



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu środka spożywczego specjalnego
przeznaczenia żywieniowego**

Infatrini, dieta płyn, 24x125 ml (3000 ml)

we wskazaniu:

postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym
z chorobą u niemowląt i małych dzieci

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.13.2017

Data ukończenia: 28 września 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem NUTRICIA POLSKA Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: NUTRICIA POLSKA Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza kliniczna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CZN	Cena zbytu netto
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
INF	Infatrini
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SF	Standardowa formuła wykorzystywana w postępowaniu dietetycznym (ang. standard formula)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Kompletność dokumentacji	7
3. Problem decyzyjny	8
3.1. Technologia wnioskowana	8
3.1.1. Informacje podstawowe	8
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	8
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	8
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	8
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	8
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	8
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	9
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	9
3.2. Problem zdrowotny.....	9
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
3.4. Rekomendowane i stosowane technologie medyczne	12
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	15
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	30
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	30
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	31
4.3. Komentarz Agencji	31

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	32
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	32
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	32
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	34
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	34
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	34
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	35
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	36
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	37
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	37
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	39
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	39
6.4. Komentarz Agencji	40
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	41
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	42
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	43
10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	44
10.1. Opinie ekspertów klinicznych	44
10.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	45
11. Kluczowe informacje i wnioski	46
12. Źródła.....	49
13. Załączniki.....	50

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.07.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.823.2017.KWA

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

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

Wnioskowana technologia:

- **Infatrini, dieta płyn, 24x125ml (3000 ml), 1 kcal/1 ml, kod EAN 8716900565021;**

Wnioskowane wskazanie:

- ***postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci.***
-

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

- Dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- **ryczałt**
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza efektywności klinicznej
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

NUTRICIA POLSKA Sp. z o.o.
ul. Bobrowiecka 6,
00-728 Warszawa,
Polska

Wnioskodawca

NUTRICIA POLSKA Sp. z o.o.
ul. Bobrowiecka 6,
00-728 Warszawa,
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.08.2017 r., znak PLR.4600.823.2017.KWA (data wpływu do AOTMiT 24.08.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu żywieniowego:

- **Infatrini, dieta płyn, 24x125ml (3000 ml), 1 kcal/1 ml, kod EAN 8716900565021**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.08.2017 r., znak OT.4350.13.2017.KD.2. Dnia 31.08.2017 r. otrzymano uzupełnienia względem wymagań minimalnych.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE]: Analiza problemu decyzyjnego dla środka spożywczego o specjalnym przeznaczeniu medycznym Infatrini w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci, Kraków, lipiec 2017
- [REDAKTOWANE]: Analiza efektywności klinicznej dla środka spożywczego o specjalnym przeznaczeniu medycznym Infatrini w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci, Kraków, lipiec 2017
- [REDAKTOWANE]: Analiza ekonomiczna dla środka spożywczego o specjalnym przeznaczeniu medycznym Infatrini w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci, Kraków, lipiec 2017
- [REDAKTOWANE]: Analiza wpływu na system ochrony dla środka spożywczego o specjalnym przeznaczeniu medycznym Infatrini w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci, Kraków, lipiec 2017
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla środka spożywczego o specjalnym przeznaczeniu medycznym Infatrini w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT, znak OT.4350.13.2017.KD.2 Kraków, 31.08.2017 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, tj. przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). We włączonym do przeglądu systematycznego badaniu Brunton 1998 skład ocenianego postępowania dietetycznego różni się od składu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini, przez co interwencja zastosowana w badaniu nie odpowiada w pełni interwencji ocenianej.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Infatrini, dieta płyn, 24x125ml (3000 ml), 1 kcal/1 ml, kod EAN 8716900565021
Kod ATC	V06DB
Skład jakościowy	witamina A; witamina D; witamina E; witamina K; witamina C; witamina B1; witamina B2; niacyna; witamina B6; kwas foliowy; witamina B12; kwas pantotenowy; biotyna; wapń; fosfor; potas; chlorki; żelazo; cynk; jod; selen; miedź; magnez; mangan; chrom; molibden; fluor; cholina; sól; błonnik; DHA; AA; Białko; Węglowodany; laktoza; tłuszcze; karotenoidy; Nukleotdy; L-karnityna; Cholina; Inozytol; Tauryna;
Wnioskowane wskazanie	Postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u dzieci i niemowląt.
Dawkowanie	Musi być określone wyłącznie przez lekarza lub dietetyka.
Droga podania	Doustna lub dojelitowa

Źródło: ulotka informacyjna Infatrini

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini został wprowadzony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w 2013 roku, na zasadach wprowadzania do obrotu środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zgodnych z obowiązującą *Ustawą z dnia 25 sierpnia 2006 roku o bezpieczeństwie żywności i żywienia* (numer pozwolenia GIS-ŻP-SP-4230-00776/BR/13). Podmiotem prowadzącym obrót jest firma NUTRICIA POLSKA Sp. z o.o.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 2. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 3. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i dzieci
--	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej, poziom odpłatności oraz finansowanie produktu w ramach osobnej grupy limitowej są zasadne.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Niedożywienie to zespół objawów niedoboru podstawowych składników odżywczych (węglowodanów, tłuszczy białek, witamin lub pierwiastków śladowych) spowodowany ich niedostateczną podażą (w sytuacji normalnego lub zwiększonego zapotrzebowania), zaburzeniem wchłaniania lub nadmierną utratą w chorobie lub po urazie nasilany przez reakcję zapalną (ostrą lub przewlekłą.) Powoduje zmiany składu ciała oraz pogorszenie sprawności fizycznej oraz wydolności narządów lub układów, zwiększa ryzyko powikłań innych chorób, a także wydłuża czas pobytu w szpitalu oraz jego koszt. Wyróżnia się niedożywienie:

