

**Infatrini, dietetyczny środek  
spożywczy specjalnego  
przeznaczenia medycznego,  
w postępowaniu dietetycznym  
w niedożywieniu związanym  
z chorobą u niemowląt i małych  
dzieci – analiza ekonomiczna**

**Instytut Arcana**  
Ul. Płk. S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

## SPIS TREŚCI

|   |           |
|---|-----------|
| <b>DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>STRESZCZENIE .....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>1. ANALIZA EKONOMICZNA .....</b>   | <b>9</b>  |
| 1.1. METODYKA.....  | 9         |
| 1.1.1. Cel analizy.....   | 9         |
| 1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....  | 9         |
| 1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....  | 10        |
| 1.1.4. Perspektywa .....  | 10        |
| 1.1.5. Horyzont czasowy.....  | 11        |
| 1.1.6. Dyskontowanie .....  | 11        |
| 1.1.7. Technika analityczna.....  | 11        |
| 1.2. MODEL DECYZYJNY.....   | 12        |
| 1.2.1. Opis i główne założenia modelu .....   | 12        |
| 1.2.2. Walidacja modelu .....   | 13        |
| 1.3. PARAMETRY MODELU .....   | 14        |
| 1.3.1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej.....  | 14        |
| 1.3.2. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów .....   | 15        |
| 1.3.2.2. Koszty standardowej formuły.....   | 17        |
| 1.3.2.3. Koszty hospitalizacji.....   | 19        |
| 1.3.3. Compliance.....  | 20        |
| 1.3.4. Użyteczności .....   | 20        |
| 1.4. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ ..... | 24        |
| 1.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU .....  | 25        |
| 1.6. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI .....   | 26        |
| 1.7. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW .....  | 27        |
| 1.7.1. Analiza podstawowa.....  | 27        |
| 1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa.....  | 27        |
| 1.7.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości.....  | 27        |
| 1.7.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości .....   | 30        |
| 1.8. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH .....  | 30        |
| 1.9. OGRANICZENIA I Dyskusja.....   | 31        |
| 1.9.1. OGRANICZENIA ANALIZY .....   | 31        |
| 1.9.2. Dyskusja .....   | 31        |
| 1.10. WNIOSKI KOŃCOWE .....   | 31        |
| <b>2. ZAŁĄCZNIKI .....</b>  | <b>33</b> |
| 2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....   | 33        |
| 2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych .....  | 34        |
| 2.2. STRATEGIE WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI.....   | 35        |
| 2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności .....  | 38        |
| 2.2.1. [REDAKOWANE] .....   | 40        |
| <b>3. PIŚMIENNICTWO .....</b>   | <b>46</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4. SPIS TABEL .....</b>                | <b>48</b> |
| <b>5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW .....</b> | <b>49</b> |

## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

|                                     |  |  |
|-------------------------------------|--|--|
| <b>ZLECENIODAWCA</b>                | <b>NUTRICIA Polska<br/>Sp. z o. o.</b> | ul. Bobrowiecka 6<br>00-728 Warszawa, Polska   |
| <b>WYKONAWCA</b>                    | <b>Instytut Arcana<br/>Sp. z o.o.</b>  | Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków<br>Tel./Fax: +48 12 263 60 38<br><a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a> |
| <b>DATA ZAKOŃCZENIA<br/>ANALIZY</b> | lipiec 2017                            |  |

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

|               |   |
|---------------|---|
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"><li>• Metodyka analizy</li><li>• Wyszukiwanie i analiza danych</li><li>• Zbieranie danych kosztowych</li><li>• Budowa kalkulatora</li><li>• Wykonanie obliczeń</li><li>• Opracowanie dokumentu</li><li>• Kontrola poprawności danych i obliczeń</li></ul> |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"><li>• Metodyka analizy</li><li>• Wyszukiwanie i analiza danych</li><li>• Zbieranie danych kosztowych</li><li>• Budowa kalkulatora</li><li>• Wykonanie obliczeń</li><li>• Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych</li></ul>                            |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"><li>• Metodyka analizy</li><li>• Wyszukiwanie i analiza danych</li><li>• Zbieranie danych kosztowych</li><li>• Budowa kalkulatora</li><li>• Wykonanie obliczeń</li><li>• Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia</li></ul>                     |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"><li>• Wyszukiwanie i analiza danych</li></ul>   |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• Koordynator prac</li><li>• Nadzór merytoryczny</li></ul>   |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>  |

## LISTA EKSPERTÓW KLINICZNYCH UDZIELAJĄCYCH KONSULTACJI W RAMACH ANALIZY

|           |               |               |
|-----------|---------------|---------------|
| ekspert 1 | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| ekspert 2 | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| ekspert 3 | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

#### **KONFLIKT INTERESÓW**

Raport został sfinansowany przez firmę NUTRICIA Polska Sp. z o. o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

|               |   |               |  |
|---------------|---|---------------|--|
| <b>AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  | <b>m. ż.</b>  | Miesiąc życia  |
| <b>DD</b>     | Dzienna dawka (ang. <i>daily dose</i> )   | <b>nd</b>     | Nie dotyczy  |
| <b>DDD</b>    | Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i> )   | <b>NFZ</b>    | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| <b>DGL</b>    | Departament Gospodarki Lekami   | <b>odpł.</b>  | Odpłatność   |
| <b>EF</b>     | Formuła wzbogacona (ang. <i>enriched formula</i> )  | <b>opak.</b>  | Opakowanie   |
| <b>GUS</b>    | Główny Urząd Statystyczny   | <b>persp.</b> | Perspektywa  |
| <b>HEN</b>    | Żywność dojelitowa w warunkach domowych (ang. <i>home enteral nutrition</i> )   | <b>PICO</b>   | Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ) |
| <b>HTA</b>    | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )  | <b>r.</b>     | Rok  |
| <b>ICD-10</b> | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) | <b>SF</b>     | Formuła standardowa (ang. <i>standard formula</i> )  |
| <b>ICD 9</b>  | Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych   | <b>WHO</b>    | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )  |
| <b>MZ</b>     | Ministerstwo Zdrowia  | <b>ww.</b>    | Wyżej wymienione/wyżej wymienionych  |

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Infatrini we wskazaniu: postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci.

Analiza obejmuje porównanie ze standardową dietą (SF) tj. dietą doustną opartą na zwykłych produktach dostępnych na rynku spożywczym, stosowaną pod nadzorem lekarza i/lub dietetyka.

### Metodyka i założenia

Ocenianą interwencją jest dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego Infatrini - wysokoenergetyczna dieta z podwyższoną zawartością białka (EF).

Ocena opłacalności stosowania dietetycznego środka spożywczego Infatrini w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Analizę opracowano *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej. W modelu uwzględniono dwa stany: ciężkie niedożywienie, wyjście z ciężkiego niedożywienia oraz zdarzenie: hospitalizacja (wynikająca z choroby podstawowej i/lub wpływu niedożywienia).

Ze względu na czas leczenia niedożywienia u noworodków i małych dzieci (kilka miesięcy) w niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta). Rozważono koszty diety z udziałem porównywanych interwencji (EF, SF) oraz koszty hospitalizacji. Jednostką efektywności w analizie były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG), a wynikiem – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR).

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości poprzez modyfikację wartości parametrów wpływających na wyniki.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3].

### Wyniki analizy

Analiza użyteczności kosztów przeprowadzona z obu rozważanych perspektyw (NFZ, wspólnej) wykazała, że zastosowanie dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Infatrini (EF) w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wyniki przeprowadzonej analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wyniki analizy

| Parametr  | Perspektywa NFZ | Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent) |
|---|-----------------|-----------------------------------|
| Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR [PLN/QALY] | [REDAKTOWANE]   | [REDAKTOWANE]                     |

### Wnioski końcowe

Należy pamiętać, że niedożywienie w pierwszych latach życia ma istotny wpływ na ogólny rozwój biologiczny, psychoruchowy i społeczny dziecka, a także rzutuje na odległy jego stan poprzez wpływ na występowanie nadciśnienia, otyłości, miażdżycy, choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy typu II i udaru [20, 21, 22, 23, 7]. Skutkiem niedożywienia jest nie tylko zmniejszenie masy ciała, ale również obniżenie sprawności fizycznej i umysłowej, zmniejszenie siły mięśniowej i zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Konsekwencją niedożywienia może być również niedokrwistość, zaburzenia odporności, zaburzenia

motoryki i trofiki przewodu pokarmowego, zaburzenia trofiki tkanek, a nawet niewydolność oddechowo-kръżeniowa czy uszkodzenie narządów mięszzowych. W przypadku pacjentów pediatrycznych nie można zapominać o zaburzeniach wzrastania i dojrzewania płciowego, zaburzeniach funkcji poznawczych i emocjonalnych oraz zaburzeniach dojrzewania centralnego układu nerwowego.

**Następstwa niedożywienia są więc wielokierunkowe i dotyczą praktycznie wszystkich narządów i układów. Powodują zwiększenie częstości występowania powikłań, w tym pooperacyjnych, zwiększenie śmiertelności, zwiększenie częstości oraz długości hospitalizacji, co z kolei wiąże się ze wzmożonym zużyciem zasobów systemu służby zdrowia i zwiększeniem kosztów.**

Przy zaburzeniach metabolicznych istotnym czynnikiem jest czas. Wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia niedożywienia jest bardzo ważnym elementem odniesienia sukcesu terapeutycznego.

Obecna sytuacja niemowląt i małych dzieci dotkniętych niedożywieniem związanym z chorobą (a także ich rodziców), w związku z brakiem refundacji skutecznych preparatów z grupy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego o podwyższonej zawartości energii, białka i pozostałych kluczowych składników odżywczych, jest trudna. **Dostępne obecne opcje terapeutyczne, w postaci formuł standardowych, w związku z niską skutecznością w leczeniu omawianej jednostki chorobowej, nie spełniają oczekiwań w nich pokładanych. Ocenia się, iż poprawa efektywności leczenia, poprzez poszerzenie dostępu do Infatrini przyczyni się nie tylko do zmniejszenia problemu niedożywienia, ale zarazem może wpłynąć pozytywnie na przebieg choroby podstawowej (stanowiącej przyczynę niedożywienia) oraz stan zdrowia pacjentów także w przyszłym życiu.**



## 1. ANALIZA EKONOMICZNA

### 1.1. Metodyka

#### 1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Infatrini we wskazaniu: postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci.

W ramach analizy przeprowadzono porównanie ocenianej interwencji z dietą standardową (SF) najczęściej stosowaną w analizowanym wskazaniu.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy NUTRICIA Polska Sp. z o.o.

