = 7,45 [2,1; 12,7]	Me = 32,11 [22,5; 41,7]	-24,66 (-35,63; -13,69)* p<0,001*
		26 tyg.	Me = 13,07 [8,2; 17,9]	Me = 33,92 [24,8; 43,0]	-20,85 (-31,16; -10,54)* p<0,001*
	Subpopulacja pacjentów niestosujących antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie badania (Fox 2019)	baseline	Me = 18,48 [12,3; 24,7]	Me = 16,73 [9,5; 24,0]	nd p=0,705
		8 tyg.	Me = 13,44 [8,1; 18,8]	Me = 24,99 [17,7; 32,2]	-11,55 (-20,56; -2,54)* p=0,012*
		12 tyg.	Me = 10,16 [4,2; 16,1]	Me = 34,12 [25,0; 43,3]	-23,96 (-34,87; -13,05)* p<0,001*

Badanie	Punkt końcowy		Okres obserwacji	% ogółu bakterii: średnia (SD) / mediana (rozstęp kwartylny) [zakres]		MD (95% CI), wartość p
				Neocate Syneo	Neocate LCP	
			26 tyg.	Me = 15,92 [10,6; 21,2]	Me = 31,72 [23,5; 40,0]	-15,80 (-25,61; -5,99)* p=0,002*

* Oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

** wskazane przez wnioskodawcę

Istotne statystycznie różnice między analizowanymi grupami na korzyść ocenianej interwencji względem komparatora zaobserwowano w zakresie:

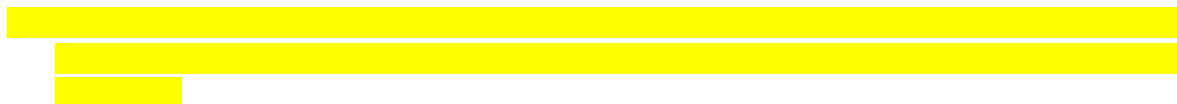
- odsetka bifidobakterii w kale:



- w badaniu ASSIGN:

- w populacji ITT: po 8 tygodniach (mediana: 35,4% vs 9,7%; $p < 0,001$), 12 tygodniach (56,4% vs 9,1%; $p < 0,001$) i 26 tygodniach (46,8% vs 11,5%; $p < 0,001$) tygodniach obserwacji;
- w subpopulacji pacjentów stosujących mieszanki elementarne do końca trwania badania, tj. 26 tygodnia: po 8 tygodniach (średnia: 38,4% vs 13,1%; $p = 0,003$), 12 tygodniach (49,7% vs 17,1%; $p = 0,008$) i 26 tygodniach (48,8% vs 15,1%; $p < 0,001$) obserwacji;
- w subpopulacji pacjentów niestosujących antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie trwania badania: po 8 tygodniach (średnia: 36,3% vs 14,5%; $p < 0,001$), 12 tygodniach (53,1% vs 17,6%; $p < 0,001$) i 26 tygodniach (43,3% vs 14,1%; $p < 0,001$) obserwacji.

- odsetka Eubacterium rectale/Clostridium coccooides w kale:



- w badaniu ASSIGN:

- w populacji ITT: po 8 tygodniach (mediana: 9,5% vs 24,2%; $p < 0,001$), 12 tygodniach (4,5% vs 25,8%; $p < 0,001$) i 26 tygodniach (13,3% vs 23,0%; $p = 0,001$) tygodniach obserwacji;
- w subpopulacji pacjentów stosujących mieszanki elementarne do końca trwania badania, tj. 26 tygodnia: po 8 tygodniach (mediana: 6,3% vs 25,5%; $p < 0,001$), 12 tygodniach (7,5% vs 32,1%; $p < 0,001$) i 26 tygodniach (13,1% vs 33,9%; $p < 0,001$) obserwacji;
- w subpopulacji pacjentów niestosujących antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie trwania badania: po 8 tygodniach (mediana: 13,4% vs 25,0%; $p = 0,012$), 12 tygodniach (10,2% vs 34,1%; $p < 0,001$) i 26 tygodniach (15,9% vs 31,7%; $p = 0,002$) obserwacji.
- wartości otrzymane w grupie ocenianej interwencji mieściły się w zakresie wartości referencyjnych, które otrzymano w grupie referencyjnej (zdrowych niemowląt karmionych mlekiem matki).

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności Neocate Syneo w porównaniu do Neocate LCP w zakresie parametrów wzrostu w badaniu PRESTO i ASSIGN

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia (SE) – wartości odczytane z wykresu		MD* – względem baseline (95% CI) wartość p*	
			Neocate Syneo	Neocate LCP		
[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]
				Średnia (SD)		MD – względem baseline (95% CI), wartość p
	ASSIGN	Obwód głowy, cm	8 tyg.	bd	bd	0,57 (0,13; 1,02) p=0,013
		Z-score** obwodu głowy	baseline	0,488 (1,184)	0,430 (1,042)	nd
8 tyg.			0,954 (0,948)	0,495 (1,120)	0,41 (0,07; 0,75) p=0,019	
12 tyg.			0,927 (0,953)	0,672 (0,958)	0,20 (-0,29; 0,69)* p=0,43*	
26 tyg.			0,872 (1,128)	0,683 (0,924)	0,13 (-0,37; 0,64)* p=0,61*	
Z-score** masy ciała	baseline	-0,213 (1,122)	-0,315 (0,895)	nd		

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia (SE) – wartości odczytane z wykresu		MD* – względem baseline (95% CI) wartość p*
			Neocate Syneo	Neocate LCP	
		8 tyg.	0,104 (0,877)	-0,137 (0,871)	0,14 (-0,31; 0,59)* p=0,54*
		12 tyg.	0,220 (0,957)	-0,071 (0,726)	0,19 (-0,25; 0,63)* p=0,40*
		26 tyg.	0,347 (0,930)	0,185 (0,789)	0,06 (-0,38; 0,50)* p=0,79*
	Z-score** długości ciała	baseline	0,307 (1,486)	0,269 (0,951)	nd
		8 tyg.	0,570 (1,178)	0,322 (0,783)	0,21 (-0,33; 0,75)* p=0,44*
		12 tyg.	0,661 (1,117)	0,446 (0,766)	0,18 (-0,35; 0,71)* p=0,51*
		26 tyg.	0,328 (1,084)	0,411 (0,924)	-0,12 (-0,66; 0,42)* p=0,66*
	Z-score** masy ciała/długości ciała	baseline	-0,499 (1,132)	-0,573 (1,200)	nd
		8 tyg.	-0,178 (0,840)	-0,356 (1,011)	0,10 (-0,40; 0,60)* p=0,68*
		12 tyg.	-0,085 (0,962)	-0,349 (0,816)	0,19 (-0,31; 0,69)* p=0,45*
		26 tyg.	0,322 (0,797)	0,053 (0,954)	0,20 (-0,30; 0,69)* p=0,44*

* Oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych;

** Z-score stanowi wskaźnik odniesiony do wieku i płci dla poszczególnych parametrów (m.in. wzrostu, masy ciała, itp.) mierzący odstępstwa od standaryzowanych siatek centylowych. Wg WHO wynik z-score w zakresie 1 SD to 84 centyl, co stanowi wynik mieszczący się w granicach normy.

w badaniu ASSIGN wszystkie otrzymane wartości dla parametrów dotyczących oceny wzrostu mieściły się w zakresach referencyjnych, z czego różnice IS pomiędzy analizowanymi grupami zaobserwowano w badaniu ASSIGN w zakresie oceny obwodu głowy (p=0,013) i Z-score obwodu głowy (0,954 vs. 0,495; p=0,019) w 8 tygodniu obserwacji, co wynika z większego odchylenia od wartości referencyjnych w grupie badanej względem grupy kontrolnej.

W badaniu ASSIGN ocenie podlegały także:

- wskaźniki różnorodności gatunkowej bakterii (PD, ang. *Faith's phylogenetic diversity*; Sifd, ang. *Shannon index for diversity*) – ocena przeprowadzona dla próbek kału i śliny:
 - IS różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie PD dla 12 tygodnia (PD=-0,349; p=0,031) i 26 tygodnia (PD=-0,653; p=0,012) obserwacji;
 - IS różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie indeksu Shannona dla 12 tygodnia (Sifd=-0,236; p=0,049) i 26 tygodnia (Sifd=-0,596; p=0,002) obserwacji;
- odsetki *Clostridium histolyticum* i *Clostridium lituseburense* w kale – zaobserwowano IS różnice na korzyść Neocate Syneo w zakresie zmiany odsetka *Clostridium histolyticum* względem wartości wyjściowych, po 8, 12 i 26 tygodniach obserwacji (odpowiednio p=0,002; 0,002 i <0,001); nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy grupami w przypadku odsetka *Clostridium lituseburense* w kale;
- markery kałowe: wydzielnicza immunoglobulina A (sIgA, ang. *secretory immunoglobulin A*), eozynofilowe białko kationowe (ECP, ang. *eosinophil cationic protein*), kalprotektyna (FC, ang. *calprotectin*) i alfa1-antytrypsyna – nie zaobserwowano IS różnic między porównywanymi grupami; po 8 tygodniach obserwacji wartości wszystkich badanych parametrów mieściły się w zakresie referencyjnym (obserwowanym u dzieci karmionych mlekiem matki);
- zawartość w kale kwasu walerianowego, kwasu L-mlekowego, kwasu D-mlekowego – różnice IS zaobserwowano w zakresie odsetka próbek kału, w których wykryto kwas walerianowy (po 8 i 26 tyg. obserwacji) oraz kwas L-mlekowy (po 26 tyg. obserwacji); nie raportowano IS różnic w przypadku zawartości kwasu D-mlekowego; uzyskane średnie odsetki były zbliżone do wartości referencyjnych;
- zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (octan, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas izowalerianowy, kwas izomasłowy) w mokrych próbkach kału – różnice IS na korzyść ocenianej interwencji odnotowano wyłącznie dla zawartości kwasu izomasłowego w 26 tygodniu obserwacji (p=0,05);
- pH kału – brak IS różnic między porównywanymi grupami;
- objawy alergii, w postaci: objawów skórnych (zaczerwienienie, ścżenie, skorupienie/łuszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry), zmiany całkowitej liczby punktów w skali SCORAD względem wartości wyjściowych, ogólnoustrojowych oraz żołądkowo-jelitowych (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się) objawów alergii oraz symptomów w obrębie układu oddechowego (zatłoczony nos, kaszel, świszczący oddech):
 - nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami dla żadnego z ww. parametrów,
 - mediana całkowitej liczby punktów SCORAD spadła między 0 a 26. tygodniem o 6,0 pkt i 7,0 pkt odpowiednio w grupie testowej i kontrolnej, natomiast oszacowana przez wnioskodawcę średnia zmiana punktowa w 8. tygodniu obserwacji wyniosła -3,2 pkt w grupie Neocate Syneo oraz -7,37 pkt w grupie Neocate LCP (MD=4,17; p=0,3); należy przy tym wskazać, że minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie SCORAD kształtuje się na poziomie 8,7 punktowej różnicy (Bożek 2016, Oranje 2011).

Szczegółowe wyniki dla ww. punktów końcowych przedstawiono w rozdz. 3.2.1 AKL wnioskodawcy.

Opracowania wtórne

Sorensen 2021

Zgodnie z AKL wnioskodawcy (rozdz. 2) celem opracowania Sorensen 2021 było *porównanie efektywności klinicznej AAF z dodatkiem synbiotyku z AAF bez synbiotyku w populacji pacjentów pediatrycznych z alergią na białko mleka krowiego*. W ramach publikacji przeprowadzono przegląd systematyczny oraz metaanalizę z wykorzystaniem modelu efektów stałych. Przegląd systematyczny został przeprowadzony w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library. Dokonano także wyszukiwania w materiałach konferencyjnych EAACI, PAAM i FAAM-EUROBAT. Wyszukiwano badań RCT, opublikowanych po angielsku do listopada 2020 r. Ostatecznie do przeglądu włączono badania włączone również do AKL wnioskodawcy: Harvey 2014, Burks 2015, ASSIGN i PRESTO. Główny wniosek autorów publikacji płynący z przeprowadzonego przeglądu systematycznego to porównywalna skuteczność AAF+synbiotyku i AAF bez synbiotyku w łagodzeniu objawów alergii na białko mleka

krowiego oraz utrzymania prawidłowego wzrostu. Autorzy wskazują także, że AAF+synbiotyki może przynosić dodatkowe korzyści zdrowotne. U mniejszego odsetka pacjentów przyjmujących AAF+synbiotyki odnotowywano infekcje, hospitalizacje i konieczność stosowania leków (w tym antybiotyków), w porównaniu z grupą pacjentów, u których stosowano AAF bez synbiotyku. Autorzy przeglądu wskazują, że pomimo trudności w przypisaniu tych efektów bezpośrednio stosowaniu AAF+synbiotyki podejrzewa się, że wynikają one ze zmian w mikrobiocie jelitowej, obserwowanych wśród pacjentów przyjmujących AAF+synbiotyki.

