

## Rekomendacja nr 107/2021

z dnia 3 września 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywnościowego Neocate Syneo we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywnościowego Neocate Syneo we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych jako środka dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową **pod warunkiem** pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w taki sposób, aby cena efektywna nie była wyższa od najniższej ceny efektywnej środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywnościowego refundowanych w zbliżonych wskazaniach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Neocate Syneo stanowi kolejny produkt w grupie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywnościowego stosowanych w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych i jego ewentualne finansowanie można uznać za zasadne w przypadku spełnienia przedstawionych powyżej warunków finansowych.

W analizie klinicznej na podstawie badań PRESTO oraz ASSIGN

[redacted] i wykazano istotne statystycznie różnice między analizowanymi grupami na korzyść ocenianej interwencji względem komparatora w odniesieniu do surogatowych punktów końcowych w zakresie: odsetka bifidobakterii w kale, odsetka Eubacterium rectale/Clostridium coccoides w kale.

Nie odnaleziono badań porównujących Neocate Syneo z pozostałymi, finansowanymi ze środków publicznych, mieszankami AAF bez synbiotyku. Mimo odnalezienia badania dla jednego z komparatorów (Nutramigen Puramino) ze względu na heterogeniczność badań nie przeprowadzono porównania pośredniego.

W zakresie profilu bezpieczeństwa odnotowano istotnie statystycznie niższą częstość występowania poważnych infekcji i infestacji (tj. prowadzących do hospitalizacji) w ramieniu pacjentów stosujących produkt Neocate Syneo vs Neocate LCP.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy, przy uwzględnieniu RSS, stosowanie produktu Neocate Syneo (preparat AAF z synbiotykiem) w miejsce preparatów AAF bez synbiotyku jest [redacted] [redacted] zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Przy braku uwzględnienia RSS ICUR wyniósł odpowiednio 824 188 PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz 579 256 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy w wariancie z RSS wskazują, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo, spowoduje [redacted]

[redacted] nie uwzględniono wyników badania ASSIGN, w którym nie raportowano wyników dotyczących [redacted]

[redacted] Badanie ASSIGN nie potwierdza tego efektu, więc wynik jest obarczony niepewnością.

Ponadto, niepewność oszacowań jest związana z różnicą w sposobie wyliczania dziennego kosztu terapii. W analizie ekonomicznej koszt oszacowano w oparciu o [redacted] [redacted], podczas gdy w analizie wpływu na budżet oszacowania te oparto o kaloryczność produktów i zalecane spożycie energii.

Biorąc pod uwagę [redacted], dokonano oszacowań rocznych kosztów terapii oraz dokonano porównania cen za opakowanie poszczególnych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Zastosowano dwa sposoby wyliczenia. Wychodząc od najniższego kosztu rocznej terapii alternatywnej technologii medycznej, cena produktu Neocate Syneo, przy której roczny koszt stosowania nie byłby wyższy niż najniższy koszt stosowania obecnie finansowanymi produktami w tym wskazaniu wynosi [redacted]

Natomiast przyjmując cenę za opakowanie na poziomie najtańszej alternatywnej technologii medycznej, [redacted]

Odnalezione wytyczne kliniczne, u chorych, u których występuje ciężka postać alergii wskazują, że należy podawać mieszanki elementarne – zawierające mieszankę aminokwasów (AAF), jako drugą linię leczenia.

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną (PBAC 2017) odnoszącą się do stosowania Neocate Syneo w analizowanych wskazaniach.

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Neocate Syneo, proszek, [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową, w nowej grupie limitowej.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

### **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) 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 niespecyficznym 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.

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 nieżytu 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.

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).

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%.

Podstawą leczenia alergii na białka pokarmowe, w tym białko mleka krowiego u niemowląt i dzieci jest eliminacja alergenu z diety.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano mieszanki elementarne oparte o aminokwasy (ang. amino-acid formula, AAF) bez synbiotyku: Neocate LCP, Neocate Junior (smaki: neutralny, truskawkowy, waniliowy), Nutramigen PURAMINO, Nutramigen PURAMINO JUNIOR.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Neocate Syneo to doustny preparat o następującym składzie: suchy syrop glukozowy, rafinowane oleje roślinne (średniołańcuchowe triglicerydy (olej kokosowy i/lub olej palmowy), olej słonecznikowy o wysokiej zawartości kwasu oleinowego, olej rzepakowy, olej słonecznikowy), błonnik pokarmowy (oligofruktoza (sc-FOS), inulina (lc-FOS)), L-asparaginian L-argininy, L-leucyna, octan L-lizyny, L-glutamina, L-prolina, L-walina, emulgator (mono- i diglicerydy kwasów tłuszczowych estryfikowane kwasem cytrynowym), L-izoleucyna, glicyna, L-treonina, wodorofosforan dipotasu, L-feniloalanina, L-tyrozyna, L-seryna, L-histydyna, L-alanina, wodorofosforan wapnia, cytrynian potasu, chlorek sodu, węglan wapnia, diwinian choliny, L-cystyna, glicerofosforan wapnia, L tryptofan, cytrynian wapnia, chlorek magnezu, L-metionina, olej z *Cryptocodium cohnii*, fosforan wapnia, olej z *Mortierella alpina*, L-asparaginian magnezu, inozytol, kwas L-askorbinowy, przeciwutleniacze (lecytyna (lecytyna słonecznikowa), palmitynian L-askorbylu), tauryna, *Bifidobacterium breve* M-16V, siarczan żelaza(II), siarczan cynku, L-karnityna, octan DL-alfa-tokoferylu, sól sodowa 5' monofosforanu urydyny, 5' monofosforan cytydyny, nikotynamid, D-pantotenan wapnia, sól sodowa 5' monofosforanu inozyny, 5' monofosforan adenozyliny, sól sodowa 5' monofosforanu guanozyliny, siarczan miedzi(II), monoazotan tiaminy, ryboflawina, chlorowodorek pirydoksyny, octan retinylu, jodek potasu, siarczan manganu, kwas pteroilomonoglutaminowy, fitomenadion, selenian(IV) sodu, chlorek chromu(III), molibdenian(VI) sodu, D biotyna, cholekalcyferol, cyjanokobalamina; *Bifidobacterium breve* M-16V 1 x 10<sup>10</sup> CFU/100 g.