#### 1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini we wskazaniu: postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej [17]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

##### **Populacja (P)**

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią niemowlęta i małe dzieci z niedożywieniem związanym z chorobą. Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji.

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych oraz publikacją Instytutu Matki i Dziecka [18] w raporcie HTA przyjęto następujące definicje:

- noworodek – dziecko od urodzenia do ukończenia 28. dnia życia,
- niemowlę – dziecko od urodzenia do ukończenia 1. roku życia,
- małe dziecko – dziecko w wieku poniemowlęcym (13–36 miesięcy życia).

##### **Interwencja (I)**

Ocenianą interwencję stanowi dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego Infatrini. Jest to wysokoenergetyczna (1 kcal/ml), z podwyższoną zawartością białka (2,6 g/100 ml) dieta przeznaczona do żywienia niemowląt i małych dzieci z prawidłowo lub częściowo funkcjonującym przewodem pokarmowym w przypadku niedożywienia związanego z chorobą, niewystarczającego spożycia energii i składników odżywczych. Zastosowanie Infatrini może być wskazane w przypadku m.in.: zaburzeń połykania (stosowanie przez zgłębnik), mukowiscydozy, mózgowego porażenia dziecięcego, rekonwalescencji po zabiegu chirurgicznym, niewydolności serca, dysplazji oskrzelowo-płucnej.

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [7]. Zgodnie z aktualnym Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [4] środek spożywczy Infatrini nie jest obecnie refundowany.

### **Komparator (C)**

Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

Zgodnie z danymi literaturowymi oraz wytycznymi postępowania w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci, żywienie doustne jest rekomendowane jako postępowanie pierwszego wyboru [7]. W leczeniu żywieniowym najczęściej stosowane są diety standardowe (SF), [REDACTED]

W związku z brakiem refundacji środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego w ramach analizowanego wskazania, za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano najlepsze żywienie standardowe, tj. standardową dietę/formułę (SF), [REDACTED]

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora wraz z jego opisem znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [7].

### **Efekty Zdrowotne (O)**

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujący efekt zdrowotny porównywanych interwencji: odsetek niemowląt <3. centyla długości ciała. Pozostałe punkty końcowe uwzględnione w analizie efektywności klinicznej [17] nie są wykorzystywane (brak możliwości zaimplementowania do modelu).

W niniejszej analizie oszacowano:

- koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnej) u jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej;
- wyniki zdrowotne, wyrażone jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. Quality-Adjusted Life Years), przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnej) u jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej.

#### **1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej**

W oparciu o Wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizie problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [17].

#### **1.1.4. Perspektywa**

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej

ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3].

#### 1.1.5. Horyzont czasowy

Biorąc pod uwagę czas do wyjścia z ciężkiego niedożywienia (badanie kliniczne) oraz średnią długość leczenia niedożywienia u noworodków i małych dzieci w niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy. Skutki niedożywienia mogą ujawniać się przez całe życie pacjentów, niemniej jednak ekstrapolacja wyników badania klinicznego na dłuższy okres wiązałaby się z dużą niepewnością.

Uznano, iż roczny horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między efektami i kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z Wytycznymi HTA [1].

#### 1.1.6. Dyskontowanie

W analizie ekonomicznej dyskontowanie nie zostało uwzględnione (roczne stopy dyskontowe na poziomie 0% zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych) z uwagi na horyzont czasowy nieprzekraczający jednego roku.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].

#### 1.1.7. Technika analityczna

Według Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, analizy efektywności kosztów (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W niniejszej analizie ekonomicznej, na podstawie wyników analizy klinicznej [17], przeprowadzono modelowanie przebiegu życia dziecka z niedożywieniem związanym z chorobą. Wynikiem modelowania były koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w horyzoncie czasowym analizy.

W ramach oceny skuteczności klinicznej [17] stosowania formuły wzbogaconej EF (Infatrini) w porównaniu z najlepszym żywieniem standardowym SF (standardowa formuła) w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci uwzględniono 4 randomizowane badania kliniczne (*van Waardenburg 2009/de Betue 2011, Clarke 2007, Evans 2006, Brunton 1998*). Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej wykazano w ocenie następujących punktów końcowych: odsetek niemowląt <3. centyla długości ciała, pobór energii, białka, węglowodanów, tłuszczów, dzienny bilans azotu w dniu 5, skumulowany bilans azotu w dniach 2-5, stężenie niezbędnych aminokwasów w osoczu w dniu 5, stężenie aminokwasów rozgałęzionych w osoczu w dniu 5, współczynnik oddechowy w dniu 5, objętość treści żołądkowej, całkowity bilans energetyczny w dniach 1-5, utlenianie glukozy, współczynnik syntezy białka w organizmie w dniu 5, współczynnik bilansu białka w organizmie w dniu 5, współczynnik rozpadu białka w organizmie w dniu 5, całkowity obrót białka w organizmie, całkowity obrót argininy, synteza tlenu azotu, zmiana masy ciała do 1. m-ca wieku skorygowanego, beztłuszczowa masa

ciała w 3. miesiącu u chłopców i dziewczynek, zmiana długości ciała w 1. miesiącu, zmiana w standaryzowanej długości ciała ogółem w 3 m-cu wieku skorygowanego, zmiana poziomu mocznika we krwi, zmiana poziomu potasu w moczu, przyrost białka netto, bilans wapnia, cynku, fosforu, azotu, tempo przyrostu mineralnego kości, całkowita zawartość mineralna kości.

Ponadto zgodnie z opinią eksperta medycznego (ekspert 1) niedożywienie wynika ogólnie ze zbyt małej dobowej objętości przyjmowanych pokarmów i w związku z tym proporcjonalnie zbyt niskiej podaży kcal i wszystkich pozostałych składników odżywczych - zastąpienie tych samych porcji standardowego mleka modyfikowanego poprzez Infatrini daje możliwość podania w tej samej objętości zarówno większej ilości kcal jak i pozostałych składników odżywczych. Stosowanie standardowej diety wiąże się z mniejszą podażą kalorii oraz białka niż w przypadku stosowania Infatrini, a zatem nie pozwala osiągnąć efektów leczenia i przyczynia się do częstszych hospitalizacji.

W celu uwzględnienia wpływu ocenianej opcji terapeutycznej (Infatrini) na skuteczność i czas leczenia niedożywienia, częstość hospitalizacji oraz jakość życia pacjentów, a także ze względu na wykazane w analizie efektywności klinicznej [17] występowanie istotnych statystycznie różnic wyników klinicznych pomiędzy EF a SF, opłacalność stosowania dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Infatrini została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA).

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku stosowania Infatrini (EF) zamiast standardowej diety (SF) w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}}{QALY_{interwencja} - QALY_{komparator}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego środka spożywczego zamiast komparatora, będzie równy wysokości progu opłacalności.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach analizy wrażliwości. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości z uwzględnieniem wartości alternatywnych bądź skrajnych.

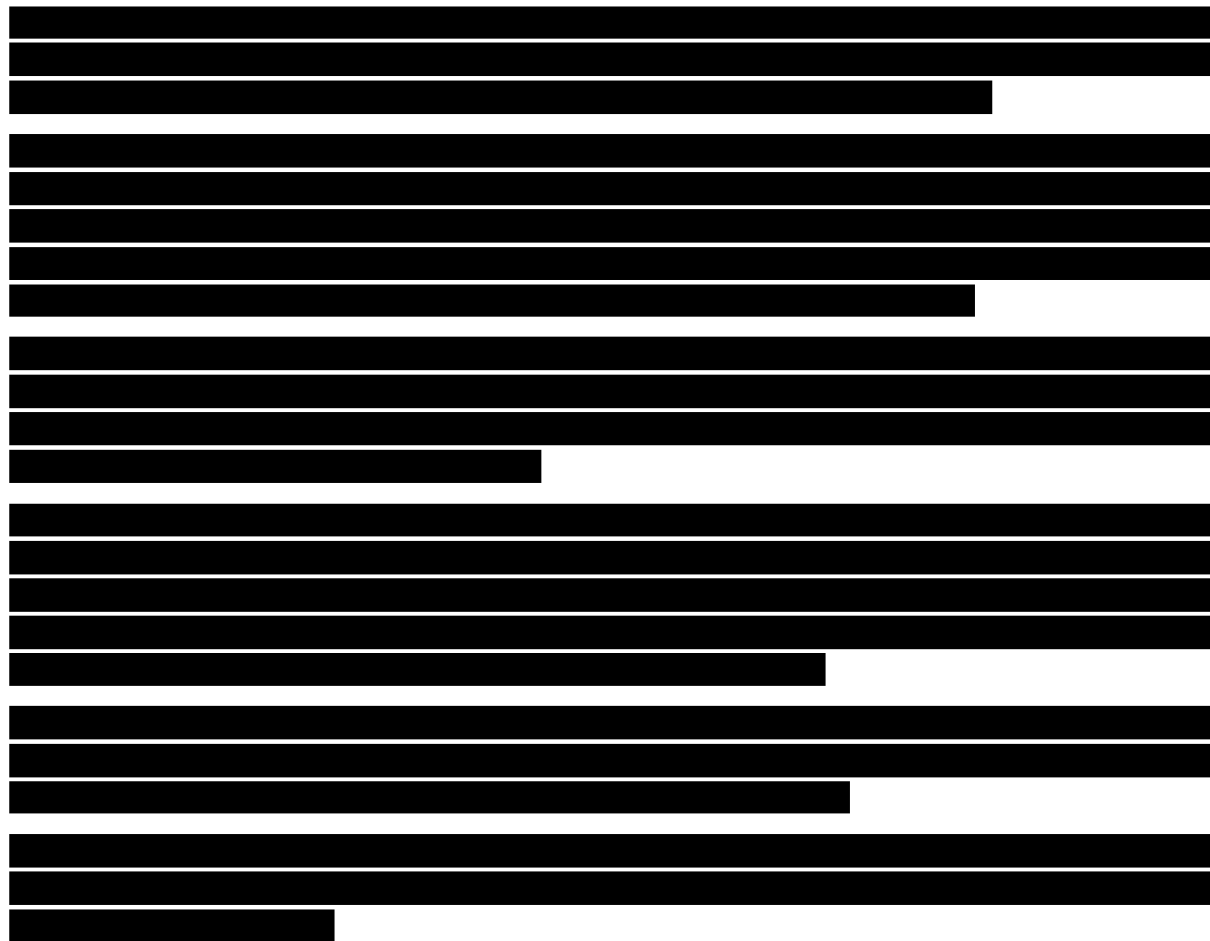
## Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

W niniejszym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji [2], gdyż analiza kliniczna zawiera randomizowane badania dowodzące wyższości EF nad SF. Ponadto żaden ze środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach analizowanego wskazania.