Keulers 2020

Wyniki przeglądu Keulers 2020 zostały zaprezentowane w postaci posteru na konferencji FAAM-EUROBAT. Jego celem było określenie wpływu AAF+synbiotyki na częstość infekcji ucha i konieczność stosowania leków u pacjentów pediatrycznych z CMA, w porównaniu z AAF bez synbiotyku. Przegląd przeprowadzono w 6 bazach informacji medycznej. Do przeglądu włączono badania RCT Harvey 2014, Burks 2015, ASSIGN i PRESTO. Wyniki zostały zaprezentowane dla każdego z badań oddzielnie (wyniki badań ASSIGN i PRESTO zostały opisane powyżej). Autorzy publikacji wskazują na potencjalny dodatkowy efekt zdrowotny, bowiem wśród pacjentów stosujących AAF+synbiotyki rzadziej obserwowano infekcje ucha oraz konieczność stosowania antybiotyków, przy czym konieczne są kolejne badania w celu potwierdzenia tych wniosków.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych Neocate Syneo w porównaniu do Neocate LCP w badaniu PRESTO i ASSIGN

Badanie	Zdarzenie		Okres obserwacji	n/N (%)		OR [95% CI]*	
				Neocate Syneo	Neocate LCP		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		
	Infekcje i infestacje	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Poważne^		[REDACTED]	[REDACTED] (9)	[REDACTED] (20)	0,38 (0,15; 0,96) NNH = 9 (5; 93) z badania: p = 0,036 obliczone przez wnioskodawcę: p = 0,041
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

Badanie	Zdarzenie		Okres obserwacji	n/N (%)		OR [95% CI]*	
				Neocate Syneo	Neocate LCP		
ASSIGN	Zdarzenia niepożądane	Ogółem	8 tyg.	20/35 (57,1)	23/36 (65,7)	0,75 (0,29; 1,96) p = 0,56	
			26 tyg.	25/35 (71,4)	28/35 (80)	0,63 (0,21; 1,89) p = 0,41	
		Poważne	8 tyg.	3/35 (8,6)	2/35 (5,7)	1,55 (0,24; 9,88) p = 0,65	
			26 tyg.	15/35 (42,9)	15/36 (42,9)	1,05 (0,41; 2,69) p = 0,92	
		Łagodne	8 tyg.	15/35 (42,9)	15/36 (42,9)	1,05 (0,41; 2,69) p = 0,92	
			26 tyg.	18/35 (51,4)	16/36 (45,7)	1,26 (0,49; 3,22) p = 0,63	
Umiarkowane	8 tyg.	4/35 (11,4)	7/36 (20,0)	0,54 (0,14; 2,02) p = 0,36			

Badanie	Zdarzenie		Okres obserwacji	n/N (%)		OR [95% CI]*
				Neocate Syneo	Neocate LCP	
Konieczność stosowania leków wspomagających	Ciężkie		26 tyg.	6/35 (17,1)	10/35 (28,6)	0,52 (0,17; 1,63) p = 0,259
			8 tyg.	1/35 (2,9)	1/36 (2,9)	1,03 (0,06; 17,13) p = 0,98
			26 tyg.	1/35 (2,9)	2/35 (5,7)	0,49 (0,04; 5,61) p = 0,56
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		8 tyg.	11/35 (31,4)	13/36 (37,1)	0,81 (0,30; 2,17) p = 0,68
			26 tyg.	15/35 (42,9)	17/35 (48,6)	0,79 (0,31; 2,04) p = 0,63
	Infekcje i infestacje	Ogółem	8 tyg.	10/35 (28,6)	12/36 (34,3)	0,80 (0,29; 2,19) p = 0,67
			26 tyg.	15/35 (42,9)	22/35 (62,9)	0,44 (0,17; 1,16) p = 0,096
		Infekcje ucha	26 tyg.	0/35 (0)	7/35 (20)	0,05 (0,003; 0,98) NNH = 5 (3; 18) p = 0,048
	Konieczność stosowania leków wspomagających	Jakiegokolwiek	8 tyg.	21/35 (60,0)	28/36 (80,0)	0,43 (0,15; 1,21) p = 0,11
			26 tyg.	25/35 (71,4)	29/35 (82,9)	0,52 (0,17; 1,63) p = 0,259
		Przeciwniekcyjne podawane systemowo	8 tyg.	3/35 (8,6)	12/36 (33,3)*	0,19 (0,05; 0,74) NNH = 5 (3; 15) p = 0,02
		Dermatologiczne	26 tyg.	6/35 (17,1)	16/35 (45,7)	0,25 (0,08; 0,74) NNH = 4 (3; 13) p = 0,013
		Antybiotyki i chemioterapeutyki		1 (2,9)	2 (5,7)	0,49 (0,04; 5,61) p = 0,56
		Przeciwgrzybicze		0 (0)	5 (14,3)	0,078 (0,004; 1,47) p = 0,089
		Przeciwświądowe		0 (0)	2 (5,7)	Peto 0,13 (0,01; 2,14) p=0,15
		Środki antyseptyczne i dezynfekujące		1 (2,9)	4 (11,4)	0,23 (0,02; 2,15) p = 0,197
		Kortykosteroidy, preparaty dermatologiczne		6 (17,1)	9 (25,7)	0,60 (0,19; 1,91) p = 0,39
		Emolienty i inne środki ochronne na skórę		2 (5,7)	10 (28,6)	0,15 (0,03; 0,75) NNH = 5 (3; 17) p = 0,021

* Oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych;

^prowadzące do hospitalizacji;

§ wartości odczytane z wykresu za pomocą narzędzia WebPlotDigitizer (<https://apps.automeris.io/wpd/>)

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 88% pacjentów stosujących produkt Neocate Syneo i u 84% pacjentów stosujących komparator w badaniu PRESTO (po 12 mies. obserwacji) oraz u kolejno 71% i 80% pacjentów w badaniu ASSIGN (po 26 tyg. obserwacji). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły kolejno u 14% i 24% pacjentów w badaniu PRESTO (po 12 mies. obserwacji) oraz u 9% i 6% pacjentów w badaniu ASSIGN (po 26 tyg. obserwacji). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu PRESTO były: infekcje i infestacje ogółem (81% vs. 76%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem (25% vs. 23%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (11,3% vs. 22,5%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem (21,3% vs. 15,7%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (21,3% vs. 15,7%).

Z kolei w badaniu ASSIGN, po 26 tygodniach obserwacji najczęściej raportowano infekcje i infestacje (42,9% vs. 62,9%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (42,9% vs. 48,6%) oraz konieczność stosowania jakichkolwiek leków wspomagających (71,4% vs. 82,9%).

Jedyną IS różnicą zaobserwowaną w badaniu PRESTO była niższa częstość występowania poważnych infekcji i infestacji w ramieniu pacjentów stosujących produkt Neocate Syneo (9% vs. 20%; OR=0,38 (0,15; 0,96); p=0,036; NNH = 9). Natomiast w badaniu ASSIGN zaobserwowano IS różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie częstości występowania infekcji ucha (0% vs. 20%; OR=0,05 (0,003; 0,98); p=0,048; NNH=5) oraz konieczności stosowania leków wspomagających: przeciwniektoryjnych podawanych systemowo (8,6% vs. 33,3%; OR=0,19 (0,05; 0,74); p=0,02; NNH=4), dermatologicznych (17,1% vs. 45,7%; OR=0,25 (0,08; 0,74); p=0,013; NNH=4) oraz emolientów i innych środków ochronnych na skórę (5,7% vs. 28,6%; OR=0,15 (0,03; 0,75); p =0,021; NNH=5).

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie utraty pacjentów z badania Neocate Syneo w porównaniu do Neocate LCP w badaniu PRESTO i ASSIGN

Badanie	Punkt końcowy		Okres obserwacji	n/N (%)		OR [95% CI]*		
				Neocate Syneo	Neocate LCP			
PRESTO	Utrata pacjentów z badania	Infekcje i infestacje	8 tyg.	1/35 (2,9)	1/36 (2,8)	1,00 (0,00; 1,00)		
			26 tyg.	1/35 (2,9)	1/36 (2,8)	1,00 (0,00; 1,00)		
			Ogółem	2/70 (2,9)	2/72 (2,8)	1,00 (0,00; 1,00)		
		Z powodu AEs	8 tyg.	0/35 (0)	0/36 (0)	Peto 8,07 (0,81; 80,22) p = 0,08		
			26 tyg.	0/35 (0)	0/36 (0)	Peto 8,07 (0,81; 80,22) p = 0,08		
			Ogółem	0/70 (0)	0/72 (0)	Peto 8,07 (0,81; 80,22) p = 0,08		
		Wycofanie zgody	8 tyg.	2/35 (5,6)	3/36 (8,3)	0,67 (0,10; 4,25) p = 0,67		
			26 tyg.	3/35 (8,6)	4/36 (11,1)	0,75 (0,16; 3,62) p = 0,72		
			Ogółem	5/70 (7,1)	7/72 (9,7)	1,40 (0,40; 5,00) p = 0,56		
		ASSIGN	Utrata pacjentów z badania	Ogółem	8 tyg.	7/35 (20,0)*	4/36 (11,1)*	2,00 (0,53; 7,56) p = 0,31
					26 tyg.	9/35 (25,7)*	6/36 (16,7)*	1,73 (0,54; 5,52) p = 0,35
				Z powodu AEs	8 tyg.	3*/35 (8,6)*	0/36 (0)	Peto 8,07 (0,81; 80,22) p = 0,08
26 tyg.	3*/35 (8,6)*				0/36 (0)	Peto 8,07 (0,81; 80,22) p = 0,08		
Wycofanie zgody	8 tyg.			2/35 (5,6)*	3/36 (8,3)*	0,67 (0,10; 4,25) p = 0,67		
	26 tyg.			3/35 (8,6)*	4/36 (11,1)*	0,75 (0,16; 3,62) p = 0,72		

Badanie	Punkt końcowy		Okres obserwacji	n/N (%)		OR [95% CI]*
				Neocate Syneo	Neocate LCP	
		Inne	8 tyg.	2*/35 (5,6)*	1/36 (2,8)*	2,12 (0,18; 24,51) p = 0,55
			26 tyg.	3*/35 (8,6)*	2*/36 (0,6)*	1,59 (0,25; 10,17) p = 0,622

* Oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych;

W żadnym z badań nie zaobserwowano IS różnic między badanymi grupami w zakresie utraty pacjentów z badania (z jakiegokolwiek przyczyny, w żadnym z analizowanych okresów obserwacji).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Neocate Syneo w analizowanym wskazaniu.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na stronach internetowych URPL, EMA i FDA nie odnaleziono oceny bezpieczeństwa produktu Neocate Syneo.

Na etykiecie produktu Neocate Syneo zawarto następujące informacje:

- stosować pod nadzorem lekarza, po rozważeniu wszystkich możliwych sposobów żywienia, w tym karmienia piersią;
- produkt odpowiedni do stosowania jako jedyne źródło pożywienia dla niemowląt do ukończenia 1. roku życia oraz jako uzupełnienie diety dzieci w wieku powyżej 1. roku życia;
- Neocate Syneo zawiera Bifidobacterium breve M-16V i nie jest wskazany dla noworodków przedwcześnie urodzonych oraz dla niemowląt i dzieci z niedoborem odporności;
- w przypadku niemowląt i dzieci z centralnym dostępem żylnym (cewnikiem centralnym), żywionych enteralnie przez zgłębnik umieszczony w okolicy zaodźwiernikowej lub z zespołem krótkiego jelita, nie zaleca się stosowania produktu bez wcześniejszej pełnej oceny ryzyka i korzyści, dokonanej przez personel medyczny oraz uważnego monitorowania;
- produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego;
- zdrowie niemowlęcia/dziecka zależy od ścisłego przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu przygotowania, stosowania i przechowywania produktu; niewłaściwe przygotowanie i przechowywanie posiłku może stanowić zagrożenie dla zdrowia niemowlęcia/dziecka;
- ważna jest higiena jamy ustnej niemowlęcia/dziecka, gdyż przedłużający się lub zbyt częsty kontakt napojów lub pokarmów z zębami zwiększa ryzyko próchnicy; należy umyć zęby niemowlęcia/dziecka po ostatnim wieczornym karmieniu.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją: badanie PRESTO ([redacted], Chatchatee 2019_abstrakt) i badanie ASSIGN (Candy 2018, Fox 2019, Wopereis 2019), w których ocenianą interwencję porównywano z produktem Neocate LCP oraz badanie Burks 2015, w którym ocenianą interwencję porównywano z produktem Neocate Infant DHA/ARA. Ze względu na to, że w badaniu Burks 2015 komparator stanowił produkt nierefundowany w Polsce, w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia jego wyników.