Zaznacza się, że ilość produktu do spożycia i rozcieńczenie muszą być określone wyłącznie przez lekarza i zależą od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta. Zalecane stężenie posiłku (14,4%) uzyskuje się dodając jedną płaską miarkę (tj. 4,8 g) proszku do 30 ml wody.

Środek spożywczy został dopuszczony przez GIS w lutym 2021 roku 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.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Populację docelową w analizach stanowią niemowlęta i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych. Porównano efektywność kliniczną 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.

Do analizy klinicznej włączono:

- PRESTO (Chatchatee 2020, abstrakt Chatchatee 2019) – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie randomizowane, gdzie porównano analizowaną technologię z produktem Neocate LCP (AAF bez synbiotyku);

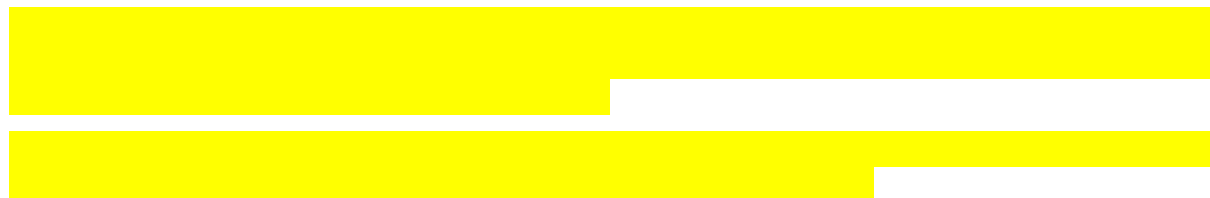
- ASSIGN (Candy 2018, Fox 2019, Wopereis 2019) – wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie randomizowane, gdzie porównano analizowaną technologię z produktem Neocate LCP (AAF bez synbiotyku);

Wnioskodawca przedstawił również 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, odstąpiono od przedstawienia jego wyników.

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 nieznanne dla badania PRESTO oraz jako wysokie dla badania ASSIGN.

### Skuteczność

Neocate Syneo w porównaniu do Neocate LCP – badania PRESTO, ASSIGN



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;

- odsetka Eubacterium rectale/Clostridium coccoides 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;

Zarówno w badaniu PRESTO, jak i 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<sup>1</sup> obwodu głowy (0,954 vs. 0,495;  $p = 0,019$ ) w 8 tygodniu obserwacji.

W badaniu ASSIGN nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie objawów skórnych, zmiany całkowitej liczby punktów w skali SCORAD względem wartości wyjściowych,

<sup>1</sup> Z-score stanowi wskaźnik odniesiony do wieku i płci dla poszczególnych parametrów (m.in. wzrostu, masy ciała, itp.) mierzący odstępstwa od standaryzowanych siatek centylowych.

objawów ogólnoustrojowych oraz żołądkowo-jelitowych, objawów alergii oraz symptomów w obrębie układu oddechowego.

### *Bezpieczeństwo*

Neocate Syneo w porównaniu do Neocate LCP – badania PRESTO, ASSIGN

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u:

- 88% pacjentów stosujących produkt Neocate Syneo i 84% pacjentów stosujących Neocate LCP (po 12 mies. obserwacji, badanie PRESTO)
- 71% pacjentów stosujących produkt Neocate Syneo i 80% pacjentów stosujących Neocate LCP (po 26 tyg. Obserwacji, badanie ASSIGN).

Poważne zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u:

- 14% pacjentów stosujących produkt Neocate Syneo i 24% pacjentów stosujących Neocate LCP (po 12 mies. obserwacji, badanie PRESTO)
- 9% pacjentów stosujących produkt Neocate Syneo i 6% pacjentów stosujących Neocate LCP (po 26 tyg. Obserwacji, badanie ASSIGN).