## 1.2. Model decyzyjny

### 1.2.1. Opis i główne założenia modelu

Na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej skonstruowano prosty model decyzyjny w programie *Microsoft Office Excel 2013*. W modelu uwzględniono dwa rozłączne stany: „ciężkie niedożywienie” oraz „wyjście z ciężkiego niedożywienia” a także zdarzenie: hospitalizacja (wynikająca z choroby podstawowej i/lub wpływu niedożywienia). Zastosowana technika modelowania umożliwiła uwzględnienie danych o skuteczności klinicznej wzbogaconej formuły (EF) w porównaniu z dietą standardową (SF).



W modelu wykorzystane zostały dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczono na podstawie badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego (patrz rozdział 1.3.4 i 2.2). W opracowaniu wykorzystano również opinie ekspertów medycznych.

### 1.2.2. Walidacja modelu

Model stanowi integralną część analizy ekonomicznej. W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

W modelu istnieje możliwość weryfikacji oraz modyfikacji danych wejściowych oraz wszystkich obliczeń. W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 1.8.

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 komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją.

## 1.3. Parametry modelu

### 1.3.1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Odpowiednia dieta jest jedną z podstawowych metod leczenia niedożywienia. Jej zadaniem jest pokrycie podstawowego zapotrzebowania na składniki pokarmowe, a w przypadku chorych zabezpieczenie wzmożonego zapotrzebowania i / lub uzupełnienie niedoborów albo strat wynikających z procesu chorobowego [7].

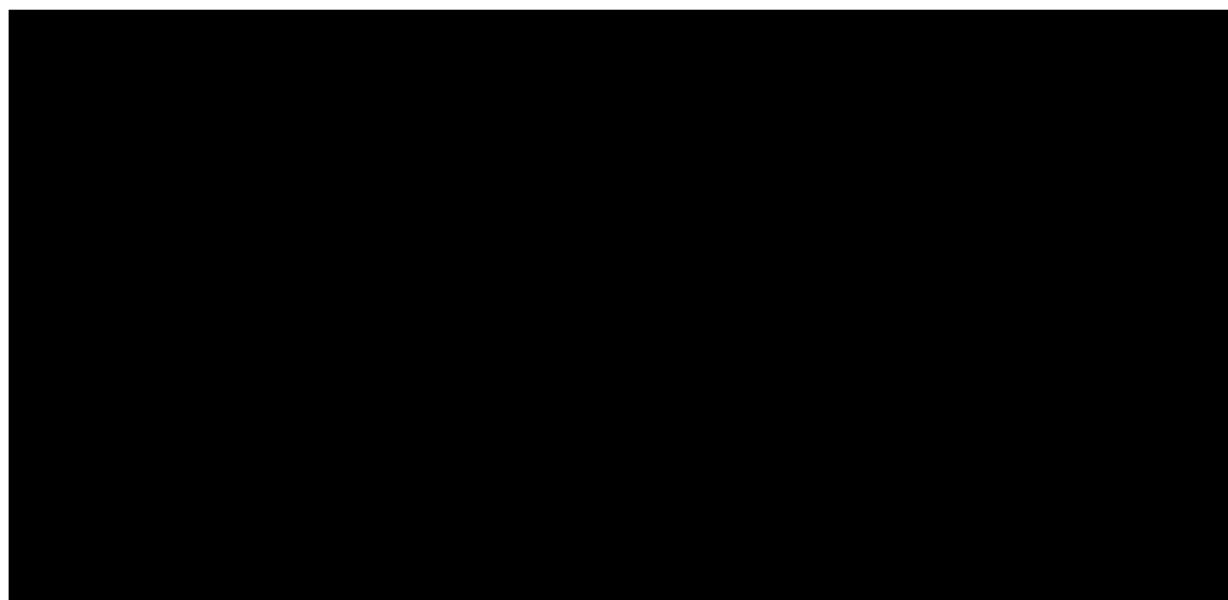


Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania EF vs SF (Brunton 1998)

| Punkt końcowy                                    | Interwencja | N  | Okres obserwacji | n (%)    | Wartość p |
|--|-------------|----|------------------|----------|-----------|
| Odsetek niemowląt <3. centyla długości ciała (%) | EF          | 26 | 3 miesiące       | 10* (38) | 0,03      |
|  | SF          | 29 |                  | 20* (70) |           |

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

W zakresie ocenianego punktu końcowego zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść EF.



Zastosowane w analizie wartości dla kolejnych cykli modelu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Odsetek pacjentów poniżej 3 centyla wzrostu

| Punkt końcowy  | Miesiące obserwacji/ leczenia | Interwencja |    |
|--|-------------------------------|-------------|----|
|  |                               | EF          | SF |
| Odsetek niemowląt <3. centyla<br>długości ciała (%)* | 0                             | ■           | ■  |
|  | 3                             | ■           | ■  |
|  | 6                             | ■           | ■  |
|  | 9                             | ■           | ■  |
|  | 12                            | ■           | ■  |

\*odpowiada odsetkowi dzieci w stanie „ciężkie niedożywienie”

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

Niedożywienie w pierwszych latach życia ma bardzo istotny wpływ na ogólny rozwój dziecka. W niniejszej analizie uwzględniono zależność pomiędzy stanem zdrowia (odżywienia) dziecka z populacji docelowej a wystąpieniem hospitalizacji wynikającej z choroby podstawowej i/lub wpływu niedożywienia (rozdział 1.3.2.3). Należy jednak pamiętać, że następstwa niedożywienia są wielokierunkowe i dotyczą praktycznie wszystkich narządów i układów, a jego konsekwencje mogą ujawniać się przez całe życie.

### 1.3.2. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt EF (Infatrini);
- koszt SF ■
- koszty hospitalizacji.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

W monitorowaniu leczenia żywieniowego drogą przewodu pokarmowego u chorych z przewlekłymi chorobami konieczne jest okresowe wykonywanie m. in. antropologicznej oceny stanu odżywienia przez lekarza pediatrę. W modelu nie uwzględniono kosztów wizyt monitorujących, gdyż koszty te można uznać za nieróżniące porównywane strategie.

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

|            |            |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

|            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |



### 1.3.2.2. Koszty standardowej formuły

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta medycznego (ekspert 1) aktualne postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci żywionych doustnie obejmuje zastosowanie mleka modyfikowanego [redacted] wzbogaconego w wartości odżywcze domowymi metodami - dodatek dietetycznych, oleju itp.

W ramach kosztów obecnej praktyki uwzględniono jedynie koszty diety stosowanej w populacji docelowej - [redacted] [27]. Nie uwzględniono kosztów dodatków z uwagi na ich specyfikę (są to artykuły spożywcze tradycyjnie stosowane w kuchni domowej np. oleje) i trudności w oszacowaniu ich zużycia.

Na potrzeby analizy ekonomicznej ceny detaliczne [redacted] zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [28]. Całkowity koszt ich zakupu ponoszony jest wyłącznie przez rodziców/opiekunów (brak kosztów z perspektywy NFZ).

Tabela 8. Preparaty stosowane w ramach SF

| Wiek dziecka [miesiące] | Nazwa handlowa | Postać  | Opakowanie [g] | Cena detaliczna [PLN] | Liczba ml gotowego produktu / opak. | Cena detaliczna/ml [PLN] | Średnia cena detaliczna / ml [PLN] |
|-------------------------|----------------|---------|----------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| 0-6                     | [redacted]     | proszek | 1 200          | 63,75                 | 8 889                               | 0,007                    | 0,009                              |
|                         | [redacted]     | proszek | 350            | 25,31                 | 2 593                               | 0,010                    |                                    |
|                         | [redacted]     | proszek | 800            | 49,60                 | 5 926                               | 0,008                    |                                    |
|                         | [redacted]     | proszek | 800            | 55,20                 | 5 926                               | 0,009                    |                                    |
| 7-12                    | [redacted]     | proszek | 1 200          | 63,45                 | 8 163                               | 0,008                    | 0,009                              |
|                         | [redacted]     | proszek | 350            | 24,30                 | 2 381                               | 0,010                    |                                    |
|                         | [redacted]     | proszek | 800            | 52,30                 | 5 442                               | 0,010                    |                                    |
|                         | [redacted]     | proszek | 800            | 53,60                 | 5 442                               | 0,010                    |                                    |
| 13-18                   | [redacted]     | proszek | 1 200          | 64,40                 | 7 692                               | 0,008                    | 0,010                              |
|                         | [redacted]     | proszek | 800            | 52,30                 | 5 128                               | 0,010                    |                                    |
|                         | [redacted]     | proszek | 800            | 54,00                 | 5 128                               | 0,011                    |                                    |
|                         | [redacted]     | proszek | 1 200          | 64,40                 | 7 692                               | 0,008                    |                                    |
| powyżej 18              | [redacted]     | proszek | 800            | 52,3                  | 5 128                               | 0,010                    | 0,009                              |
|                         | [redacted]     | proszek | 800            | 54,00                 | 5 128                               | 0,011                    |                                    |
|                         | [redacted]     | proszek | 1 200          | 65,30                 | 8 163                               | 0,008                    |                                    |
|                         | [redacted]     | proszek | 800            | 48,60                 | 5 442                               | 0,009                    |                                    |
|                         | [redacted]     | proszek | 800            | 48,60                 | 5 442                               | 0,009                    |                                    |

Z uwagi na ograniczone możliwości spożycia dziecka, w analizie przyjęto, że [redacted]. Powyższe założenie jest spójne z opinią eksperta medycznego (ekspert 1). Miesięczne koszty stosowania komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

| Wiek dziecka [miesiące] | Koszty SF za ml [PLN] |                | Średnie miesięczne zużycie [ml] | Udział grup wiekowych (dane dla roku 2017) | Koszt SF na miesiąc [PLN] |                | Koszty SF na cykl (3 miesiące) [PLN] |                |
|-------------------------|-----------------------|----------------|---------------------------------|--|---------------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
|                         | persp. NFZ            | persp. wspólna |                                 |  | persp. NFZ                | persp. wspólna | persp. NFZ                           | persp. wspólna |
| 0-6                     | 0,00                  | 0,009          | [redacted]                      | 18,56%                                     |                           |                |                                      |                |
| 7-12                    | 0,00                  | 0,009          | [redacted]                      | 18,56%                                     |                           |                |                                      |                |
| 13-18                   | 0,00                  | 0,010          | [redacted]                      | 15,60%                                     | 0,00                      | 94,96          | 0,00                                 | 284,87         |
| powyżej 18              | 0,00                  | 0,009          | [redacted]                      | 47,29%                                     |                           |                |                                      |                |

Należy mieć na uwadze, że uwzględnione diety nie stanowią jedyne źródła pożywienia, a same mleka są wzbogacane innymi preparatami, aby uzyskać większą kaloryczność pokarmu. W związku z tym, rzeczywiste wydatki rodziców na żywienie swoich dzieci mogą być wyższe.