Istotnie statystycznie różnice między analizowanymi grupami na korzyść ocenianej interwencji zaobserwowano w zakresie odsetków bifidobakterii oraz Eubacterium rectale/Clostridium coccoides (ER/CC) w kale. Zarówno w badaniu PRESTO, jak i w badaniu ASSIGN odsetek bifidobakterii w kale był IS wyższy w grupie pacjentów stosujących Neocate Syneo w porównaniu z grupą pacjentów stosujących Neocate LCP (badanie PRESTO:

; badanie ASSIGN: w populacji ITT po 8 tygodniach – mediana: 35,4% vs 9,7%; $p < 0,001$; po 12 tygodniach – mediana: 56,4% vs 9,1%; $p < 0,001$; po 26 tygodniach – mediana: 46,8% vs 11,5%; $p < 0,001$). W obu badaniach IS niższy w grupie interwencji był odsetek ER/CC w kale (badanie PRESTO:

; badanie ASSIGN: w populacji ITT po 8 tygodniach – mediana: 9,5% vs 24,2%; $p < 0,001$; po 12 tygodniach – mediana: 4,5% vs 25,8%; $p < 0,001$; po 26 tygodniach – mediana: 13,3% vs 23,0%; $p = 0,001$).

w badaniu ASSIGN wszystkie otrzymane wartości dla parametrów dotyczących oceny wzrostu mieściły się w zakresach referencyjnych, z czego różnice IS pomiędzy analizowanymi grupami zaobserwowano w badaniu ASSIGN w zakresie oceny obwodu głowy ($p = 0,013$) i Z-score obwodu głowy (0,954 vs. 0,495; $p = 0,019$) w 8 tygodniu obserwacji, co wynika z większego odchylenia od wartości referencyjnych w grupie badanej względem grupy kontrolnej.

W badaniu ASSIGN oceniano także objawy alergii, w postaci: objawów skórnych (zaczerwienienie, ścżenie, skorupienie/łuszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry), zmiany całkowitej liczby punktów w skali SCORAD względem wartości wyjściowych, ogólnoustrojowych oraz żołądkowo-jelitowych (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się) objawów alergii oraz symptomów w obrębie układu oddechowego (zatłoczony nos, kaszel, świszczący oddech). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami dla żadnego z ocenianych parametrów. Mediana całkowitej liczby punktów SCORAD spadła między 0. a 26. tygodniem o 6,0 pkt i 7,0 pkt odpowiednio w grupie testowej i kontrolnej, natomiast oszacowana przez wnioskodawcę średnia zmiana punktowa w 8. tygodniu obserwacji wyniosła -3,2 pkt w grupie Neocate Syneo oraz -7,37 pkt w grupie Neocate LCP ($MD = 4,17$; $p = 0,3$); należy przy tym wskazać, że minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie SCORAD kształtuje się na poziomie 8,7 punktowej różnicy (Bożek 2016, Oranje 2011).

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 88% pacjentów stosujących produkt Neocate Syneo i u 84% pacjentów stosujących komparator w badaniu PRESTO (po 12 mies. obserwacji) oraz u kolejno 71% i 80% pacjentów w badaniu ASSIGN (po 26 tyg. obserwacji). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły kolejno u 14% i 24% pacjentów w badaniu PRESTO (po 12 mies. obserwacji) oraz u 9% i 6% pacjentów w badaniu ASSIGN (po 26 tyg. obserwacji). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu PRESTO były: infekcje i infestacje ogółem (81% vs. 76%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem (25% vs. 23%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (11,3% vs. 22,5%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem (21,3% vs. 15,7%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (21,3% vs. 15,7%).

Z kolei w badaniu ASSIGN, po 26 tygodniach obserwacji najczęściej raportowano infekcje i infestacje (42,9% vs. 62,9%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (42,9% vs. 48,6%) oraz konieczność stosowania jakichkolwiek leków wspomagających (71,4% vs. 82,9%).

Jedyną IS różnicą zaobserwowaną w badaniu PRESTO w zakresie profilu bezpieczeństwa była niższa częstość występowania poważnych infekcji i infestacji (tj. prowadzących do hospitalizacji) w ramieniu pacjentów stosujących produkt Neocate Syneo (9% vs. 20%; $OR = 0,38$ (0,15; 0,96); $p = 0,036$; $NNH = 9$). Natomiast w badaniu ASSIGN zaobserwowano IS różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie częstości występowania infekcji ucha (0% vs. 20%; $OR = 0,05$ (0,003; 0,98); $p = 0,048$; $NNH = 5$) oraz konieczności stosowania leków wspomagających: przeciwinfekcyjnych podawanych systemowo (8,6% vs. 33,3%; $OR = 0,19$ (0,05; 0,74); $p = 0,02$;

NNH=4), dermatologicznych (17,1% vs. 45,7%; OR=0,25 (0,08; 0,74); p=0,013; NNH=4) oraz emolientów i innych środków ochronnych na skórę (5,7% vs. 28,6%; OR=0,15 (0,03; 0,75); p =0,021; NNH=5).

Istotnym jest, że

, aczkolwiek nie zaobserwowano różnic istotnych statycznie między badanymi grupami. Należy podkreślić, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono tolerancję na mleko krowie w proszku po 12 miesiącach był niższy w grupie stosującej Neocate Syneo względem grupy stosującej Neocate LCP (populacja ogółem: 45% vs 52%), jednakże po 24 miesiącach odsetek ten był wyższy – odpowiednio 64% vs 59%. Z kolei w badaniu ASSIGN pierwszorzędownymi punktami końcowymi były punkty surogatowe (zawartość bakterii w kale). Jak wskazano powyżej zarówno w badaniu PRESTO, jak i w badaniu ASSIGN, różnice IS na korzyść ocenianej interwencji zaobserwowano jedynie dla punktów surogatowych. Wnioskodawca wskazuje przy tym (bazując na wynikach analizy bezpieczeństwa), że dodatkowy efekt zdrowotny płynący ze stosowania mieszanki elementarnej (AAF) z synbiotykiem, zamiast AAF bez synbiotyku, to niższe ryzyko hospitalizacji z powodu infekcji i infestacji dzięki zmianom w mikrobiocie jelitowej (jak wskazano wyżej – IS wyższy odsetek bifidobakterii oraz IS niższy odsetek ER/CC w kale; IS niższy odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu infekcji i infestacji). Podobne wnioski przedstawiono w przeglądzie Sorensen 2021, przy czym jego autorzy wskazują, że podejrzewa się, iż ww. zmiany wynikają ze zmian w mikrobiocie jelitowej pomimo trudności w przypisaniu tych efektów bezpośrednio stosowaniu AAF+synbiotyk.

Należy także wskazać, że w AKL wnioskodawcy ocenianą interwencję bezpośrednio porównano z jednym z wybranych przez wnioskodawcę komparatorów, tj. Neocate LCP (jedną spośród refundowanych mieszanek elementarnych, ang. *amino-acid formula*, AAF, bez synbiotyku), a do badań włączano pacjentów do ukończenia 13. miesiąca życia (wnioskowane wskazanie obejmuje całą populację pediatryczną).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności postępowania dietetycznego z udziałem produktu Neocate Syneo – mieszanki elementarnej (AAF) wzbogaconej synbiotykiem (probiotykiem *Bifidobacterium breve* M-16V + prebiotykiem scFOS/lcFOS) – stosowanego u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z mieszankami elementarnymi (AAF) bez synbiotyku.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 52-tygodniowy horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Brak (horyzont czasowy nieprzekraczający jednego roku).

Model

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano prosty model skonstruowany w programie MS Excel 2016. W modelu określono wyjściowy stan pacjenta: ciężka alergia na białka mleka krowiego/złożona nietolerancja białek pokarmowych. Dodatkowo uwzględniono [redacted], ze względu na ich istotny wpływ na jakość życia pacjenta. Na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego [redacted]

[redacted] wyznaczono prawdopodobieństwo znalezienia się w stanie [redacted]

Na podstawie polskich danych epidemiologicznych (Korycka 2001, Kuchar 2017) założono, że w rozważanym horyzoncie czasowym jeden pacjent może doświadczyć maksymalnie [redacted] trwającej średnio 8,5 dnia. Ze względu na krótki horyzont czasowy oraz brak danych na temat śmiertelności w analizowanej populacji w modelu nie uwzględniono stanu zgon.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Źródłem danych klinicznych wykorzystanych w modelu wnioskodawcy jest badanie PRESTO (charakterystyka badania: rozdz. 4.1.3.1). Wnioskodawca zakłada, że [redacted]

Wykorzystane w AE odsetki stanowiące [redacted]

prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, [REDAKTOWANE]

Należy również wskazać, że wszystkie ograniczenia analizy klinicznej (patrz: rozdz. 4.1.4.) wnioskodawcy stanowią również ograniczenie analizy ekonomicznej.

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 1.3.2):

- koszt ocenianej interwencji;
- koszt komparatora (aktualnie refundowane AAF bez synbiotyku);
- koszty leczenia [REDAKTOWANE]

Koszt wnioskowanej technologii

W analizie wnioskodawcy założono, że środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Koszty wnioskowanej technologii

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CD	WDS
Neocate Syneo, proszek, [REDAKTOWANE]	Bez RSS						
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

CZN – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **CD** – cena detaliczna; **WLF** – wysokość limitu finansowania; **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Zgodnie z danymi zawartymi w badaniu włączonym do analizy klinicznej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Na tej podstawie oszacowano średni koszt dzienny zużycia produktu Neocate Syneo wynoszący z perspektywy NFZ/wspólnej [REDAKTOWANE] bez RSS oraz [REDAKTOWANE] z RSS.

Koszt komparatorów

Jako komparatory produktu Neocate Syneo (AAF + synbiotyku) wybrano finansowane ze środków publicznych mieszanki aminokwasowe (AAF) bez dodatku synbiotyku, tj. Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO, Neocate Junior (o smaku neutralnym, truskawkowym i waniliowym) oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR. W celu wyznaczenia średniego kosztu 1 ml gotowej mieszanki AAF bez synbiotyku skalkulowano koszt 1 ml każdego z aktualnie refundowanych produktów rozważanych w ramieniu komparatora oraz uwzględniono ich udziały w rynku (wyznaczone w ramach analizy wpływu na budżet).

Zużycie komparatora wyznaczono w oparciu o dane na temat [REDAKTOWANE]

Tabela 25. Koszty stosowania komparatora (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 1.3.2.2.)

Element informacji o produkcie / składowa wyznaczenia kosztu		Neocate LCP	Nutramigen PURAMINO	Neocate Junior (smak neutralny)	Neocate Junior (smak truskawkowy)	Neocate Junior (smak waniliowy)	Nutramigen PURAMINO JUNIOR
Koszt/opakowanie [zł]	Perspektywa NFZ	150,59	139,58	118,12	118,12	118,12	122,13
	Perspektywa wspólna	153,79	142,78	127,45	128,33	128,33	125,33
Ilość proszku w 100 ml gotowego produktu [g]		13,5	13,5	20,9	20,9	20,9	20,4

Element informacji o produkcie / składowa wyznaczenia kosztu		Neocate LCP	Nutramigen PURAMINO	Neocate Junior (smak neutralny)	Neocate Junior (smak truskawkowy)	Neocate Junior (smak waniliowy)	Nutramigen PURAMINO JUNIOR
Zawartość opakowania [ml gotowego produktu]*		2 962,96	2 962,96	1 917,81	1 917,81	1 917,81	1 960,78
Koszt/ml gotowego produktu [zł]	Perspektywa NFZ	0,051	0,047	0,062	0,062	0,062	0,062
	Perspektywa wspólna	0,052	0,048	0,066	0,067	0,067	0,064
Aktualny udział w rynku refundowanych AAF [%]		30,12%	17,90%	32,41%	1,66%	3,10%	14,80%
Średni ważony koszt/ml gotowej mieszanki [zł]	Perspektywa NFZ	0,056					
	Perspektywa wspólna	0,058					
Średnie dzienne zużycie komparatora [ml]							
Koszt produktu/dzienne zużycie [zł]	Perspektywa NFZ						
	Perspektywa wspólna						

*Wyznaczono w oparciu o informację na temat zawartości opakowań (400 g) i ilości proszku w 100 ml gotowego produktu.

Koszty leczenia szpitalnego

Zgodnie z danymi z badania [redacted], w związku z czym w ramach AE wnioskodawca przyjął, że leczenie ww. zdarzeń odbywa się w warunkach szpitalnych. Według informacji zawartych w opisie wyników badania [redacted]

będzie odbywać się w ramach grup JGP przyporządkowanych do sekcji P: Choroby dzieci – leczenie zachowawcze. W oparciu o załącznik nr 1a do Zarządzenia nr Nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31.03.2021 r. dotyczącego katalogu grup JGP dokonano wyceny punktowej wybranych grup. Przyjęto przy tym, że 1 pkt = 1 zł.

Tabela 26. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem [redacted] (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 1.3.2.3.)