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 istotną statystycznie 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).

### *Ograniczenia*

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. Dodatkowo należy zauważyć, że zarówno w badaniu PRESTO, jak i w badaniu ASSIGN, istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji zaobserwowano jedynie dla surogatowych punktów końcowych.

Do ograniczeń przeprowadzonej analizy zalicza się fakt, że w uwzględnionych badaniach włączano pacjentów w wieku do 13. miesiąca życia, podczas gdy wnioskowane wskazanie obejmuje całą populację pediatryczną (niemowlęta i dzieci).

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 PLN (3 x 51 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

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

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. Jednak ze względu na niżej wymienione uwagi do założeń oraz niewielki efekt terapeutyczny (0,0013 QALY) wynik jest obciążony niepewnością.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto wynosi:

- z perspektywy NFZ:
  - [redacted] bez RSS;
  - [redacted] zł z RSS;
- z perspektywy wspólnej:
  - [redacted] zł bez RSS;
  - [redacted] zł z RSS.

Przedstawione wyżej ceny przy uwzględnieniu RSS są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto, ale należy mieć na względzie, że wartości te zostały uzyskane [redacted] QALY.

Zgodnie z jednokierunkową analizą wrażliwości 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]

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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;
- W modelu nie uwzględniono wyników z badania ASSIGN. Wyniki obu badań są spójne, aczkolwiek w badaniu ASSIGN nie raportowano wyników dotyczących [redacted] Biorąc pod uwagę rozbieżności w raportowaniu wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością;
- Zidentyfikowano brak spójności pomiędzy analizami w sposobie wyliczania dziennego kosztu terapii. W analizie ekonomicznej koszt oszacowano w oparciu o [redacted], podczas gdy w analizie wpływu na budżet oszacowania te oparto o kaloryczność produktów i zalecane spożycie energii.

### Obliczenia własne Agencji

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:

- Neocate LCP:
  - 10 752,92 PLN – z perspektywy NFZ;
  - 10 981,42 PLN – z perspektywy wspólnej;
- Nutramigen PURAMINO:
  - 9 966,75 PLN – z perspektywy NFZ;
  - 10 195,25 PLN – z perspektywy wspólnej;
- Neocate Junior:



- smak neutralny:
  - 13 030,89 PLN – z perspektywy NFZ;
  - 14 060,17 PLN – z perspektywy wspólnej;
- smak truskawkowy:
  - 13 030,89 PLN – z perspektywy NFZ;
  - 14 157,25 PLN – z perspektywy wspólnej;
- smak waniliowy:
  - 13 030,89 PLN – z perspektywy NFZ;
  - 14 157,25 PLN – z perspektywy wspólnej;
- Nutramigen PURAMINO JUNIOR:
  - 13 178,01 PLN – z perspektywy NFZ;
  - 13 523,29 PLN – z perspektywy wspólnej;
- Neocate Syneo
  - z RSS:

Dodatkowo oszacowano cenę produktu Neocate Syneo, przy której roczny koszt stosowania nie byłby wyższy niż koszt stosowania Nutramigen PURAMINO (zgodnie z powyżej przedstawionymi obliczeniami koszt jego stosowania jest najniższy spośród komparatorów). Przy przyjęciu dawkowania przedstawionego w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy cena ta wynosi:

Natomiast przyjmując:

- cenę opakowania na poziomie Nutramigen PURAMINO JUNIOR (125,33 PLN), którego cena była najniższa spośród komparatorów,
- dawkowanie przedstawione w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy

koszt rocznego stosowania produktu Neocate Syneo wynosiłby:

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

## Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na:

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy podstawowej w wariantcie z uwzględnieniem RSS wskazują, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo, spowoduje [redacted]

[redacted]

[redacted]

Wszystkie warianty analizy wrażliwości potwierdziły wnioskowanie z analizy podstawowej tj. w przypadku objęcia refundacją śsspż Neocate Syneo [redacted]

### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych oszacowań jest [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 i w analizie wpływu na budżet, 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.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze ograniczenia przeprowadzonych analiz za zasadne uznaje się pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w taki sposób, aby cena efektywna nie była wyższa od najniższej ceny efektywnej środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowanych w zbliżonych wskazaniach.

### **Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnalezione wytyczne zarówno polskie (3 rekomendacje), jak i zagraniczne (10 rekomendacji) 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, 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 mieszanek aminokwasów, jako drugą linię leczenia.

Mieszanki elementarne (AAF) są wskazane w pierwszej linii w bardzo ciężkich przypadkach reakcji alergicznych (reakcje anafilaktyczne), eozynofilowego zapalenia przetyku, 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.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną odnoszącą się do stosowania Neocate Syneo w analizowanych wskazaniach.

Australijska rekomendacja - PBAC 2017 była pozytywna. 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).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt Neocate Syneo [redacted]  
[redacted] UE i EFTA (na 31 wskazanych).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1036.2020), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 107/2021 z dnia 30 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny 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

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2021 z dnia 30 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny 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
2. Raport nr OT.4230.12.2020 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