### 1.3.2.3. Koszty hospitalizacji

Niedożywienie wynika ogólnie ze zbyt małej dobowej objętości przyjmowanych pokarmów i w związku z tym proporcjonalnie zbyt niskiej podaży kcal i wszystkich pozostałych składników odżywczych. W diecie osób niedożywionych trzeba dostarczyć znacznie więcej energii i białka. Posiłki muszą być małe objętościowo, ale kaloryczne. Jest to trudne do osiągnięcia przy komponowaniu diety z tradycyjnych produktów spożywczych. Zastąpienie tych samych porcji standardowego mleka modyfikowanego poprzez Infatrini daje możliwość podania w tej samej objętości zarówno większej ilości kcal jak i pozostałych składników odżywczych (opinia eksperta medycznego – ekspert 1).

Niedożywienie związane z chorobą ma wysoce negatywny wpływ na wyniki leczenia chorób. [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]

### 1.3.3. Compliance

W związku z rozważanym problemem (niedożywienie u niemowląt i małych dzieci) w analizie przyjęto *compliance* na poziomie 100%, tj. założono, iż rodzice dbając o dobro dziecka przestrzegają w pełni zaleceń dotyczących leczenia.

### 1.3.4. Użyteczności

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*. Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon.

W pierwszym etapie poszukiwano publikacji oceniających użyteczność u niemowląt i małych dzieci niedożywionych w wyniku choroby oraz zmniejszenie użyteczności z powodu wystąpienia hospitalizacji. Z uwagi na niewielką liczbę wyników oraz potencjalny brak poszukiwanych wartości przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*.

Strategie wyszukiwania w bazie informacji medycznej przeprowadzono w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych *MeSH (Medical Subject Headings)*. Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono w rozdziale 2.2.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- nieadekwatna populacja,

- brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
- wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom wykorzystanym w bieżącej analizie.

W procesie selekcji próbowano odnaleźć zestaw użyteczności otrzymanych tą samą metodą, jak najlepiej dopasowany do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu oraz wartości wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE), jednak z uwagi na charakterystykę populacji docelowej (niemowlęta i małe dzieci w wieku do 36 m. ż.) analiza wymagała indywidualnego podejścia podyktowanego dostępnością opublikowanych danych. Jako preferowaną metodę pomiaru oceny jakości życia pacjentów pediatrycznych wybrano kwestionariusz PedsQL (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*) *Infant Scales*.

Kwestionariusz PedsQL (w szczególności *PedsQL Infant Scales*) wykorzystywany jest do oceny wpływu choroby przewlekłej w różnych jednostkach chorobowych. Łączy on podejście ogólne, które można zastosować dla osób niezależnie od stanu zdrowia czy typu choroby, z podejściem modułowym, nastawionym na specyfikę jakości życia w określonych jednostkach chorobowych. Metody PedsQL cechuje wysoka rzetelność i trafność. PedsQL stanowi wartościowe narzędzie pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia na terenie pediatrii. Dowodem na jego użyteczność jest fakt, że został przetłumaczony na wiele języków. Szczegóły dotyczące kwestionariusza zostały przedstawione na portalu internetowym <http://www.pedsq.org> oraz w opracowaniu *Varni 2011* [10], którego celem była ocena wiarygodności kwestionariusza *PedsQL Infant Scales*.

Całkowity wynik oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza PedsQL przyjmuje wartości w zakresie od 0 do 100, gdzie wyższa wartość oznacza lepszą HRQOL. Na potrzeby modelu wartość *Total Scale Score* przeskalowano do zakresu od 0 do 1.

Problem pomiaru użyteczności u dzieci (brak standardu i zalecanej metody) został poruszony w najnowszych Wytycznych HTA [1]. Zastosowane w niniejszej analizie podejście jest zgodne z opinią Agencji AOTMiT [1], gdyż wartości użyteczności wybrano kierując się dostępnością danych i uwarunkowaniami rozważanego problemu.

Poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria przeglądu.

**Tabela 13. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu**

| Publikacja                | Cel   | Populacja  | Metoda pomiaru   | Wyniki   | Powód włączenia/<br>wykluczenia z analizy<br>podstawowej  |
|---------------------------|---|--|--|--|---|
| <b>Varni 2011 [10]</b>    | ocena wiarygodności zastosowania kwestionariusza PedsQL Infant Scales u zdrowych i chorych niemowląt                            | niemowlęta w wieku 1-24 m.ż. w podziale na dwie grupy wiekowe: 1-12 m.ż. i 13-24 m.ż.                                      | kwestionariusz PedsQL Infant Scales w dwóch wersjach: dla dzieci w wieku 1-12 m.ż. i 13-24 m.ż. uzupełniony łącznie przez 683 rodziców; dane zebrano w 4 centrach pediatrycznych w USA w latach 2007-2009; na podstawie dokumentacji medycznej dzieci przydzielono do trzech grup w zależności od stanu zdrowia: zdrowe, przewlekłe chore, z ostrym zakażeniem | niemowlęta w wieku 1-12 m.ż.: 82,47 zdrowe, 79,47 z ostrym zakażeniem, 68,02 przewlekłe chore<br><br>dzieci w wieku 13-24 m.ż.: 85,55 zdrowe, 82,15 z ostrym zakażeniem, 69,87 przewlekłe chore                  | włączono do analizy podstawowej – znaczna próba, zgodność z populacją docelową (odpowiedni wiek, wiele jednostek chorobowych)   |
| <b>Sanchez 2013 [13]</b>  | porównanie jakości życia u dzieci z zespołem krótkiego jelita w podziale na trzy grupy wiekowe: 1-12 m.ż., 13-24 m.ż. i 2-6 lat | dzieci w wieku 6 mies.-6 lat z zespołem krótkiego jelita w podziale na trzy grupy wiekowe: 1-12 m.ż., 13-24 m.ż. i 2-6 lat | kwestionariusz PedsQL 4.0 Generic Core Scales oraz Infant Scales uzupełniony łącznie przez 23 rodziców (11 dzieci w wieku 1-24 m.ż.)   | niemowlęta w wieku 1-12 m.ż.: 76,04<br>dzieci w wieku 13-24 m.ż.: 72,39<br>dzieci w wieku 2-6 lat: 72,04   | włączono do analizy wrażliwości – mała próba  |
| <b>Mohammad 2016 [14]</b> | ocena jakości życia dzieci z przewlekłą chorobą wątroby   | użyteczność dla niemowląt i dzieci 13-24 m.ż. z przewlekłą chorobą wątroby   | kwestionariusz PedsQL Infant Scales w dwóch wersjach: dla dzieci w wieku 1-12 m.ż. i 13-24 m.ż. uzupełniony łącznie przez 50 rodziców  | niemowlęta w wieku 1-12 m.ż.: 76,44<br>dzieci w wieku 13-24 m.ż.: 82,24  | włączono do analizy wrażliwości – mała próba  |
| <b>Brinksma 2015 [11]</b> | ocena wpływu niedożywienia na jakość życia dzieci z chorobą nowotworową   | dzieci w wieku 2-18 lat ze zdiagnozowanym nowotworem   | kwestionariusz PedsQL 4.0 Generic scale w grupie 104 dzieci  | w postaci różnicy wyników: -6,0 (-11,6;-5) dzieci niedożywione (BMI lub masa beztłuszczowa <-2 SD) vs dobrze odżywione dziecko w wieku < 18 m.ż. pod opieką lekarza pediatri: 0,781 (0,678;0,884), mediana 0,796 | włączono do analizy podstawowej – ocena wpływu niedożywienia na jakość życia dzieci chorych                                     |
| <b>Martin 2008 [12]</b>   | oszacowanie wartości użyteczności dla dzieci poniżej 5 r.ż. z ostrym zapaleniem żołądka i jelit wywołanym przez rotawirus       | dzieci w wieku do 5 lat z ostrym zapaleniem żołądka i jelit wywołanym przez rotawirus                                      | kwestionariusz EQ-5D w dwóch wersjach: dla dzieci w wieku <18 m.ż. i 15 mies.-5 lat - ocena lekarzy ogólnych i pediatrów   | dziecko w wieku < 18 m.ż. hospitalizowane: 0,425 (0,330;0,520), mediana 0,362  | włączono do analizy podstawowej – jedyne dostępne dane na temat wpływu hospitalizacji na jakość życia niemowląt i matych dzieci |

| Publikacja | Cel | Populacja | Metoda pomiaru | Wyniki  | Powód włączenia/<br>wykluczenia z analizy<br>podstawowej |
|------------|-----|-----------|----------------|---|--|
|            |     |           |                | dziecko w wieku > 18 m.ż. pod opieką lekarza pediatri: 0,688 (0,553;0,824), mediana 0,76<br><br>dziecko w wieku > 18 m.ż. hospitalizowane: 0,2 (0,049;0,352), mediana 0,128 |  |

Populację docelową stanowią dzieci z niedożywieniem spowodowanym trwającą chorobą, a zatem wyjście z niedożywienia nie oznacza zakończenia choroby podstawowej, a jedynie osiągnięcie stanu powyżej 3 centyla wzrostu. W związku z tym w modelu utożsamiono stan *wyjście z ciężkiego niedożywienia* ze stanem zdrowia *przewlekła choroba*. Danych na temat takiej wartości użyteczności dostarczyła publikacja *Varni 2011* [10].

Danych dotyczących obniżenia użyteczności z powodu niedożywienia dostarczyła publikacja *Brinksma 2015* [11], w której wieloczynnikowa analiza wykazała, że u pacjentów niedożywionych całkowity wynik PedsQL jest o 6 punktów niższy niż u dzieci dobrze odżywionych (wynik jest istotny statystycznie).

Wartość obniżenia użyteczności z powodu hospitalizacji oszacowano na podstawie opracowania *Martin 2008* [12] jako różnicę pomiędzy wartościami dla stanów hospitalizacja i opieka lekarza.

Użyteczności dla poszczególnych grup wiekowych (1-12 m.ż. i 13-24 m.ż. bądź <18 m.ż. i >18 m.ż.) zważono liczebnością odpowiedniej grupy w liczebności całkowitej populacji docelowej. Z uwagi na brak danych dla dzieci starszych, przyjęto, że użyteczność dla dzieci w wieku 24-36 m.ż. przyjmie taką samą wartość jak dla dzieci z grupy 13-24 m.ż. Szczegóły przeprowadzonych kalkulacji znajdują się w dołączonym do niniejszej analizy arkuszu kalkulacyjnym.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości zastosowane w modelu. Uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości znajduje się w Tabeli 15.