Kod i nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Cena/1 pkt [zł]	Koszt jednostkowy JGP – persp. NFZ/wspólna [zł]	Średni koszt hospitalizacji – persp. NFZ/wspólna [zł]
P06 Małe infekcje (w tym choroby immunologiczne)	2 433	1,00	2 433,00	2 852,00
P12 Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	1 738		1 738,00	
P22 Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit	2 781		2 781,00	
P41 Choroby zapalne jelit < 18 r.ż.	4 456		4 456,00	

Komentarz analityka Agencji

Wnioskodawca przyjął średni koszt hospitalizacji na podstawie kosztu 4 grup JGP, natomiast dane NFZ dot. hospitalizacji JGP wskazują, że najdroższa z tych grup (P41) jest rzadko realizowana – jej udział wśród 4 grup uwzględnionych przez wnioskodawcę wyniósł ok. 3% w 2019 r. (dane NFZ: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/raport-dot-hospitalizacji-jgp-pazdziernik-2020>, dostęp: 17.08.2021 r.). Nie uwzględniając tej grupy w oszacowaniach kosztu hospitalizacji ICUR wzrasta, aczkolwiek nie zmienia to wnioskowania w żadnym z wariantów analizy ekonomicznej.

Użyteczności stanów zdrowia

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę systematycznego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia do analizy włączono przegląd systematyczny Kwon 2018, w którym przeprowadzono metaanalizę danych

uzyskanych w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych w populacji pediatrycznej opublikowanych do końca grudnia 2015 roku m.in. w bazach: PubMed, Embase, Cochrane Library. Obejmuje on wartości wyznaczone różnymi metodami w różnych skalach, w tym m.in. EQ-5D, EQ-5D VAS, VAS, SG, TTO, HUI. Podziału stanów zdrowia dokonano w oparciu o klasyfikację ICD-10. Wyróżniono 101 stanów zdrowia, a wyniki dla poszczególnych stanów przedstawiono w postaci średniej ważonej (dla każdej skali osobno). Spośród dostępnych wartości otrzymanych różnymi metodami pomiaru wnioskodawca wybrał wartości przedstawione w skali EQ-5D, która jest rekomendowana przez NICE.

Wykorzystując dane z publikacji Kwon 2018, w przypadku niemowląt i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych doświadczających [redacted] wnioskodawca wyznaczył wartość *disutility* związaną z wystąpieniem [redacted] jako różnicę między użytecznością dla stanu *populacja ogólna* wynoszącą 0,948 i wyznaczoną średnią użytecznością dla stanu [redacted] (0,475) (oszacowane na podstawie stanu *nieżyt żołądkowo-jelitowy*). Skalkulowana w ten sposób wartość *disutility* wyniosła 0,474. Wartość użyteczności dla stanu wyjściowego modelu wynoszącą 0,840 (na podstawie stanu *alergia*) obniżono o wyznaczoną wartość *disutility* uzyskując wykorzystaną w analizie podstawowej wartość 0,367.

Tabela 27. Uwzględnione w modelu wartości użyteczności

Stan w modelu	Opis	Wartość użyteczności przyjęta w analizie
Ciężka alergia na białka mleka krowiego lub złożona nietolerancja białek pokarmowych	Stan wyjściowy	0,840
[redacted] u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych	Stan uwzględniający wystąpienie zdarzenia – [redacted]	0,367

Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku horyzontu czasowego nie przekraczającego 1 roku nie ma konieczności przeprowadzania dyskontowania.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Neocate Syneo (AAF+synbiotyki)	AAF bez synbiotyku	Neocate Syneo (AAF+synbiotyki)	AAF bez synbiotyku
	bez RSS		z RSS	
perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	12 354,29	[redacted]	12 354,29
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	824 188		[redacted]	
perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)				
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	12 900,53	[redacted]	12 900,53
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Neocate Syneo (AAF+synbiotyki)	AAF bez synbiotyku	Neocate Syneo (AAF+synbiotyki)	AAF bez synbiotyku
	bez RSS		z RSS	
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	579 256			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo (preparat AAF z synbiotykiem) w miejsce preparatów AAF bez synbiotyku jest droższe [redacted] bez uwzględnienia RSS, zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł 824 188 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 579 256 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W przypadku uwzględnienia RSS stosowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo (preparat AAF z synbiotykiem) w miejsce preparatów AAF bez synbiotyku jest [redacted], zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ [redacted] bez RSS oraz [redacted] zł z RSS, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS.

Bez uwzględnienia RSS oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto, natomiast w przypadku uwzględnienia RSS wartości te są [redacted].

Niniejszy problem decyzyjny nie dotyczy technologii lekowej, w związku z czym **okoliczności, o których mowa w art. 13 ust.3 ustawy o refundacji nie mają zastosowania.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano wpływ skrajnych wartości kluczowych parametrów na wyniki. Przetestowano łącznie 12 scenariuszy, w których przyjęto wartości minimalne i maksymalne kluczowych parametrów:

- średnie dziennie zużycie interwencji i komparatora (min.; maks.);
- prawdopodobieństwo wystąpienia [redacted] (min; maks.);
- czas trwania [redacted] (min.; maks.);
- koszt leczenia [redacted] (min.; maks.);
- użyteczność w stanie: ciężka alergia na białka mleka krowiego lub złożona nietolerancja białek pokarmowych (min; maks.);
- użyteczność w stanie: [redacted] u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych (min.; maks.).

Z perspektywy NFZ w wariacie bez RSS największy wpływ na spadek wartości ICUR ma przyjęcie minimalnego dziennego zużycia interwencji i komparatora (-136%), natomiast na wzrost – przyjęcie zużycia maksymalnego (+136%). W przypadku uwzględnienia RSS największy wpływ na spadek wartości ICUR ma [redacted] natomiast na wzrost – [redacted]

² 155 514 zł/QALY

Z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS największy wpływ na spadek wartości ICUR, podobnie jak z perspektywy NFZ, ma przyjęcie minimalnego dziennego zużycia interwencji i komparatora (-176%), natomiast na wzrost – przyjęcie zużycia maksymalnego (+176%). W przypadku uwzględnienia RSS największy wpływ na spadek wartości ICUR ma [redacted] natomiast na wzrost – [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniają wnioskowania z analizy głównej. W przypadku nieuwzględnienia RSS produkt Neocate Syneo jest technologią droższą [redacted] od wybranego komparatora, z wyjątkiem scenariusza zakładającego minimalne zużycie interwencji i komparatora, w którym produkt Neocate Syneo jest technologią dominującą. W przypadku uwzględnienia RSS Neocate Syneo jest technologią [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach analizy klinicznej technologię wnioskowaną porównano z jednym z wybranych komparatorów, tj. Neocate LCP, gdyż nie odnaleziono innych badań porównujących Neocate Syneo z pozostałymi, finansowanymi ze środków publicznych, mieszankami AAF bez synbiotyku. Mimo odnalezienia badania dla jednego z komparatorów (Nutramigen Puramino) nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego ze względu na znaczną heterogeniczność badań.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont 52-tygodniowy, co jest zgodne z okresem obserwacji uwzględnionym w analizie klinicznej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku horyzontu czasowego nie przekraczającego 1 roku nie ma konieczności przeprowadzania dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości obejmującą 12 scenariuszy.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń modelu. Ze względu na prostą budowę analitycy Agencji również nie zidentyfikowali ograniczeń jego założeń oraz struktury.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- (...) ograniczeniem niniejszej analizy ekonomicznej jest uwzględnione [redacted] Biorąc pod uwagę, iż produkt Neocate Syneo przeznaczony jest dla niemowląt i dzieci, należy się spodziewać, iż z wiekiem ich potrzeby żywieniowe ulegają zmianie. Ma to swoje odzwierciedlenie w normach żywieniowych, zgodnie z którymi w pierwszym roku życia zapotrzebowanie na mleko/mieszanki mlekozastępcze jest najwyższe (w 2.-4. miesiącu życia osiąga 840 ml), po czym spada do poziomu 250-500 ml. W związku z powyższym niepewność wynikająca z wykorzystania w analizie podstawowej średnich objętości porównywanych AAF (z/bez synbiotyku) została przetestowana w analizie wrażliwości [redacted]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W piśmie Agencji w sprawie niespełniania wymagań minimalnych nr OT.4230.12.2021.BK.2 zwrócono uwagę na brak uwzględnienia wyników badania ASSIGN w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W odpowiedzi przedstawiono uzasadnienie, zgodnie z którym biorąc pod uwagę heterogeniczność metodologiczną i kliniczną badań włączonych do AKL konieczne było dokonanie wyboru źródła danych. Uwzględnienie wyników badania PRESTO w przedłożonej analizie ekonomicznej jest (...) 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). Wyniki obu badań są spójne (patrz rozdz. 4.2.1), aczkolwiek w badaniu ASSIGN nie raportowano wyników dotyczących [redacted] Biorąc pod uwagę rozbieżności w raportowaniu wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa (patrz rozdz. 4.2.1.2) wyniki AE wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.
- Dzienny koszty terapii wnioskowanej oszacowano w oparciu o [redacted], podczas gdy w analizie wpływu na budżet oszacowania te oparto o kaloryczność produktów i zalecane spożycie energii. Na powyższe niezgodności zwrócono uwagę w piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca podkreślił, że szacowanie dziennego kosztu mieszanek na podstawie zużycia mililitrów jest uzasadnione metodologicznie, gwarantuje bowiem spójność danych wejściowych z zakresu skuteczności klinicznej, jak i uwzględnionych kosztów (w obu przypadkach opierano się na [redacted]). Z kolei w analizie wpływu na budżet nie uwzględniano efektu zdrowotnego, przez co oszacowania kosztu komparatora oparto na kaloryczności i zalecanym spożyciu energii. W opinii analityków Agencji podejście przyjęte w analizie ekonomicznej wydaje się być prawidłowe, natomiast konieczne jest zachowanie spójności między AE i BIA w zakresie kosztów – w tym celu założenia z AE należałoby przyjąć także w BIA. W związku z powyższym w ramach BIA przeprowadzono obliczenia własne (patrz rozdz. 6.3.3.), w których uwzględniono koszty przyjęte w ramach AE.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z obliczeniami w modelu wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania mieszanki elementarnej wzbogaconej synbiotykiem (*Bifidobacterium breve* M-16 V + scFOS/lcFOS) tj. produktu Neocate Syneo stanowiącego żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono prostą analizę kosztów przeprowadzoną w Wielkiej Brytanii dotyczącą wnioskowanej technologii wykonaną w ramach przeglądu systematycznego Sorensen 2021b. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ww. publikacji zastosowanie mieszanki elementarnej z synbiotykiem zamiast AAF bez synbiotyku wiąże się z oszczędnościami wynoszącymi 164,05 £/pacjent/rok w wariacie opierającym się na zużyciu porównywanych mieszanek zaczerpniętym z badania PRESTO oraz 338,77 £/pacjent/rok w wariacie opierającym się na średnim ważonym zużyciu z badań PRESTO, ASSIGN i Harvey 2014.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Jednakże biorąc pod uwagę stosunkowo niewielki efekt inkrementalny wynoszący [REDACTED] QALY postanowiono przedstawić roczny koszt stosowania wszystkich porównywanych technologii u jednego pacjenta w ciągu roku przy założeniu dawkowania przyjętego w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 30. Roczny koszt stosowania porównywanych interwencji u jednego pacjenta na rok

Element informacji o produkcie / składowa wyznaczenia kosztu		Neocate LCP	Nutramigen PURAMINO	Neocate Junior	Neocate Junior	Neocate Junior	Nutramigen PURAMINO JUNIOR	Neocate Syneo	
				(smak neutralny)	(smak truskawkowy)	(smak waniliowy)		bez RSS	z RSS
Koszt/opakowanie [zł]	Perspektywa NFZ	150,59	139,58	118,12	118,12	118,12	122,13		
	Perspektywa wspólna	153,79	142,78	127,45	128,33	128,33	125,33		
Zawartość opakowania [ml gotowego produktu]		2 962,96	2 962,96	1 917,81	1 917,81	1 917,81	1 960,78		
Średnie dzienne zużycie produktu [ml]									
Liczba dziennych dawek w opakowaniu									
Liczba opakowań w roku									
Koszt na pacjenta na rok [zł]	Perspektywa NFZ	10 752,92	9 966,75	13 030,89	13 030,89	13 030,89	13 178,01		
	Perspektywa wspólna	10 981,42	10 195,25	14 060,17	14 157,25	14 157,25	13 523,29		

W wariantcie bez RSS z perspektywy NFZ roczny koszt stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo przez jednego pacjenta jest [redacted] od rocznego kosztu stosowania wszystkich komparatorów, natomiast z perspektywy wspólnej koszt ten jest [redacted] w porównaniu do stosowania produktów Neocate LCP oraz Nutramigen PURAMINO.

W wariantcie z RSS z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, roczny koszt stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo przez jednego pacjenta jest [redacted] od rocznego kosztu stosowania produktów Neocate LCP oraz Nutramigen PURAMINO, natomiast w pozostałych przypadkach koszt ten jest [redacted].

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której wnioskowaną interwencję porównano z mieszankami elementarnymi (AAF) bez synbiotyku. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo (preparat AAF z synbiotykiem) w miejsce preparatów AAF bez synbiotyku jest droższe [redacted] bez uwzględnienia RSS, zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł 824 188 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 579 256 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W przypadku uwzględnienia RSS stosowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo (preparat AAF z synbiotykiem) w miejsce preparatów AAF bez synbiotyku jest [redacted], zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wynosi z perspektywy NFZ [redacted] bez RSS oraz [redacted] zł z RSS, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS. Bez uwzględnienia RSS oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto, natomiast w przypadku uwzględnienia RSS wartości te są [redacted]. Niniejszy problem decyzyjny nie dotyczy technologii lekowej, w związku z czym okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie mają zastosowania.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano wpływ skrajnych wartości kluczowych parametrów na wyniki. Przetestowano łącznie 12 scenariuszy, w których przyjęto wartości minimalne i maksymalne parametrów pochodzących z analizy podstawowej. Z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS największy wpływ na spadek wartości ICUR ma przyjęcie minimalnego dziennego zużycia interwencji i komparatora (-136%), natomiast na wzrost przyjęcie zużycia maksymalnego (+136%). W przypadku uwzględnienia RSS największy wpływ na spadek wartości ICUR ma [redacted] natomiast na wzrost [redacted]. Z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS największy wpływ na spadek wartości ICUR, podobnie jak z perspektywy NFZ, ma przyjęcie minimalnego dziennego zużycia interwencji i komparatora (-176%), natomiast na wzrost przyjęcie zużycia maksymalnego (+176%). W przypadku uwzględnienia RSS największy wpływ na spadek wartości ICUR ma [redacted] natomiast na wzrost [redacted].

Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniają wnioskowania z analizy głównej. W przypadku nieuwzględnienia RSS produkt Neocate Syneo jest technologią droższą [redacted] od wybranego komparatora, z wyjątkiem scenariusza zakładającego minimalne zużycie interwencji i komparatora, w którym produkt Neocate Syneo jest technologią dominującą. W przypadku uwzględnienia RSS Neocate Syneo jest technologią [redacted].

Jednym z ograniczeń analizy ekonomicznej jest oparcie założeń i danych wejściowych wyłącznie na jednym badaniu włączonym do AKL – badaniu PRESTO, z pominięciem wyników badania ASSIGN. Wyniki obu badań są spójne (patrz rozdz. 4.2.1), aczkolwiek w badaniu ASSIGN nie raportowano wyników dotyczących [redacted].

Biorąc pod uwagę rozbieżności w raportowaniu wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa (patrz rozdz. 4.2.1.2) wyniki AE wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością. Dodatkowo w ramach analizy klinicznej technologię wnioskowaną porównano wyłącznie z jednym z wybranych komparatorów, tj. Neocate LCP, gdyż nie odnaleziono innych badań porównujących Neocate Syneo z pozostałymi, finansowanymi ze środków publicznych, mieszankami AAF bez synbiotyku. Mimo odnalezienia badania dla jednego z komparatorów (Nutramigen Puramino) nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego ze względu na znaczną heterogeniczność badań. Biorąc pod uwagę powyższe, przy interpretacji wyników AE należy mieć na względzie, iż efekty zdrowotne uwzględnione w modelowaniu w ramieniu technologii alternatywnej zostały zaczerpnięte z wyników badania, w którym komparatorem był preparat Neocate LCP, nie zaś cała grupa mieszanek elementarnych bez synbiotyku. Przy uwzględnieniu w ramieniu komparatora wyłącznie produktu Neocate LCP w wariancie bez RSS ICUR wzrasta do wysokości 1 660 797 zł/QALY (↑102%) z perspektywy NFZ, natomiast z perspektywy wspólnej do 1 666 923 zł/QALY (↑188%). W tym wariancie

wnioskowanie z analizy podstawowej nie ulega zmianie – śsspż Neocate Syneo jest droższy [redacted] od wybranego komparatora, a oszacowany ICUR znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności. Z kolei w wariantcie z RSS ICUR [redacted] z perspektywy NFZ, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] Uwzględnienie instrumentu dzielenia ryzyka powoduje [redacted] z analizy podstawowej – terapia Neocate Syneo [redacted]

Dodatkowo biorąc pod uwagę stosunkowo niewielki efekt inkrementalny wynoszący [redacted] QALY postanowiono przedstawić roczny koszt stosowania wszystkich porównywanych technologii u jednego pacjenta w ciągu roku przy założeniu dawkowania przyjętego w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy. W wyniku oszacowań własnych wykazano, iż w wariantcie bez RSS z perspektywy NFZ roczny koszt stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo przez jednego pacjenta jest [redacted] od rocznego kosztu stosowania wszystkich komparatorów, natomiast z perspektywy wspólnej koszt ten jest [redacted] w porównaniu do stosowania produktów Neocate LCP oraz Nutramigen PURAMINO. W wariantcie z RSS z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, roczny koszt stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo przez jednego pacjenta jest [redacted] od rocznego kosztu stosowania produktów Neocate LCP oraz Nutramigen PURAMINO, natomiast w pozostałych przypadkach koszt ten jest [redacted].

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelu wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie *skutków finansowych dla budżetu NFZ oraz NFZ i pacjenta wprowadzenia refundacji produktu Neocate Syneo stanowiącego żywność specjalnego przeznaczenia medycznego stosowaną w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjentów).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2022-2023).

Populacja

Populację docelową analizy stanowią niemowlęta i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego oraz złożoną nietolerancją białek pokarmowych wymagające postępowania dietetycznego z użyciem mieszanki elementarnej.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący, który zakłada, że produkt Neocate Syneo nie jest refundowany.

Scenariusz nowy zakładający refundację preparatu Neocate Syneo w populacji docelowej, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom [REDACTED].

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących: prognozowanej sprzedaży produktu Neocate Syneo w scenariuszu nowym (obniżenie lub wzrost o 10%) oraz alternatywnej prognozy udziałów wariantów smakowych produktu Neocate Junior, który stanowi komparator dla ocenianej technologii. Łącznie przetestowano 3 alternatywne scenariusze.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 1.4, 1.6 BIA wnioskodawcy, szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 1.5 BIA wnioskodawcy.

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych
		I. rok	II. rok	
A.	Populacja niemowląt i dzieci z ciężką postacią alergii na białka mleka krowiego i bez alergii wielopokarmowej ¹	1 924	1 893	
B.	Populacja niemowląt i dzieci z alergią wielopokarmową, u których stosowanie eHF nie przynosi efektów klinicznych i wskazane jest zastosowanie diety opartej na AAF	5 058	5 009	
C.	Liczebność populacji docelowej (populacja maksymalna) ³	6 982	6 902	A. + B.
D.	Liczba pacjentów, u których Neocate Syneo będzie stosowana, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej			

Komentarz analityka Agencji:

Wnioskodawca przytacza dokładne oszacowania populacji niemowląt i dzieci z ciężką postacią alergii na białka mleka krowiego i bez alergii wielopokarmowej oraz z alergią wielopokarmową, u których stosowanie mieszanek eHF (mieszanek hydrolizatów białek mleka) nie przynosi efektów klinicznych i wskazane jest zastosowanie diety opartej na mieszkankach aminokwasowych (AAF). Natomiast szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej, u której Neocate Syneo może być stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej nie zostały oparte na opisanych powyżej oszacowaniach, a na

Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że

Dawkowanie

Mieszanki elementarne, do których należy produkt Neocate Syneo, nie posiadają zdefiniowanej przez WHO dziennej dawki dobowej (DDD), dlatego też wnioskodawca posłużył się średnimi dziennymi dawkami (DD) stosowanymi u dzieci i niemowląt, oszacowanymi na podstawie zapotrzebowania kalorycznego w tych grupach wiekowych.

Dawkowanie mieszanek elementarnych (Neocate Syneo i komparatorów) przyjęto na podstawie średniego dobowego zapotrzebowania energetycznego niemowląt i dzieci (na podstawie Szajewska 2017) oraz średniego udziału spożycia mleka w dobowym zapotrzebowaniu energetycznym (zgodnie z zalecaniami Szajewska 2017, Weker 2014, Grupa ekspertów IMiD 2012 – od urodzenia do 4 m.ż. mleko stanowi 100% diety dziecka, w kolejnych miesiącach i latach życia udział mleka w diecie spada na rzecz innych pokarmów).

Szczegóły: BIA wnioskodawcy rozdz. 1.6.

Wnioskodawca zakłada 100% *compliance* (pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania), szczegóły: BIA wnioskodawcy, rozdz. 1.4.7.

Koszty

Na podstawie obliczonych DD dla ww. grup pacjentów wnioskodawca wyznaczył liczbę DD w opakowaniu każdego z analizowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz koszt DD dla danego produktu z perspektywy NFZ i wspólnej, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Szczegóły: BIA wnioskodawcy rozdz. 1.6.

Tabela 32. Dienne koszty stosowania Neocate Syneo i komparatorów

Nazwa handlowa	Wariant	Cena detaliczna/ opakowanie [zł]	Kwota refundacji NFZ/ opakowanie [zł]	Liczba DD/ opakowanie	Koszt DD [zł] perspektywa	
					NFZ	wspólna
Neocate Syneo						
Neocate LPC		153,79	150,59			
Nutramigen PURAMINO		142,78	139,58			
Neocate Junior (o smaku neutralnym)		127,45	118,12			
Neocate Junior (o smaku truskawkowy)		128,33	118,12			
Neocate Junior (o smaku waniliowy)		128,33	118,12			
Nutramigen PURAMINO JUNIOR		125,33	122,13			

Komentarz analityka Agencji

Wnioskodawca przyjmuje różne podejście w szacowaniu kosztu dziennego terapii wnioskowanej w analizie ekonomicznej (na podstawie zużycia ml w badaniu , patrz rozdz. 5.1.2.) i w analizie wpływu na budżet (na podstawie kaloryczności), przez co w obu analizach wartość ww. kosztu się różni. Na powyższe zwrócono

uwagę w piśmie AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca podkreślił, że szacowanie dziennego kosztu mieszanek na podstawie zużycia mililitrów, w przypadku analizy ekonomicznej jest uzasadnione metodologicznie, gdyż gwarantuje spójność danych wejściowych z zakresu skuteczności klinicznej, natomiast w analizie wpływu na budżet nie uwzględniano efektu zdrowotnego, przez co oszacowania kosztu komparatora oparto na kaloryczności i zalecanej ilości spożyciu energii. W opinii analityków Agencji podejście przyjęte w analizie ekonomicznej wydaje się być prawidłowe, dlatego też, aby zachować spójność między AE i BIA w zakresie kosztów przeprowadzono obliczenia własne (patrz rozdz. 6.3.3.), w których uwzględniono koszty przyjęte w ramach AE.

Udziały w rynku

Wnioskodawca wyznaczył udziały w rynku poszczególnych produktów obecnie refundowanych obliczając odsetek zrefundowanych kcal każdego z produktów, mnożąc liczbę zrefundowanych opakowań przez liczbę kcal w opakowaniu. Następnie wyznaczono udziały wariantów smakowych Neocate Junior. Na tej podstawie wnioskodawca oszacował prognozowane liczby zrefundowanych kcal oraz DD komparatorów.

W nowym scenariuszu wnioskodawca przedstawia

Komentarz analityka Agencji

Wnioskodawca nie podaje na jakiej podstawie przyjmuje przedstawione powyżej wartości. Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, iż

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	6 982	6 902
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	379	759

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo, spowoduje

-

-

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
bez RSS				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego śsspż	0	0	0	0
Koszty pozostałe	90 574 614	91 444 343	93 762 449	94 449 091
Koszty sumaryczne	90 574 614	91 444 343	93 762 449	94 449 091

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego śsspż				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego śsspż				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
z RSS				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego śsspż	0	0	0	0
Koszty pozostałe	90 574 614	91 444 343	93 762 449	94 449 091
Koszty sumaryczne	90 574 614	91 444 343	93 762 449	94 449 091
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego śsspż				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego śsspż				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Analiza podstawowa wykazała również

•

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Mimo przeprowadzania złożonych oszacowań populacji, w której śsspż Neocate Syneo może zostać zastosowany, wnioskodawca założył wielkość populacji docelowej na podstawie
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca założył wielkość refundacji na podstawie [redacted]. Wiarygodność takich założeń jest znacznie ograniczona i niemożliwa do zweryfikowania.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano 3 alternatywne scenariusze, w tym scenariusz minimalny i maksymalny.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- Oszacowanie wielkości populacji docelowej, tj. zgodnej z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym przeprowadzono w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania ciężkiej postaci alergii na białka mleka krowiego, odsetka dzieci z alergią na inne pokarmy wśród dzieci z alergią na białka mleka krowiego, częstości występowania alergii wielopokarmowej oraz odsetka pacjentów z alergią wielopokarmową, u których stosowanie hydrolizatów nie przynosi efektów klinicznych. Jednak przedstawioną w rozdziale 1.5 populację należy traktować jako maksymalną, ponieważ [redacted]
- W związku z przytoczonymi wyżej ograniczeniami zużycie zasobów w niniejszej analizie oparto na danych dotyczących wielkości refundacji mieszanek elementarnych stosowanych w rozważanej populacji docelowej (rozdział 1.8).