Tabela 14. Wyjściowe wartości użyteczności

| Stan                              | Źródło                    | Wartość przyjęta w analizie podstawowej |   | Wartość przyjęta w analizie wrażliwości |   |
|-----------------------------------|---------------------------|---|---|---|---|
|                                   |                           | Użyteczność                             | Zastosowana wartość obniżenia użyteczności <sup>1</sup> | Użyteczność                             | Zastosowana wartość obniżenia użyteczności <sup>1</sup> |
| Wyjście z ciężkiego niedożywienia | <i>Varni 2011</i> [10]    | 0,69                                    | -   | -                                       | -   |
|                                   | <i>Sanchez 2013</i> [13]  | -                                       | -   | 0,74                                    | -   |
|                                   | <i>Mohammad 2016</i> [14] | -                                       | -   | 0,80                                    | -   |
| Ciężkie niedożywienie             | <i>Brinksma 2015</i> [11] | 0,63                                    | -0,06   | 0,58                                    | -0,116  |
|                                   |                           |   |   | 0,64                                    | -0,05   |
| Hospitalizacja                    | <i>Martin 2008</i> [12]   | -                                       | -0,42   | -                                       | -0,53   |
|                                   |                           |   |   | -                                       | -0,422  |
|                                   | założenie własne          | -                                       | -   | -                                       | -0,415  |
|                                   |                           |   |   |   | -0,1  |

<sup>1</sup>wartość *disutility*, którą należy interpretować jako zmniejszenie użyteczności

#### 1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat



dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 43 334 PLN [5].

W związku z powyższym wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 PLN/QALY (3 x 43 334 PLN).

## 1.5. Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wykorzystane w modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

Tabela 15. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

| Parametr modelu                    | Wartość w analizie podstawowej                       | Wartość w analizie wrażliwości |   | Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości   |
|------------------------------------|--|--------------------------------|---|---|
|                                    |  | Minimum                        | Maksimum  |   |
| <i>Parametry kosztowe</i>          |  |                                |   |   |
| [REDACTED]                         | [REDACTED]   | [REDACTED]                     | [REDACTED]  | [REDACTED]  |
| [REDACTED]                         | [REDACTED]   | [REDACTED]                     | [REDACTED]  | [REDACTED]  |
| Koszt komparatora/cykl [PLN]       | perspektywa NFZ: 0,00<br>perspektywa wspólna: 284,87 | Nie dotyczy                    | perspektywa NFZ: 14,43<br>perspektywa wspólna: 295,83 | [REDACTED]  |
| [REDACTED]                         | [REDACTED]   | [REDACTED]                     | Nie dotyczy   | Kluczowy parametr analizy mający wpływ na wyniki. W analizie wrażliwości testowano jedynie wpływ obniżenia przyjętej wartości (o 10% i 20%), gdyż zwiększanie jej nie zmienia wnioskowania.   |
| <i>Użyteczności stanów zdrowia</i> |  |                                |   |   |
| Użyteczności                       |  | Tabela 14                      |   | W analizie wrażliwości rozważono wartości skrajne bądź alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> <li>dla stanu „wyjście z ciężkiego niedożywienia” zastosowano wartości z dwóch alternatywnych źródeł: <i>Sanchez 2013</i> [13] oraz <i>Mohammad 2016</i> [14]</li> <li>dla stanu „ciężkie niedożywienie” zastosowano górną i dolną granicę przedziału ufności dla wartości podstawowej zaczerpniętej z opracowania <i>Brinksmas 2015</i> [11]</li> <li>dla zdarzenia „hospitalizacja” zastosowano medianę oraz górną</li> </ul> |

| Parametr modelu                | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie wrażliwości |             | Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości  |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------|--|
|                                |                                | Minimum                        | Maksimum    |  |
|                                |                                |                                |             | i dolną granicę przedziału ufności dla wartości podstawowej zaczerpniętej z pracy <i>Martin 2008</i> [12]. Ponadto z uwagi na brak innych danych (użyteczności otrzymanych preferowaną metodą) zastosowano wartość własną. |
| <i>Parametry kliniczne</i>     |                                |                                |             |  |
|                                |                                |                                |             | W analizie wrażliwości testowano zmianę efektu komparatora.  |
|                                |                                |                                |             | Założono konserwatywnie poprawę efektu SF. Z uwagi na brak przedziału ufności przyjęto wartości własne.  |
|                                |                                |                                |             | Przyjęcie mediany zamiast średniej.  |
|                                |                                |                                |             | Przyjęcie mediany zamiast średniej.  |
| <i>Pozostałe parametry</i>     |                                |                                |             |  |
| Dawkowanie EF                  | Tabela 5, Tabela 6             | Nie dotyczy                    |             |  |
| Dawkowanie SF                  | Tabela 9                       |                                | Nie dotyczy |  |
| Stopa dyskontowa               | Koszty 0%, efekty 0%           | Nie dotyczy                    | Nie dotyczy | Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].   |
| Długość cyklu modelu           | 3 miesiące                     | Nie dotyczy                    | Nie dotyczy | Odcinek czasu pozwalający modelować zmiany w chorobie, zgodny z okresem oceny stopnia niedożywienia (opinia eksperta).   |
| Współczynnik <i>compliance</i> | 100%                           | Nie dotyczy                    | Nie dotyczy | Uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 1.3.3.  |
| Horyzont czasowy w modelu      | 1 rok                          | Nie dotyczy                    | Nie dotyczy | Ekstrapolacja wyników badania na dłuższy okres wiązałaby się z dużą niepewnością wyników.  |
| Próg opłacalności              | 130 002 PLN/QALY               | Nie dotyczy                    | Nie dotyczy | Wartość ustalona urzędowo.   |

## 1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych diet bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania EF vs SF przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla rocznego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 16. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

| Parametr  | Interwencja (Infatrini – EF) | Komparator (SF) | Różnica |
|---|------------------------------|-----------------|---------|
| <i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</i>                     |                              |                 |         |
| Koszty całkowite [PLN]  | ■                            | ■               | ■       |
| Koszty stosowanej diety [PLN]                                 | ■                            | ■               | ■       |
| Koszty hospitalizacji [PLN]                                   | ■                            | ■               | ■       |
| <i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</i> |                              |                 |         |
| Koszty całkowite [PLN]  | ■                            | ■               | ■       |
| Koszty stosowanej diety [PLN]                                 | ■                            | ■               | ■       |
| Koszty hospitalizacji [PLN]                                   | ■                            | ■               | ■       |
| <i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>                           |                              |                 |         |
| Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]                  | ■                            | ■               | ■       |
| Liczba dni hospitalizacji                                     | ■                            | ■               | ■       |

## 1.7. Wyniki analizy użyteczności kosztów

### 1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Tabela 17. Wyniki analizy użyteczności kosztów

| Parametr   | Perspektywa NFZ  |                 | Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent) |                 |
|--|------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|
|  | Interwencja (EF) | Komparator (SF) | Interwencja (EF)                  | Komparator (SF) |
| Koszt leczenia [PLN]   | ■                | ■               | ■                                 | ■               |
| Koszt inkrementalny [PLN]  | ■                | ■               | ■                                 | ■               |
| Efekt [QALY]   | ■                | ■               | ■                                 | ■               |
| Efekt inkrementalny [QALYG]                                      | ■                | ■               | ■                                 | ■               |
| Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR [PLN/QALYG] | ■                | ■               | ■                                 | ■               |
| Progowa cena zbytu netto Infatrini [PLN]*                        | ■                | ■               | ■                                 | ■               |

\*Cena zbytu netto środka spożywczego Infatrini, przy której ICUR = 130 002 PLN/QALYG

### 1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

#### 1.7.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 1.5.

Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości

| Wariant analizy   | Interwencja (EF) |              | Komparator (SF) |              | Koszt inkrementalny [PLN] | ICUR [PLN/QALY] | Progowa cena zbytu netto Infratrini [PLN] |
|---|------------------|--------------|-----------------|--------------|---------------------------|-----------------|---|
|   | Koszt [PLN]      | Efekt [QALY] | Koszt [PLN]     | Efekt [QALY] |                           |                 |   |
| perspektywa NFZ   |                  |              |                 |              |                           |                 |   |
| Obniżenie dziennego kosztu hospitalizacji o 10%                           | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Obniżenie dziennego kosztu hospitalizacji o 20%                           | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Zmiana efektu komparatora po 3 miesiącach – wartość 60%                   | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Zmiana efektu komparatora po 3 miesiącach – wartość 55%                   | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Obniżenie użyteczności dla zdarzenia hospitalizacja na poziomie -0,53     | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Obniżenie użyteczności dla zdarzenia hospitalizacja na poziomie -0,422    | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Obniżenie użyteczności dla zdarzenia hospitalizacja na poziomie -0,415    | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Użyteczność w stanie „ciężkie niedożywienie” na poziomie 0,58             | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Użyteczność w stanie „ciężkie niedożywienie” na poziomie 0,64             | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Długość hospitalizacji/pacjent/cykl - mediana                             | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Koszt komparatora   | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Dawkowanie EF   | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Użyteczność w stanie „wyjście z ciężkiego niedożywienia” na poziomie 0,74 | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Użyteczność w stanie „wyjście z ciężkiego niedożywienia” na poziomie 0,80 | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |
| Obniżenie użyteczności dla zdarzenia hospitalizacja na poziomie -0,1      | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■   |

| Wariant analizy   | Interwencja (EF) |              | Komparator (SF) |              | Koszt inkrementalny [PLN] | ICUR [PLN/QALY] | Progowa cena zbytu netto Infratrin [PLN] |
|---|------------------|--------------|-----------------|--------------|---------------------------|-----------------|--|
|   | Koszt [PLN]      | Efekt [QALY] | Koszt [PLN]     | Efekt [QALY] |                           |                 |  |
| perspektywa wspólna   |                  |              |                 |              |                           |                 |  |
| Obniżenie dziennego kosztu hospitalizacji o 10%                           | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Obniżenie dziennego kosztu hospitalizacji o 20%                           | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Zmiana efektu komparatora po 3 miesiącach – wartość 60%                   | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Zmiana efektu komparatora po 3 miesiącach – wartość 55%                   | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Obniżenie użyteczności dla zdarzenia hospitalizacja na poziomie -0,53     | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Obniżenie użyteczności dla zdarzenia hospitalizacja na poziomie -0,422    | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Obniżenie użyteczności dla zdarzenia hospitalizacja na poziomie -0,415    | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Użyteczność w stanie „ciężkie niedożywienie” na poziomie 0,58             | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Użyteczność w stanie „ciężkie niedożywienie” na poziomie 0,64             | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Diugość hospitalizacji/pacjent/cykl - mediana                             | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Koszt komparatora   | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Dawkowanie EF   | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Użyteczność w stanie „wyjście z ciężkiego niedożywienia” na poziomie 0,74 | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Użyteczność w stanie „wyjście z ciężkiego niedożywienia” na poziomie 0,80 | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |
| Obniżenie użyteczności dla zdarzenia hospitalizacja na poziomie -0,1      | ■                | ■            | ■               | ■            | ■                         | ■               | ■  |

### 1.7.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Z uwagi na prostotę modelu i brak dostępności danych odpowiednich do zdefiniowania rozkładów dla kluczowych parametrów modelu odstąpiono od przeprowadzania PSA. Wpływ zmiany parametrów na wyniki analizy testowano w ramach szeroko wykonanej prostej analizy wrażliwości.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3] wykonanie probabilistycznej analizy wrażliwości nie jest wymagane. Zalecenia Wytycznych HTA [1] odnośnie PSA nie obowiązują w niniejszym przypadku, gdyż dotyczą one jedynie lekowych technologii medycznych [1].

## 1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Infatrini.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie udało się zidentyfikować żadnej pracy uwzględniającej ocenę ekonomiczną stosowania Infatrini. Ze względu na niewielką ilość rekordów dla samego środka spożywczego nie zastosowano limitów ze względu na populację docelową, co oznacza, że brak jest analiz ekonomicznych zarówno dla populacji docelowej, jak i populacji szerszej.

Ze względu na brak rekordów nie ma konieczności określania kryteriów włączenia/wykluczenia. Strategie wyszukiwania oraz opis procesu wyszukiwania w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.

Z powodu nieodnalezienia publikacji w wymienionych powyżej bazach informacji medycznych przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej *google*, ale również nie odnaleziono żadnej pracy.

## 1.9. Ograniczenia i dyskusja

### 1.9.1. Ograniczenia analizy

W celu zapewnienia wysokiej jakości analizy i wiarygodności jej wyników modelowanie przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA [1]. Niemniej jednak ww. Wytyczne dotyczą lekowych technologii medycznych, a zatem nie zawsze znajdowały zastosowanie w tworzeniu analizy dla wnioskowanej interwencji (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego).

Potencjalne ograniczenia niniejszej analizy wynikają z ograniczeń badań klinicznych. Niemniej jednak należy mieć na uwadze specyfikę rozważanego problemu i kategorię ocenianej interwencji. W odniesieniu do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego obowiązują inne zasady niż w stosunku do leków.

Badanie *Brunton 1998* [16] stanowi jedyne dostępne badanie kliniczne, w którym analizowano zmianę wskaźnika antropometrycznego mającą zastosowanie w modelu. Ponadto, w ramach analizy wrażliwości testowano kluczowe parametry modelu i otrzymano wyniki spójne z wynikami analizy podstawowej.

### 1.9.2. Dyskusja

W celu oceny opłacalności stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Infatrini w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci posłużono się prostym modelem skonstruowanym w programie *Microsoft Office Excel 2013* na podstawie wyników badania klinicznego *Brunton 1998* [16] oraz danych dostarczonych od eksperta medycznego, w związku z powyższym modelowanie należy uznać za wiarygodne.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych, lecz nie odnaleziono żadnych publikacji, a zatem nie można porównać modelu oraz wyników analizy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie Infatrini (EF) pozwala osiągnąć lepszy efekt leczenia niż w przypadku SF i w związku z tym przyczynia się do krótszego czasu hospitalizacji. Warto podkreślić, że analogiczny wniosek otrzymali autorzy badania *Lakdawalla 2014* [31] w publikacji *Impact of Oral Nutrition Supplements on Hospital Outcomes in Pediatric Patients*.

## 1.10. Wnioski końcowe

[REDACTED]

### Odniesienie do progu opłacalności

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego. Biorąc pod uwagę wysokość progu (130 002 PLN/QALY) oraz wyniki niniejszej analizy należy uznać, że dla porównania wnioskowanej interwencji (Infatrini) z komparatorem (standardowa dieta) współczynnik ICUR [REDACTED]

## **Wnioski**

Jednym z kluczowych elementów opieki nad niemowlętami i małymi dziećmi jest odpowiednie żywienie. Niemowlęta wymagające wsparcia żywieniowego stanowią wyjątkowe wyzwania, gdyż ich organizm jest bardzo wrażliwy na niedobór składników odżywczych. Niestety, zasoby energii i składników szybko się wyczerpują podczas ostrej i przewlekłej choroby, a wskutek braku dostarczania odpowiedniej ilości energii i białka pojawia się niedożywienie. Skutkiem niedożywienia jest nie tylko zmniejszenie masy ciała, ale również obniżenie sprawności fizycznej i umysłowej, zmniejszenie siły mięśniowej i zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Konsekwencją niedożywienia może być również niedokrwistość, zaburzenia odporności, zaburzenia motoryki i trofiki przewodu pokarmowego, zaburzenia trofiki tkanek, a nawet niewydolność oddechowo-kръżeniowa czy uszkodzenie narządów mięszzowych. W przypadku pacjentów pediatrycznych nie można zapominać o zaburzeniach wzrastania i dojrzewania płciowego, zaburzeniach funkcji poznawczych i emocjonalnych oraz zaburzeniach dojrzewania centralnego układu nerwowego. Niedożywienie w okresie płodowym oraz w pierwszych latach życia może mieć istotny wpływ na ogólny rozwój biologiczny, psychoruchowy i społeczny dziecka, a także rzutuje na odległy jego stan poprzez wpływ na występowanie nadciśnienia, otyłości, miażdżycy, cukrzycy typu II, osteoporozy. Następstwa niedożywienia są więc wielokierunkowe i dotyczą praktycznie wszystkich narządów i układów.

Infatrini jest kompletną, wysokoenergetyczną dietą. Środek ma podwyższoną zawartość energii, białka i mikroelementów, w odróżnieniu od standardowych preparatów dla niemowląt i dzieci, podawanych w celu zapewnienia odpowiednich składników odżywczych. Infatrini ma też znacznie niższą osmolarność w porównaniu z innymi preparatami [9]. Ponadto środek dietetyczny specjalnego przeznaczenia medycznego Infatrini zawiera LCP (długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe), które ważne są dla prawidłowego rozwoju wzroku i mózgu w okresie niemowlęcym [9].

Obecna sytuacja niemowląt i małych dzieci dotkniętych niedożywieniem związanym z chorobą (a także ich rodziców), w związku z brakiem refundacji skutecznych preparatów z grupy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego o podwyższonej zawartości energii, białka i pozostałych kluczowych składników odżywczych, jest trudna. Dostępne obecne opcje terapeutyczne, w postaci formuł standardowych, w związku z niską skutecznością w leczeniu omawianej jednostki chorobowej, nie spełniają oczekiwań. Ocenia się, iż poprawa efektywności leczenia, poprzez poszerzenie dostępu do Infatrini przyczyni się nie tylko do zmniejszenia się problemu niedożywienia, ale może również wpłynąć pozytywnie na przebieg choroby podstawowej (stanowiącej przyczynę niedożywienia) oraz stan zdrowia pacjentów w przyszłym życiu.

Populacja niemowląt i małych dzieci dotkniętych niedożywieniem związanym z chorobą nie ma obecnie dostępu do skutecznych metod jego leczenia refundowanych ze środków publicznych. Zgodnie z opiniami ekspertów medycznych z uwagi na ograniczone możliwości finansowe rodzice i opiekunowie podają im standardową formułę, która jest ewentualnie fortyfikowana kalorycznie, co nie stanowi optymalnego postępowania w tak silnie wpływającym na rozwój dziecka schorzeniu, jakim jest niedożywienie. W związku z powyższym pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do ocenianej interwencji będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.



## 2. ZAŁĄCZNIKI

### 2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 06.06.2017 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1   | infatrini  | 0                   |
| 2   | 'high energy infant formula' OR 'high-energy infant formula' OR 'heif'   | 211                 |
| 3   | 'high energy infant formulae' OR 'high-energy infant formulae'   | 15                  |
| 4   | 'nutrient enriched infant formula' OR 'nutrient-enriched infant formula'   | 258                 |
| 5   | 'nutrient enriched infant formulae' OR 'nutrient-enriched infant formulae'   | 14                  |
| 6   | 'energy, protein and mineral enriched formula' OR 'energy, protein and mineral-enriched formula' OR 'energy-protein-and mineral-enriched formula' OR 'energy protein and mineral enriched formula'     | 17                  |
| 7   | 'energy, protein and mineral enriched formulae' OR 'energy, protein and mineral-enriched formulae' OR 'energy-protein-and mineral-enriched formulae' OR 'energy protein and mineral enriched formulae' | 1                   |
| 8   | 'protein-energy enriched formula' OR 'protein and energy enriched formula' OR 'protein and energy-enriched formula' OR 'protein-energy-enriched formula' OR 'pe-formula' OR 'pe formula'               | 95                  |
| 9   | 'protein-energy enriched milk' OR 'protein and energy enriched milk' OR 'protein and energy-enriched milk' OR 'protein-energy-enriched milk' OR 'protein energy enriched milk'                         | 119                 |
| 10  | 'nutrient dense formula' OR 'nutrient-dense formula'   | 77                  |
| 11  | 'nutrient dense formulae' OR 'nutrient-dense formulae'   | 2                   |
| 12  | 'nutrient dense infant formula' OR 'nutrient-dense infant formula'   | 28                  |
| 13  | 'nutrient dense infant formulae' OR 'nutrient-dense infant formulae'   | 2                   |
| 14  | 'protein hydrolysate formula'  | 32                  |
| 15  | 'protein hydrolysate formulae'   | 4                   |
| 16  | 'extensively hydrolysed protein formula'   | 3                   |
| 17  | 'extensively hydrolysed protein formulae'  | 9                   |
| 18  | 'fully hydrolyzed formula'   | 7                   |
| 19  | 'fully hydrolyzed formulae'  | 0                   |
| 20  | 'fully hydrolized milk'  | 0                   |
| 21  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20  | 737                 |