Dodatkowe ograniczenia

- Wnioskodawca przytacza dokładne oszacowania populacji niemowląt i dzieci z ciężką postacią alergii na białka mleka krowiego i bez alergii wielopokarmowej oraz z alergią wielopokarmową, u których stosowanie mieszanek eHF (mieszanek hydrolizatów białek mleka) nie przynosi efektów klinicznych i wskazane jest zastosowanie diety opartej na mieszankach aminokwasowych (AAF). Szacunki te są oparte na ogólnodostępnych danych: [redacted]

Ponadto wnioskodawca przytacza lub wylicza [redacted]

[redacted]. Natomiast szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej, u której Neocate Syneo może być stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej nie zostały oparte na opisanych powyżej oszacowaniach, a na [redacted]

Podobnie w przypadku oszacowania udziału nowego produktu w rynku, wnioskodawca podaje odsetek rynku, jaki w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej przejmie śsspż Neocate Syneo, nie podając źródeł, na podstawie których dokonał oszacowań. Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, [redacted]

Ze względu na powyższe, nie ma możliwości zweryfikowania danych i oceny oszacowań dokonanych przez wnioskodawcę w zakresie liczebności populacji, która będzie stosowała ocenianą technologię w scenariuszu nowym, a co za tym idzie – również w zakresie prognozowanych wydatków płatnika publicznego.

- Wnioskodawca przyjmuje różne podejście w szacowaniu kosztu dziennego terapii wnioskowanej w analizie ekonomicznej (na podstawie zużycia ml w [redacted], patrz rozdz. 5.1.2.) i w analizie wpływu na budżet (na podstawie kaloryczności, patrz rozdz. 6.1.2.), przez co w obu analizach wartość ww. kosztu się różni. Biorąc pod uwagę powyższe przeprowadzono obliczenia własne, w których uwzględniono koszty przyjęte w AE.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, obejmującą analizę jednokierunkową, w której testowano zmienność parametrów dotyczących: obniżenia o 10% (A1, scenariusz [redacted]) lub wzrostu o 10% (B1, scenariusz [redacted]) prognozowanej sprzedaży produktu Neocate Syneo w scenariuszu nowym oraz alternatywnej prognozy udziałów wariantów smakowych produktu Neocate Junior (C1). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Warianty analizy wrażliwości (szczegóły: BIA wnioskodawcy rozdz. 1.9.2.)

Parametr	Wariant analizy	Wartość parametru w kolejnych latach	
		I. rok	II. rok
Obniżenie o 10% prognozowanej sprzedaży produktu Neocate Syneo w scenariuszu nowym	A0*	[redacted]	[redacted]
	A1	[redacted]	[redacted]
Wzrost o 10% prognozowanej sprzedaży produktu Neocate Syneo w scenariuszu nowym	B0*	[redacted]	[redacted]
	B1	[redacted]	[redacted]
Alternatywna prognoza udziałów wariantów smakowych produktu Neocate Junior	C0*	smak neutralny: [redacted] smak truskawkowy: [redacted] smak waniliowy: [redacted]	smak neutralny: [redacted] smak truskawkowy: [redacted] smak waniliowy: [redacted]
	C1	smak neutralny: [redacted] smak truskawkowy: [redacted] smak waniliowy: [redacted]	smak neutralny: [redacted] smak truskawkowy: [redacted] smak waniliowy: [redacted]

* wariant podstawowy

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego w powyższych scenariuszach wynoszą:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym i maksymalnym

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
bez RSS				
Analiza podstawowa				
Koszty wnioskowanego śsspż				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz (A1)				
Koszty wnioskowanego śsspż				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz (B1)				
Koszty wnioskowanego śsspż				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
z RSS				
Analiza podstawowa				
Koszty wnioskowanego śsspż				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz (A1)				
Koszty wnioskowanego śsspż				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz (B1)				
Koszty wnioskowanego śsspż				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wnioskowanie z analizy głównej – podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Neocate Syneo spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego w każdym z analizowanych wariantów.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Jak wskazano w rozdz. 6.3.1., jednym z ograniczeń analizy jest przyjęcie różnych metod szacowania dziennego kosztu terapii wnioskowanej w analizie ekonomicznej (na podstawie zużycia ml w badaniu [redacted], patrz rozdz. 5.1.2.) i w analizie wpływu na budżet (na podstawie kaloryczności, patrz rozdz. 6.1.2.). Przyjęcie odmiennego podejścia w szacowaniu kosztu dziennego terapii spowodowało różnice w kosztach komparatora przyjętych w AE i BIA. Biorąc pod uwagę powyższe, zdecydowano o przedstawieniu kosztów inkrementalnych wyliczonych na podstawie kosztów przyjętych w AE: terapii wnioskowanej i tzw. „średniego komparatora” – średni ważony koszt wszystkich komparatorów przy średnim zużyciu produktu w ml. W BIA koszty w ramieniu komparatora szacowano jako sumę kosztów wszystkich uwzględnionych mieszanek elementarnych, dlatego też w poniższych obliczeniach przedstawiono wyniki przy uwzględnieniu kosztu „średniego komparatora” oraz sumy kosztów każdego z komparatorów. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Porównanie kosztów inkrementalnych przy uwzględnieniu kosztów wnioskowanego śsspż i komparatorów pochodzących z AE

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
bez RSS				
Analiza podstawowa				
Koszty wnioskowanego śsspż	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt na podstawie zużycia AAF w badaniu [redacted] (na podst. AE) - koszt „średniego komparatora”				
Koszty wnioskowanego śsspż	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt na podstawie zużycia AAF w badaniu [redacted] (na podst. AE) - suma kosztów uwzględnionych AAF				
Koszty wnioskowanego śsspż	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
z RSS				
Analiza podstawowa				
Koszty wnioskowanego śsspż	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt na podstawie zużycia AAF w badaniu [redacted] (na podst. AE) - koszt „średniego komparatora”				
Koszty wnioskowanego śsspż	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt na podstawie zużycia AAF w badaniu [redacted] (na podst. AE) - suma kosztów uwzględnionych AAF				
Koszty wnioskowanego śsspż	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Przyjęcie w obliczeniach kosztów wnioskowanej technologii i komparatorów („średniego komparatora” lub sumy kosztów wszystkich AAF) pochodzących z AE prowadzi do [redacted]. Wyniki przeprowadzonych obliczeń wskazują na [redacted].

W przypadku przyjęcia kosztu jako kosztu „średniego komparatora” wydatki inkrementalne w wariantcie bez RSS z perspektywy płatnika publicznego wynoszą w pierwszym roku [redacted] zł, w drugim roku [redacted] zł, zaś z perspektywy wspólnej [redacted] zł i [redacted] zł kolejno w I. i II. roku analizy. Natomiast w wariantcie z RSS prognozowane [redacted]: z perspektywy płatnika publicznego [redacted] zł i [redacted] zł, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] zł i [redacted] zł kolejno w I. i II. roku.

Przyjęcie w obliczeniach kosztu komparatora jako sumy kosztu każdego z produktów osobno (tj. sumy iloczynów kosztu 1 ml każdego z preparatów i średniego dziennego spożycia) dało [redacted], jak te uzyskane dla „średniego komparatora” – w wariantcie bez RSS [redacted]. W wariantcie bez RSS z perspektywy płatnika publicznego [redacted]. Natomiast w wariantcie z RSS [redacted].

[redacted] wynikają z przyjęcia do obliczeń kosztów z AE. Przy założeniu kosztu komparatora jako sumy kosztów wszystkich AAF otrzymano [redacted].

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy [redacted].

[redacted]. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę 3 alternatywnych scenariuszy, w których testowano zmienność parametrów dotyczących: obniżenia o 10% (A1, scenariusz [redacted]) lub wzrostu o 10% (B1, scenariusz [redacted]) prognozowanej sprzedaży produktu Neocate Syneo w scenariuszu nowym oraz alternatywnej prognozy udziałów wariantów smakowych produktu Neocate Junior (C1). [redacted]

Do ograniczeń analiz wnioskodawcy należy zaliczyć [redacted] udziałów, jakie potencjalnie może przejąć Neocate Syneo (w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej) oraz oszacowanie populacji docelowej na podstawie [redacted]. W przypadku oszacowania liczebności populacji, u której możliwe byłoby stosowanie Neocate Syneo, wnioskodawca przedstawił źródła (m.in. [redacted]) i wyliczenia (np. [redacted]), a mimo to nie wykorzystał ich do oszacowania wielkości populacji docelowej. Ponadto wnioskodawca przyjmuje różne podejście w szacowaniu kosztu dziennego terapii wnioskowanej w analizie ekonomicznej (na podstawie zużycia ml w badaniu [redacted], patrz rozdz. 5.1.2.) i w analizie wpływu na budżet [redacted].

(na podstawie kaloryczności, patrz rozdz. 6.1.2.), przez co w obu analizach wartość ww. kosztu się różni. Biorąc pod uwagę wskazane ograniczenia, a przede wszystkim arbitralne szacunki dotyczące wielkości sprzedaży, wiarygodność przedstawionych analiz jest ograniczona, a przedstawione wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Przyjęcie w obliczeniach kosztów wnioskowanej technologii i komparatorów („średniego komparatora” lub sumy kosztów wszystkich AAF) pochodzących z AE prowadzi

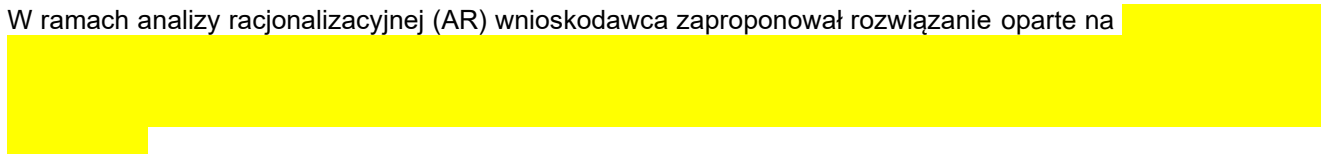
. Wyniki przeprowadzonych obliczeń wskazują na

Przyjęcie w obliczeniach kosztu komparatora jako sumy kosztu każdego z produktów osobno (tj. sumy iloczynów kosztu 1 ml każdego z preparatów i średniego dziennego spożycia) dało

wynikają z przyjęcia do obliczeń kosztów z AE. Przy założeniu kosztu komparatora jako sumy kosztów wszystkich AAF otrzymano

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Neocate Syneo we wskazaniu postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.07.2021 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Neocate Syneo. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (PBAC 2017), w której podkreślono, że w przypadku alergii i złożonej nietolerancji pacjenci powinni być pod stałą opieką specjalistów (alergologów, immunologów, gastroenterologów dziecięcych, hepatologów). Ponadto w przypadku alergii należy najpierw zastosować mieszanki hydrolizatów białek (eHF), a w przypadku ich nietolerancji wprowadzić mieszanki aminokwasowe (AAF). Odnaleziono także informację o pozytywnej decyzji refundacyjnej nowozelandzkiej agencji PHARMAC z 2021 r. dla Neocate Syneo we wskazaniach nietolerancja wielopokarmowa i alergii na białko, którą wydano na podstawie informacji zawartych we wniosku refundacyjnym. Odszukano również informację o zgłoszeniu wniosku rejestracyjnego we francuskim HAS.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla Neocate Syneo

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2017	<ul style="list-style-type: none"> • anafilaksja wywołana mlekiem krowim; • enteropatia wywołana białkiem mleka; • ciężka enteropatia wywołana białkiem mleka z zaburzeniami rozwoju; • złożona nietolerancja na białko mleka krowiego, białko sojowe i hydrolizat białkowy; • skojarzona alergii na białko mleka krowiego i białko sojowe, w której pośredniczy immunoglobulina E (IgE); • ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego, w tym zespół krótkiego jelita; • eozynofilowe zapalenie przetyku 	PBAC zaleca refundację w wymienionych wskazaniach, z zastrzeżeniem, że w przypadku zespołu krótkiego jelita u niemowląt konieczna jest ocena ryzyka/korzyści przeprowadzona przez pracownika służby zdrowia oraz monitorowanie pacjenta.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski PKB per capita wg danych Eurostat za rok 2020; https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en (data dostępu: 24.06.2021 r.)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.06.2021 r., znak PLR.4500.1034.2021.2.JKR (data wpływu do AOTMiT 17.06.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Neocate Syneo, proszek, [REDACTED]

we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7.07.2021 r., znak OT.4230.12.2021.BK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.07.2021 r.