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 06.06.2017 r.)**

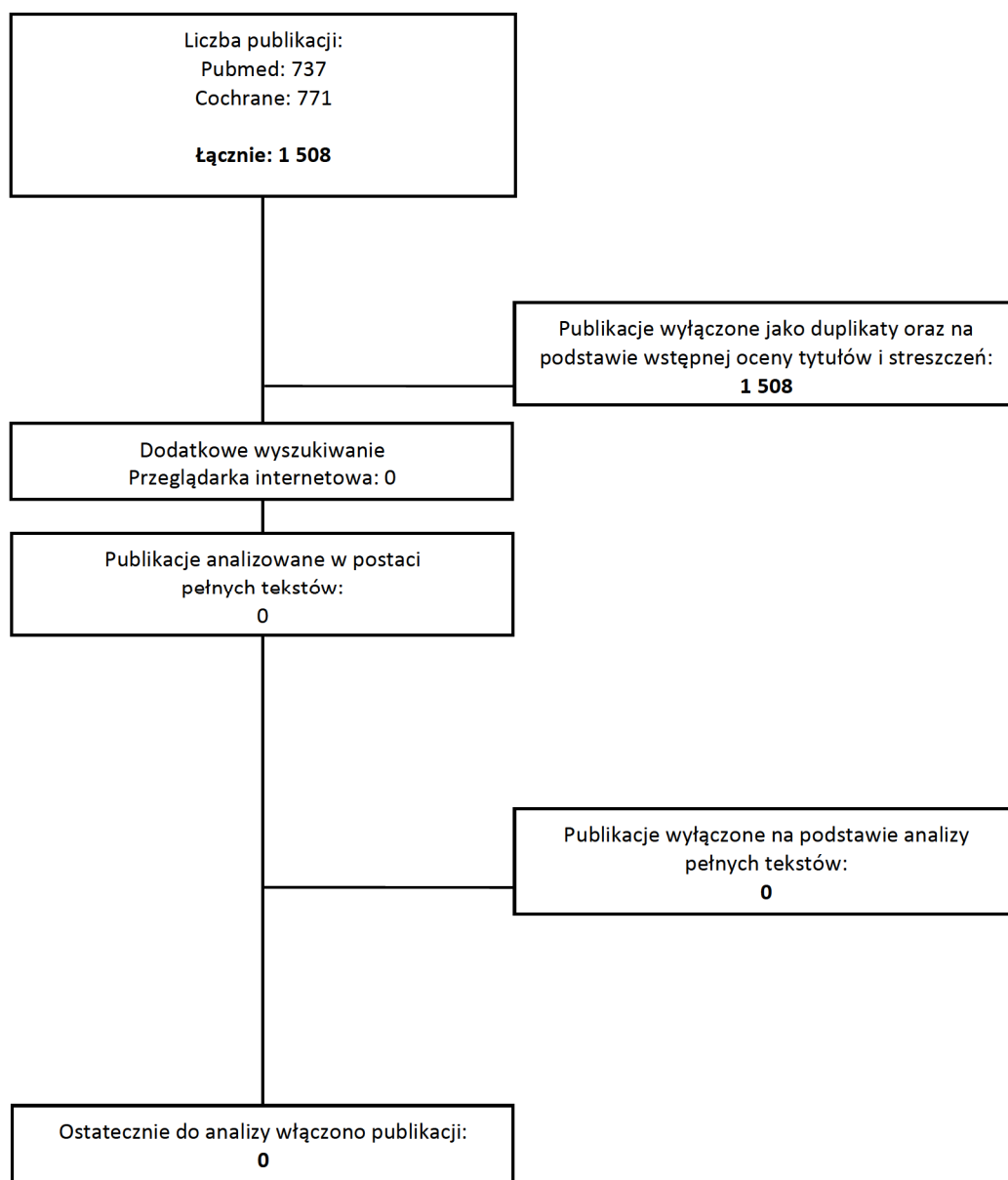
| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|----------------|---------------------|
| 1   | infatrini      | 2                   |

| Lp. | Słowa kluczowe  | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 2   | 'high energy infant formula' OR 'high-energy infant formula' OR 'heif'  | 282                 |
| 3   | 'high energy infant formulae' OR 'high-energy infant formulae'  | 282                 |
| 4   | 'nutrient enriched infant formula' OR 'nutrient-enriched infant formula'  | 98                  |
| 5   | 'nutrient enriched infant formulae' OR 'nutrient-enriched infant formulae'  | 98                  |
| 6   | 'energy, protein and mineral enriched formula' OR 'energy, protein and mineral-enriched formula' OR 'energy-protein-and mineral-enriched formula' OR 'energy protein and mineral enriched formula'                            | 47                  |
| 7   | 'energy, protein and mineral enriched formulae' OR 'energy, protein and mineral-enriched formulae' OR 'energy-protein-and mineral-enriched formulae' OR 'energy protein and mineral enriched formulae'                        | 47                  |
| 8   | 'protein-energy enriched formula' OR 'protein and energy enriched formula' OR 'protein and energy-enriched formula' OR 'protein-energy-enriched formula' OR 'protein energy enriched formula' OR 'pe-formula' OR 'pe formula' | 182                 |
| 9   | 'protein-energy enriched milk' OR 'protein and energy enriched milk' OR 'protein and energy-enriched milk' OR 'protein-energy-enriched milk' OR 'protein energy enriched milk'  | 97                  |
| 10  | 'nutrient dense formula' OR 'nutrient-dense formula' OR 'ndf'   | 91                  |
| 11  | 'nutrient dense formulae' OR 'nutrient-dense formulae'  | 28                  |
| 12  | 'nutrient dense infant formula' OR 'nutrient-dense infant formula'  | 18                  |
| 13  | 'nutrient dense infant formulae' OR 'nutrient-dense infant formulae'  | 18                  |
| 14  | 'protein hydrolysate formula'   | 151                 |
| 15  | 'protein hydrolysate formulae'  | 151                 |
| 16  | 'extensively hydrolysed protein formula'  | 81                  |
| 17  | 'extensively hydrolysed protein formulae'   | 81                  |
| 18  | 'fully hydrolyzed formula'  | 21                  |
| 19  | 'fully hydrolyzed formulae'   | 21                  |
| 20  | 'fully hydrolyzed milk'   | 0                   |
| 21  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20   | 771                 |

### 2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



## 2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 11.05.2017 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe           | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--------------------------|---------------------|
| 1   | "Malnutrition"[Mesh]     | 110 125             |
| 2   | Nutritional Deficiency   | 141 401             |
| 3   | Nutritional Deficiencies | 134 242             |

| Lp. | Słowa kluczowe  | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 4   | Undernutrition  | 134 234             |
| 5   | Malnourishment  | 131 242             |
| 6   | Malnourishments   | 130 999             |
| 7   | "Protein-Energy Malnutrition"[Mesh]   | 7 045               |
| 8   | malnutrition  | 130 999             |
| 9   | Protein-Energy Malnutrition   | 9 324               |
| 10  | Malnutrition, Protein-Energy  | 9 324               |
| 11  | Malnutritions, Protein-Energy   | 7 994               |
| 12  | Protein Energy Malnutrition   | 9 324               |
| 13  | Protein-Calorie Malnutrition  | 8 783               |
| 14  | Malnutrition, Protein-Calorie   | 8 783               |
| 15  | Protein Calorie Malnutrition  | 8 783               |
| 16  | Marasmus  | 8 254               |
| 17  | "Severe Acute Malnutrition"[Mesh]   | 2 631               |
| 18  | Severe Acute Malnutrition   | 3 742               |
| 19  | Acute Malnutrition, Severe  | 3 742               |
| 20  | Malnutrition, Severe Acute  | 3 742               |
| 21  | ((((((((((((((((((("Malnutrition"[Mesh]) OR Nutritional Deficiency) OR Nutritional Deficiencies) OR Undernutrition) OR Malnourishment) OR Malnourishments) OR "Protein-Energy Malnutrition"[Mesh]) OR malnutrition) OR Protein-Energy Malnutrition) OR Malnutrition, Protein-Energy) OR Malnutritions, Protein-Energy) OR Protein Energy Malnutrition) OR Protein-Calorie Malnutrition) OR Malnutrition, Protein-Calorie) OR Protein Calorie Malnutrition) OR Marasmus) OR "Severe Acute Malnutrition"[Mesh]) OR Severe Acute Malnutrition) OR Acute Malnutrition, Severe) OR Malnutrition, Severe Acute  | 147 162             |
| 22  | Disorder-related malnutrition   | 8                   |
| 23  | Disorder related malnutrition   | 4 473               |
| 24  | Disease-related malnutrition  | 206                 |
| 25  | Disease related malnutrition  | 4 219               |
| 26  | Secondary malnutrition  | 5 013               |
| 27  | ((((((((((((((((((("Malnutrition"[Mesh]) OR Nutritional Deficiency) OR Nutritional Deficiencies) OR Undernutrition) OR Malnourishment) OR Malnourishments) OR "Protein-Energy Malnutrition"[Mesh]) OR malnutrition) OR Protein-Energy Malnutrition) OR Malnutrition, Protein-Energy) OR Malnutritions, Protein-Energy) OR Protein Energy Malnutrition) OR Protein-Calorie Malnutrition) OR Malnutrition, Protein-Calorie) OR Protein Calorie Malnutrition) OR Marasmus) OR "Severe Acute Malnutrition"[Mesh]) OR Severe Acute Malnutrition) OR Disorder-related malnutrition) OR Disorder related malnutrition) OR Disease-related malnutrition) OR Disease related malnutrition) OR Secondary malnutrition | 147 162             |
| 28  | Infant  | 1 079 981           |
| 29  | Infants   | 1 118 429           |

| Lp. | Słowa kluczowe   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 30  | Infantine  | 8                   |
| 31  | Infantile  | 38 568              |
| 32  | baby   | 1 095 987           |
| 33  | Pediatric  | 613 435             |
| 34  | Paediatric   | 414 231             |
| 35  | toddler  | 3 035               |
| 36  | toddlers   | 5 724               |
| 37  | Child  | 1 966 364           |
| 38  | Children   | 2 175 240           |
| 39  | (((((Infant) OR Infants) OR Infantine) OR Infantile) OR baby) OR Pediatric) OR Paediatric) OR toddler) OR toddlers) OR Child) OR Children  | 2 844 542           |
| 40  | ((„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-Qol OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO OR “PedsQL” OR “Pediatric Quality of Life” OR “Infant Scale”) AND (QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”))   | 23 793              |
| 41  | (((((Malnutrition"[Mesh]) OR Nutritional Deficiency) OR Nutritional Deficiencies) OR Undernutrition) OR Malnourishment) OR Malnourishments) OR "Protein-Energy Malnutrition"[Mesh]) OR malnutrition) OR Protein-Energy Malnutrition) OR Malnutrition, Protein-Energy) OR Malnutritions, Protein-Energy) OR Protein Energy Malnutrition) OR Protein-Calorie Malnutrition) OR Malnutrition, Protein-Calorie) OR Protein Calorie Malnutrition) OR Marasmus) OR "Severe Acute Malnutrition"[Mesh]) OR Severe Acute Malnutrition) OR Acute Malnutrition, Severe) OR Malnutrition, Severe Acute)) OR Disorder-related malnutrition) OR Disorder related malnutrition) OR Disease-related malnutrition) OR Disease related malnutrition) OR Secondary malnutrition)) AND ((((((Infant) OR Infants) OR Infantine) OR Infantile) OR baby) OR Pediatric) OR Paediatric) OR toddler) OR toddlers) OR Child) OR Children)) AND ((„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-Qol OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO OR “PedsQL” OR “Pediatric Quality of Life” OR “Infant Scale”) AND (QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”))) | 17                  |

Tabela 22. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie dodatkowe zakończone 12.05.2017 r.)