Problem zdrowotny

Nadwrażliwość pokarmowa definiowana jest przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej jako nieprawidłowa, opaczna, powtarzająca się reakcja na spożyty lub spożywany pokarm, który jest dobrze tolerowany przez osoby zdrowe.

Mechanizm nadwrażliwości pokarmowej może mieć charakter immunologiczny (alergia pokarmowa, może mieć charakter IgE-zależny, IgE-niezależny oraz mieszany; możliwe są również reakcje krzyżowe) lub nieimmunologiczny (nietolerancja pokarmowa).

W celu ustalenia mechanizmu immunologicznego leżącego u podłoża obserwowanych objawów należy wykonać punktowe lub płatkowe testy skórne z alergenami pokarmowymi i oznaczyć w surowicy chorego całkowite stężenie przeciwciał klasy E i/lub wykazać obecność w surowicy antygenowo swoistych przeciwciał (sIgE).

Podstawą leczenia alergii na białka pokarmowe, w tym białko mleka krowiego u niemowląt i dzieci jest zastosowanie diety eliminacyjnej. Polega ona na czasowym lub stałym usunięciu z żywienia chorego dziecka składników lub źle tolerowanego składnika pokarmowego z jednoczesnym wprowadzeniem w jego miejsce składników zastępczych, o równoważnych wartościach odżywczych. W diecie eliminacyjnej najczęściej stosuje się hydrolizaty białkowe – preparaty, w których białka zostały poddane hydrolizie w celu obniżenia ich właściwości antygenowych. Wyróżnia się 3 rodzaje preparatów, w zależności od stopnia hydrolizy białka oraz zawartości wolnych aminokwasów:

- hydrolizaty o nieznacznym stopniu hydrolizy białka (mieszanki hypoantygenowe),
- hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy białka (kazeinowe lub serwatkowe),
- mieszanki elementarne (frakcja białkowa zastąpiona przez izolowane aminokwasy).

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla Neocate Syneo wskazano mieszanki elementarne (AAF). Wszystkie ze wskazanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego są refundowane w ramach trzech grup:

- 217.6, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt i dzieci (Nutramigen PURAMINO),
- 217.7, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt (Neocate LCP),
- 217.9, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla dzieci > 1 r.ż. (Nutramigen PURAMINO JUNIOR, Neocate Junior o smaku neutralnym, truskawkowym i waniliowym).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją: badanie PRESTO ([REDACTED], Chatchatee 2019_abstrakt) i badanie ASSIGN (Candy 2018, Fox 2019, Wopereis 2019), w których ocenianą interwencją porównywano z produktem Neocate LCP oraz badanie Burks 2015, w którym ocenianą interwencją porównywano z produktem Neocate Infant DHA/ARA. Ze względu na to, że w badaniu

Burks 2015 komparator stanowił produkt nierefundowany w Polsce, w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia jego wyników.

Istotne statystycznie różnice między analizowanymi grupami na korzyść ocenianej interwencji zaobserwowano w zakresie odsetków bifidobakterii oraz Eubacterium rectale/Clostridium coccoides (ER/CC) w kale. Zarówno w badaniu PRESTO, jak i w badaniu ASSIGN odsetek bifidobakterii w kale był IS wyższy w grupie pacjentów stosujących Neocate Syneo w porównaniu z grupą pacjentów stosujących Neocate LCP (badanie PRESTO:

); badanie ASSIGN: w populacji ITT po 8 tygodniach – mediana: 35,4% vs 9,7%; $p<0,001$; po 12 tygodniach – mediana: 56,4% vs 9,1%; $p<0,001$; po 26 tygodniach – mediana: 46,8% vs 11,5%; $p<0,001$). W obu badaniach IS niższy w grupie interwencji był odsetek ER/CC w kale (badanie PRESTO:

); badanie ASSIGN: w populacji ITT po 8 tygodniach – mediana: 9,5% vs 24,2%; $p<0,001$; po 12 tygodniach – mediana: 4,5% vs 25,8%; $p<0,001$; po 26 tygodniach – mediana: 13,3% vs 23,0%; $p=0,001$).

w badaniu ASSIGN wszystkie otrzymane wartości dla parametrów dotyczących oceny wzrostu mieściły się w zakresach referencyjnych, z czego różnice IS pomiędzy analizowanymi grupami zaobserwowano w badaniu ASSIGN w zakresie oceny obwodu głowy ($p=0,013$) i Z-score obwodu głowy (0,954 vs. 0,495; $p=0,019$) w 8 tygodniu obserwacji, co wynika z większego odchylenia od wartości referencyjnych w grupie badanej względem grupy kontrolnej.

W badaniu ASSIGN oceniano także objawy alergii, w postaci: objawów skórnych (zaczerwienienie, ścżenie, skorupienie/łuszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry), zmiany całkowitej liczby punktów w skali SCORAD względem wartości wyjściowych, ogólnoustrojowych oraz żołądkowo-jelitowych (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się) objawów alergii oraz symptomów w obrębie układu oddechowego (zatłakany nos, kaszel, świszczący oddech). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami dla żadnego z ocenianych parametrów. Mediana całkowitej liczby punktów SCORAD spadła między 0 a 26 tygodniem o 6,0 pkt i 7,0 pkt odpowiednio w grupie testowej i kontrolnej, natomiast oszacowana przez wnioskodawcę średnia zmiana punktowa w 8 tygodniu obserwacji wyniosła -3,2 pkt w grupie Neocate Syneo oraz -7,37 pkt w grupie Neocate LCP ($MD=4,17$; $p=0,3$); należy przy tym wskazać, że minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie SCORAD kształtuje się na poziomie 8,7 punktowej różnicy (Bożek 2016, Oranje 2011).

Istotnym jest, że , aczkolwiek nie zaobserwowano różnic istotnych statycznie między badanymi grupami, natomiast w badaniu ASSIGN pierwszorzędownymi punktami końcowymi były punkty surogatowe (zawartość bakterii w kale). Jak wskazano powyżej zarówno w badaniu PRESTO, jak i w badaniu ASSIGN, różnice IS na korzyść ocenianej interwencji zaobserwowano dla punktów surogatowych. Wnioskodawca wskazuje przy tym (bazując na wynikach analizy bezpieczeństwa – patrz poniżej), że dodatkowy efekt zdrowotny płynący ze stosowania mieszanki elementarnej (AAF) z synbiotykiem, zamiast AAF bez synbiotyku, to niższe ryzyko hospitalizacji z powodu infekcji i infestacji dzięki zmianom w mikrobiocie jelitowej (jak wskazano wyżej – IS wyższy odsetek bifidobakterii oraz IS niższy odsetek ER/CC w kale; IS niższy odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu infekcji i infestacji). Podobne wnioski przedstawiono w przeglądzie Sorensen 2021, przy czym jego autorzy wskazują, że podejrzewa się, iż ww. efekt wynika ze zmian w mikrobiocie jelitowej pomimo trudności w przypisaniu tych efektów bezpośrednio stosowaniu AAF+synbiotyku.

Należy także wskazać, że w AKL wnioskodawcy ocenianą interwencję bezpośrednio porównano z jednym z wybranych przez wnioskodawcę komparatorów, tj. Neocate LCP (jedną spośród refundowanych mieszanek elementarnych, ang. *amino-acid formula*, AAF, bez synbiotyku), a do badań włączano pacjentów do ukończenia 13 miesiąca życia (wnioskowane wskazanie obejmuje całą populację pediatryczną).

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 88% pacjentów stosujących produkt Neocate Syneo i u 84% pacjentów stosujących komparator w badaniu PRESTO (po 12 mies. obserwacji) oraz u kolejno 71% i 80% pacjentów w badaniu ASSIGN (po 26 tyg. obserwacji). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły kolejno u 14% i 24% pacjentów w badaniu PRESTO (po 12 mies. obserwacji) oraz u 9% i 6% pacjentów w badaniu ASSIGN (po 26 tyg. obserwacji). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu PRESTO były: infekcje i infestacje ogółem (81% vs. 76%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem (25% vs. 23%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (11,3% vs. 22,5%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem (21,3% vs. 15,7%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (21,3% vs. 15,7%).

Z kolei w Badaniu ASSIGN, po 26 tygodniach obserwacji najczęściej raportowano infekcje i infestacje (42,9% vs. 62,9%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (42,9% vs. 48,6%) oraz konieczność stosowania jakichkolwiek leków wspomagających (71,4% vs. 82,9%).

Jedyną IS różnicą zaobserwowaną w badaniu PRESTO w zakresie profilu bezpieczeństwa była niższa częstość występowania poważnych infekcji i infestacji (tj. prowadzących do hospitalizacji) w ramieniu pacjentów stosujących produkt Neocate Syneo (9% vs. 20%; OR=0,38 (0,15; 0,96); p=0,036; NNH = 9). Natomiast w badaniu ASSIGN zaobserwowano IS różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie częstości występowania infekcji ucha (0% vs. 20%; OR=0,05 (0,003; 0,98); p=0,048; NNH=5) oraz konieczności stosowania leków wspomagających: przeciwniekcyjnych podawanych systemowo (8,6% vs. 33,3%; OR=0,19 (0,05; 0,74); p=0,02; NNH=4), dermatologicznych (17,1% vs. 45,7%; OR=0,25 (0,08; 0,74); p=0,013; NNH=4) oraz emolientów i innych środków ochronnych na skórę (5,7% vs. 28,6%; OR=0,15 (0,03; 0,75); p =0,021; NNH=5).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której wnioskowaną interwencję porównano z mieszanekami elementarnymi (AAF) bez synbiotyku. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo (preparat AAF z synbiotykiem) w miejsce preparatów AAF bez synbiotyku jest droższe [redacted] bez uwzględnienia RSS, zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł 824 188 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 579 256 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W przypadku uwzględnienia RSS stosowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo (preparat AAF z synbiotykiem) w miejsce preparatów AAF bez synbiotyku jest [redacted], zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wynosi z perspektywy NFZ [redacted] bez RSS oraz [redacted] zł z RSS, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS. Bez uwzględnienia RSS oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto, natomiast w przypadku uwzględnienia RSS wartości te są [redacted]. Niniejszy problem decyzyjny nie dotyczy technologii lekowej, w związku z czym okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie mają zastosowania.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano wpływ skrajnych wartości kluczowych parametrów na wyniki. Przetestowano łącznie 12 scenariuszy, w których przyjęto wartości minimalne i maksymalne parametrów pochodzących z analizy podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniają wnioskowania z analizy głównej. W przypadku nieuwzględnienia RSS produkt Neocate Syneo jest technologią droższą [redacted] od wybranego komparatora, z wyjątkiem scenariusza zakładającego minimalne zużycie interwencji i komparatora, w którym produkt Neocate Syneo jest technologią dominującą. W przypadku uwzględnienia RSS Neocate Syneo jest technologią [redacted]

Jednym z ograniczeń analizy ekonomicznej jest oparcie założeń i danych wejściowych wyłącznie na jednym badaniu włączonym do AKL – badaniu PRESTO, pominięto natomiast badanie ASSIGN. Wyniki obu badań są spójne (patrz rozdz. 4.2.1), aczkolwiek w badaniu ASSIGN nie raportowano wyników dotyczących częstości występowania [REDACTED].

[REDACTED]. Biorąc pod uwagę rozbieżności w raportowaniu wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa (patrz rozdz. 4.2.1.2) wyniki AE wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością. Dodatkowo w ramach analizy klinicznej technologię wnioskowaną porównano wyłącznie z jednym z wybranych komparatorów, tj. Neocate LCP, gdyż nie odnaleziono innych badań porównujących Neocate Syneo z pozostałymi, finansowanymi ze środków publicznych, mieszkankami AAF bez synbiotyku. Mimo odnalezienia badania dla jednego z komparatorów (Nutramigen Puramino) nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego ze względu na znaczną heterogeniczność badań. Biorąc pod uwagę powyższe, przy interpretacji wyników AE należy mieć na względzie, iż efekty zdrowotne uwzględnione w modelowaniu w ramieniu technologii alternatywnej zostały zaczerpnięte z wyników badania, w którym komparatorem był preparat Neocate LCP, nie zaś cała grupa mieszanek elementarnych bez synbiotyku. Przy uwzględnieniu w ramieniu komparatora wyłącznie produktu Neocate LCP w wariantcie bez RSS ICUR wzrasta do wysokości 1 660 797 zł/QALY (↑102%) z perspektywy NFZ, natomiast z perspektywy wspólnej do 1 666 923 zł/QALY (↑188%). W tym wariantcie wnioskowanie z analizy podstawowej nie ulega zmianie – śspz Neocate Syneo jest droższy [REDACTED] od wybranego komparatora, a oszacowany ICUR znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności. Z kolei w wariantcie z RSS ICUR [REDACTED] z perspektywy NFZ, natomiast z perspektywy wspólnej [REDACTED]. Uwzględnienie instrumentu dzielenia ryzyka powoduje [REDACTED] z analizy podstawowej – terapia Neocate Syneo [REDACTED].

Dodatkowo biorąc pod uwagę stosunkowo niewielki efekt inkrementalny wnoszący [REDACTED] QALY postanowiono przedstawić roczny koszt stosowania wszystkich porównywanych technologii u jednego pacjenta w ciągu roku przy założeniu dawkowania przyjętego w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy. W wyniku oszacowań własnych wykazano, iż w wariantcie bez RSS z perspektywy NFZ roczny koszt stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo przez jednego pacjenta jest [REDACTED] od rocznego kosztu stosowania wszystkich komparatorów, natomiast z perspektywy wspólnej koszt ten jest [REDACTED] w porównaniu do stosowania produktów Neocate LCP oraz Nutramigen PURAMINO. W wariantcie z RSS z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, roczny koszt stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo przez jednego pacjenta jest [REDACTED] od rocznego kosztu stosowania produktów Neocate LCP oraz Nutramigen PURAMINO, natomiast w pozostałych przypadkach koszt ten jest [REDACTED].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy [REDACTED].

[REDACTED]. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę 3 alternatywnych scenariuszy, w których testowano zmienność parametrów dotyczących: obniżenia o 10% (A1, scenariusz [REDACTED]) lub wzrostu o 10% (B1, scenariusz [REDACTED]) prognozowanej sprzedaży produktu Neocate Syneo w scenariuszu nowym oraz alternatywnej prognozy udziałów wariantów smakowych produktu Neocate Junior (C1). [REDACTED]

Do ograniczeń analiz wnioskodawcy należy zaliczyć [REDACTED] udziałów, jakie potencjalnie może przejąć Neocate Syneo (w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej) oraz oszacowanie populacji docelowej na podstawie [REDACTED]. W przypadku oszacowania liczebności populacji, u której możliwe byłoby stosowanie Neocate Syneo, wnioskodawca przedstawił źródła (m.in. [REDACTED]) i wyliczenia (np. [REDACTED]).

[REDACTED], a mimo to nie wykorzystał ich do oszacowania populacji docelowej. Ponadto wnioskodawca przyjmuje różne podejście w szacowaniu kosztu dziennego terapii wnioskowanej w analizie ekonomicznej (na podstawie zużycia ml w badaniu [REDACTED], patrz rozdz. 5.1.2.) i w analizie wpływu na budżet (na podstawie kaloryczności, patrz rozdz. 6.1.2.), przez co w tych analizach wartość ww. kosztu się różni. Biorąc pod uwagę wskazane ograniczenia, a przede wszystkim arbitralne szacunki dotyczące wielkości sprzedaży,

wiarygodność przedstawionych analiz jest ograniczona, a przedstawione wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Przyjęcie w obliczeniach kosztów wnioskowanej technologii i komparatorów („średniego komparatora” lub sumy kosztów wszystkich AAF) pochodzących z AE prowadzi do

Przyjęcie w obliczeniach kosztu komparatora jako sumy kosztu każdego z produktów osobno (tj. sumy iloczynów kosztu 1 ml każdego z preparatów i średniego dziennego spożycia) dało

wynikają z przyjęcia do obliczeń kosztów z AE. Przy założeniu kosztu komparatora jako sumy kosztów wszystkich AAF otrzymano

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.07.2021 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Neocate Syneo. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (PBAC 2017), w której podkreślono, że w przypadku alergii i złożonej nietolerancji pacjenci powinni być pod stałą opieką specjalistów (alergologów, immunologów, gastroenterologów dziecięcych, hepatologów). Ponadto w przypadku alergii należy najpierw zastosować mieszanki hydrolizatów białek (eHF), a w przypadku ich nietolerancji wprowadzić mieszanki aminokwasowe (AAF). Odnaleziono także informację o pozytywnej decyzji refundacyjnej nowozelandzkiej agencji PHARMAC z 2021 r. dla Neocate Syneo we wskazaniach nietolerancja wielopokarmowa i alergia na białko, którą wydano na podstawie informacji zawartych we wniosku refundacyjnym.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>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</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 3-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.
<p>II. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>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):</p> <p>W przeglądzie systematycznym nie uwzględniono porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami opcjonalnymi, tj. z hydrolizatami białek mleka (patrz pkt 1).</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.
<p>III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>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):</p> <p>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</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
do AKL badania ASSIGN, przeprowadzonego w populacji pacjentów z IgE-niezależną alergią na białka mleka krowiego;		
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;	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.
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.	?	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie dla zastosowania różnych podejść w szacowaniu kosztu dziennego terapii, aczkolwiek nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń, prezentujących spójne podejście w AE i BIA.
<p>IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>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):</p> <p>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.</p>	NIE	Wnioskodawca przedstawił jedynie informację, że prognoza wielkości sprzedaży w pierwszych latach refundacji została oparta na [REDACTED]
<p>V. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>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):</p> <p>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.</p>	NIE	Przedstawiono jedynie informację, że prognozy wielkości sprzedaży produktu Neocate Syneo zostały dostarczone przez Wnioskodawcę podczas komunikacji z analitykami Instytutu Arcana, stąd w przedłożonym dokumencie BIA nie stworzono odwołania do źródła (referencji) ograniczając się do informacji na temat dostarczenia prognoz przez Wnioskodawcę i zaprezentowania ww. prognoz w formie tabelarycznej.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna: nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Fox AT, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ, ASSIGN study group, A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants, *Pediatr Res.* 2018;. Vol. 83 | Nr 3; 677-686.
- ASSIGN Fox AT, Wopereis H, van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Candy DCA, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ, ASSIGN study group, A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial, *Clin Transl Allergy*, 2019, 9:5, doi: 10.1186/s13601-019-0241-3.
- Wopereis H, van Ampting MTJ, Cetinyurek-Yavuz A, Slump R, Candy DCA, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Fox AT, Shah N, Roeselers G, Harthoorn LF, Michaelis LJ, Knol J, West CE, ASSIGN study group, A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants: a randomized controlled trial, *Clin Transl Allergy* (2019) 9:27, doi: 10.1186/s13601-019-0267-6.
- Burks 2008 (Study 2) Burks, W., Jones, S. M., Berseth, C. L., Harris, C., Sampson, H. A. and Scalabrin, D. M. Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr.* 2008. 153(2):266-71.
- Jirapinyo 2017 Jirapinyo, P., Densupsoontorn, N., Kangwanpornsir, C., Wongarn, R., Tirapongporn, H., Chotipanang, K. and Phuangphan, P. Reconfirmation of improved tolerance to a new amino acid-based formula by infants with cow's milk protein allergy. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017. 26(6):1088-1091.
- Keulers 2020 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.
- Menna 2009 Menna, G. New hydrolysed formulas in infants suffering from severe milk allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2009. 64(370.).
- PRESTO 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?mediald=79370&channel=8518> (data dostępu: 17.08.2021 r.)
- Sorensen 2021 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

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCIA 2020 ASCIA Information for health professionals: Guide for Milk Substitutes in Cow's Milk Allergy 2020 www.allergy.org.au (data dostępu: 10.08.2021 r.)
- DRACMA WAO 2016 Fiocchi A., Dahda L., Dupont C., et al, Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines, *World Allergy Organization Journal* (2016) 9:35 DOI 10.1186/s40413-016-0125-0
- EAACI 2014 Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 1008–1025. DOI:10.1111/all.12429
- ESPGHAN 2012 Koletzko S., Niggemann B., Arato A., et al, Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines, *JPGN* 2012;55: 221–229, DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
- HAS 2021 Agenda CNEDiMTS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278319/fr/cnedimts-du-20-juillet-2021

iMAP 2019 (aktualizacja)	Fox, A., Brown, T., Walsh, J. et al. An update to the Milk Allergy in Primary Care guideline. Clin Transl Allergy 9, 40 (2019). https://doi.org/10.1186/s13601-019-0281-8
Konsensus w sprawie CMPA u niemowląt i dzieci 2016	Kansu A., Yuce A., Dalgic B., et al, Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey, The Turkish Journal of Pediatrics 2016; 58: 1-11
Korycka 2001	Korycka M. Epidemiologia zakażeń rotawirusowych u dzieci. Przegl. Epidemiol. 2001; 55; 275-9.
Kuchar 2017	Kuchar E. Biegunki wywołane przez patogenne szczepy Escherichia coli. Medycyna Praktyczna 2017 [https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-bakteryjne/165133,biegunki-wywolane-przez-patogenne-szczepy-escherichia-coli]
Kwon 2018	Kwon, J., Kim, S. W., Ungar, W. J., Tsiplova, K., Madan, J., & Petrou, S. A Systematic Review and Meta-analysis of Childhood Health Utilities. Medical Decision Making, 2018, 38(3), 277–305.
Małaczyńska 2015	Małaczyńska T., Leczenie dietetyczne dzieci z alergią na białka mleka krowiego, Alergia Astma Immunologia 2015, 20 (1): 24-34
NHS Nottinghamshire 2018	NHS Nottinghamshire Guidance on the diagnosis and management of cow's milk allergy in infants and children, wrzesień 2018, https://www.nottsapc.nhs.uk/media/1065/apc-full_nottinghamshire_guidelines-update-final-1016.pdf (data dostępu: 10.08.2021 r.)
NHS SE London 2019	South East London Guideline for the Management of cows' milk protein allergy in Primary Care, kwiecień 2019, https://www.lambethccg.nhs.uk/news-and-publications/meeting-papers/south-east-london-area-prescribing-committee/Documents/Clinical%20guidelines%20and%20pathways/Management%20of%20cows%20milk%20protein%20allergy%20in%20Primary%20Care%20Apr%202019.pdf (data dostępu: 10.08.2021 r.)
PBAC 2017	Public Summary Document – July 2017 PBAC Meeting, amino acid formula supplemented with prebiotics, probiotics and long chain polyunsaturated fatty acids Oral powder, 400g (Neocate Syneo), Neocate Syneo, Nutricia Australia Pty Ltd https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/amino-acid-formula-neocate-syneo-psd-july-2017
PHARMAC 2021	Application Tracker: Amino Acid Supplement – Neocate Syneo, https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P000008pu0g/p000437 (data dostępu: 13.08.2021 r.)
SEGHNP/ AEPAP/ SEPEAP/ SEICAP 2019	Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, et al, Non-IgE-mediated cow's milk allergy: Consensus document of the Spanish Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (SEGHNP), the Spanish Association of Paediatric Primary Care (AEPAP), the Spanish Society of Extra-hospital Paediatrics and Primary Health Care (SEPEAP), and the Spanish Society of Paediatric Clinical Immunology, Allergy, and Asthma (SEICAP), An Pediatr (Barc). 2019;90(3):193.e1-193.e11 doi:10.1016/j.anpede.2018.11.009
Sorensen 2021b	Sorensen, Katy, et al. The Use of an Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy—Effect on Clinical Outcomes. Nutrients, 2021, 13.7: 2205.
Stanowisko w sprawie alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży 2012	Kaczmarek M., Wasilewska J., Jarocka-Cyrta E., et al, Alergia pokarmowa u dzieci i młodzieży. Polskie stanowisko. Część II – Diagnostyka i leczenie. Standardy Medyczne Pediatria 2011 T.9 31-56
UK PCPG 2013	Venter et al.: Diagnosis and management of non-IgE -mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. Clinical and Translational Allergy 2013 3:23. doi:10.1186/2045-7022-3-23
Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019	Albrecht P., Pituch-Zdanowska A., Bandura A., Wianecka A., Alergia na białka mleka krowiego u niemowląt – preparaty mlekozastępcze, homogenat mięsny (2019) w: Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. https://www.dietywpediatrii.pl/ https://www.dietywpediatrii.pl/plik/alergia-na-bialka-mleka-krowiego-u-niemowlat (data dostępu: 10.08.2021 r.)

Pozostałe publikacje

SRP nr 87/2012 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2012 z dnia 8.10.2012 r. (nr w BIP 30/2012) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/88-030-2012-zlc>

RPA nr 78/2012	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 78/2012 z dnia 8.10.2012 r. (nr w BIP 30/2012) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/88-030-2012-zlc
SRP nr 88/2012	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2012 z dnia 8.10.2012 r. (nr w BIP 30/2012) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/88-030-2012-zlc
RPA nr 77/2012	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2012 z dnia 8.10.2012 r. (nr w BIP 30/2012) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/88-030-2012-zlc
AWA Nutramigen LGG Complete (OT.4330.4.2020, OT.4330.5.2020, OT.4330.6.2020)	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete, Nutramigen 3 LGG Complete, we wskazaniach: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe). (nr w BIP 54/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6628-54-2020-zlc

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Neocate Syneo, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, ██████████, Kraków, kwiecień 2021 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej. Neocate Syneo, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, ██████████, Kraków, kwiecień 2021 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Neocate Syneo, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, ██████████, Kraków, kwiecień 2021 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu budżetu. Neocate Syneo, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, ██████████, Kraków, kwiecień 2021 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Neocate Syneo, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, ██████████, Kraków, kwiecień 2021 r.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Neocate Syneo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4230.12.2021.BK.2.