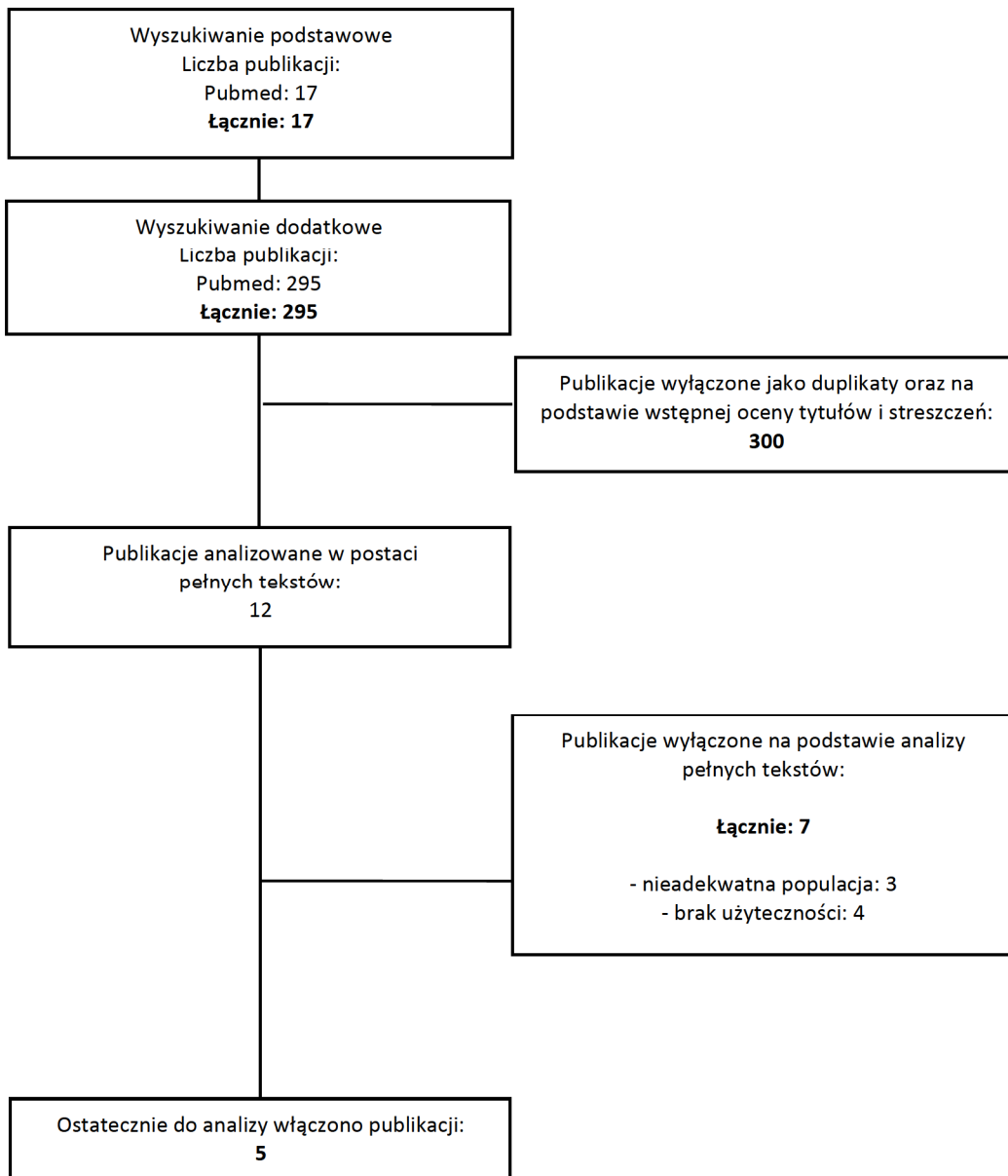
| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|----------------|---------------------|
| 1   | Infant         | 1 080 117           |
| 2   | Infants        | 1 118 590           |
| 3   | Infantine      | 8                   |
| 4   | Infantile      | 38 576              |
| 5   | Toddler        | 3 037               |
| 6   | Toddlers       | 5 725               |

| Lp. | Słowa kluczowe   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 7   | (((Infant) OR Infants) OR Infantile) OR Infantine) OR Toddler) OR Toddlers   | 1 134 415           |
| 8   | ((„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-Qol OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO OR “PedsQL” OR “Pediatric Quality of Life” OR “Infant Scale”) AND (QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”))   | 23 802              |
| 9   | (((((((Infant) OR Infants) OR Infantile) OR Infantine) OR Toddler) OR Toddlers)) AND (((„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-Qol OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO OR “PedsQL” OR “Pediatric Quality of Life” OR “Infant Scale”) AND (QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”)))) | 295                 |

### 2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

|            |            |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

|            |            |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

### 3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2017.71)
5. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html>; data dostępu: 29.12.2016.
6. Nutricia. Infatrini. <http://www.nutricia.ie/products/view/infatrini>
7. ██████████ Infatrini, dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci - analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2017.
8. Tackling Malnutrition: Oral nutritional supplements as an integrated part of patient and disease management in hospital and in the community. Medical Nutrition International Industry, 2010., 8.
9. Etykieta dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Infatrini. Nutricia Medyczna
10. Varni JW. The PedsQL Infant Scales: feasibility, internal consistency reliability, and validity in healthy and ill infants. Qual Life Res. 2011 Feb;20(1):45-55.
11. Brinksma A. Malnutrition is associated with worse health-related quality of life in children with cancer. Support Care Cancer (2015) 23:3043–3052
12. Martin A. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. Journal of Medical Economics 2008; 11: 471–484
13. Sanchez SE. Health-Related Quality of Life in Children With Intestinal Failure. JPGN 2013;57: 330–334
14. Mohammad S. Health-related Quality of Life in Infants With Chronic Liver Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 May;62(5):751-6
15. Rogulska A., Postępowanie dietetyczne w niedożywieniu, Wydawnictwo Literackie PZWL, Warszawa 2010, 2011, str. 35, 75
16. Brunton JA, Saigal S, Atkinson SA, Growth and body composition in infants with bronchopulmonary dysplasia up to 3 months corrected age: a randomized trial of a high-energy nutrient-enriched formula fed after hospital discharge, The Journal of Pediatrics, 1998, vol. 133, nr 3, 340-345.
17. ██████████ Infatrini, dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci - analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana. Kraków 2017.
18. Instytut Matki i Dziecka. Żywienie niemowląt i małych dzieci. Warszawa 2014. [http://www.imid.med.pl/images/do-pobrania/Zywienie\\_niemowlat\\_www.pdf](http://www.imid.med.pl/images/do-pobrania/Zywienie_niemowlat_www.pdf)
19. GUS. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - od stycznia 2010 do kwietnia 2017. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/>
20. Barker D. Human Growth and Disease in Later Life. Nutrition in Pediatrics. 4th ed. Hamilton, Ontario, Canada 2008: 305-309.
21. Barker D. Trajectories of Growth among Children Who Have Coronary Events as Adults. N Engl J Med 2005;353:1802-9.
22. Barker D. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. The Lancet, September 9, 1989: 577-580.
23. Osmond C. Infant Growth and Stroke in Adult Life : The Helsinki Birth Cohort Study. Stroke. 2007;38:264-270.
24. Kłęk S, Hermanowicz A, Dziwiszek G. Home enteral nutrition reduces complications, length of stay, and health care costs: results from a multicenter study. Am J Clin Nutr 2014;100:609–15.
25. Medycyna praktyczna. Niedożywienie (hipotrofia). Niedobór masy ciała (dostęp online: <http://pediatria.mp.pl/zywienie/74848,niedozywienie-hipotrofia-niedobor-masy-ciala>)
26. ██████████ Infatrini, dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana. Kraków 2017.

27. Handel. Raport specjalny: Dla dzieci. Czerwiec 2011, [http://pic.media.com.pl/pic/SKLEP/Do\\_pobrania/RS\\_Dla\\_dzieci.pdf](http://pic.media.com.pl/pic/SKLEP/Do_pobrania/RS_Dla_dzieci.pdf)
28. Portal Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/> (stan na 46.04.2017 r.)
29. <https://www.bebiprogram.pl/produkty>
30. NBP. [http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch\\_a.html](http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch_a.html)
31. Lakdawalla DN, Mascarenhas M. Impact of Oral Nutrition Supplements on Hospital Outcomes in Pediatric Patients. ASPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. Volume 38 Supplement 2. November 2014 42S–49S.

## 4. SPIS TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Wyniki analizy .....   | 7  |
| Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania EF vs SF ( <i>Brunton 1998</i> ) .....  | 14 |
| Tabela 3. Odsetek pacjentów poniżej 3 centyla wzrostu .....  | 15 |
| .....  | 16 |
| .....  | 16 |
| .....  | 17 |
| .....  | 17 |
| Tabela 8. Preparaty stosowane w ramach SF .....  | 18 |
| .....  | 18 |
| .....  | 19 |
| .....  | 20 |
| .....  | 20 |
| Tabela 13. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu .....   | 22 |
| Tabela 14. Wyjściowe wartości użyteczności .....   | 24 |
| Tabela 15. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....   | 25 |
| Tabela 16. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych.....   | 27 |
| Tabela 17. Wyniki analizy użyteczności kosztów .....   | 27 |
| Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości.....   | 28 |
| Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 06.06.2017 r.) .....   | 33 |
| Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 06.06.2017 r.).....                | 33 |
| Tabela 21. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 11.05.2017 r.)                 | 35 |
| Tabela 22. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie dodatkowe zakończone 12.05.2017 r.) ..... | 37 |



## 5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

|  |    |
|--|----|
| Wykres 1. Ekstrapolacja wyników badania <i>Brunton 1998</i> .....                                | 14 |
| Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne ..... | 35 |
| Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności .....        | 39 |