- A) Typu prostego (*marasmus*) – określenie odpowiadające niedożywieniu spowodowanemu głodem bez towarzyszącej reakcji zapalnej – charakteryzuje się zmniejszeniem masy ciała i innych wskaźników antropometrycznych oraz immunologicznych, przy prawidłowych stężeniach białka i albuminy w surowicy, które zmniejsza się dopiero na krańcowym stadium niedożywienia
- B) Typu kwashiorkor – niedożywienie będące następstwem urazu, stanu zapalnego lub ciężkiej choroby, który w krótkim czasie nawet od kilku do kilkunastu godzin, prowadzi do hipoalbuminemii, zatrzymania wody w ustroju i bezpośredniego zagrożenia życia. Szczególnie narażeni są chorzy otyli i pacjenci oddziałów intensywnej terapii.
- C) kachekcja (wyniszczenie) to złożony zespół metaboliczny spowodowany niedożywieniem, zwiększonym katabolizmem prowadzącym do utraty masy mięśniowej i przewlekłą chorobę

Epidemiologia

Częstość występowania niedożywienia u chorych hospitalizowanych można znacząco się różnić między krajami, w zależności min. od rodzajów systemów opieki zdrowotnej, metod użytych do definiowania zaburzeń stanu odżywienia czy też od dostępności składników pokarmowych. Według raportu przygotowanego przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w współpracy z UNICEF, globalny odsetek dzieci, u których stosunek masy do wieku mieści się poniżej 2 SD w 2011 wynosił 16%, natomiast globalny odsetek dzieci, u których stosunek masy do wzrostu mieści się poniżej 2 SD w 2011 wynosił 8%

Obraz kliniczny

Do objawów klinicznych niedożywienia należą:

- 1) zmniejszenie masy ciała
- 2) zanik podskórnej tkanki tłuszczowej (m.in. zapadnięcie policzków, wyostrenie rysów twarzy, wiotka i pergaminowa skóra)
- 3) zmniejszenie masy i siły mięśniowej, postępujące osłabienie
- 4) zmniejszenie kurczliwości mięśnia sercowego oraz objętości wyrzutowej i minutowej
- 5) upośledzenie odporności (częste zakażenia)
- 6) zmniejszenie sprawności psychomotorycznej, postępująca apatia
- 7) upośledzenie gojenia się ran

- 8) objawy niedoboru witamin i pierwiastków śladowych (skórne, na błonach śluzowych, oczne, neurologiczne)
- 9) pogorszenie wentylacji, niedodma
- 10) obrzęki (często z towarzyszącym wzrostem masy ciała)

W stanie wyniszczenia stwierdza się ponadto cechy zapalenia (zwiększenie stężeń białka C-reaktywnego [$>10\text{mg/l}$] i IL-6 w surowicy), niedokrwistość niedobarwliwą (Hb, 12g/l) i hipoalbuminemię ($<3,2\text{ g/dl}$).

Przebieg naturalny

Zdrowy człowiek może bez większych zaburzeń przetrwać krótkotrwały brak pożywienia, nawet gdy potrzeby są większe niż zwykle. Utrata 40% beztłuszczowej masy ciała nieodwracalnie prowadzi do śmierci. U dzieci i młodzieży długotrwałe niedożywienie może zwiększać ryzyko m.in. do spowolnienia wzrastania, zmniejszenia przyrostu masy ciała oraz osłabienie funkcji odpornościowych organizmu.

Rozpoznanie

Rozpoznanie niedożywienia u noworodków

Podstawą oceny stanu odżywienia (rozwoju) noworodka jest jego urodzeniowa masa ciała. Noworodek dojrzały, czyli urodzony o czasie, waży najczęściej 3000–3500 g. Noworodki urodzone z za małą masą ciała w stosunku do wieku ciążowego – to noworodki hipotroficzne. Jest to grupa noworodków z opóźnieniem wewnątrzmacicznego wzrastania, określane również jako noworodki z małą urodzeniową masą ciała (poniżej 2500 g). W zależności od stopnia niedoboru masy ciała wyróżnia się następujące grupy noworodków hipotroficznych:

- 2500–1501 g – mała urodzeniowa masa ciała,
- 1500–1001 g – bardzo mała urodzeniowa masa ciała,
- 1000–751 g – skrajnie mała urodzeniowa masa ciała,
- 750–501 g – niewiarygodnie mała masa ciała

Rozpoznanie niedożywienia u dzieci

Niedożywienie rozpoznaje się wówczas, gdy niedobór masy ciała badanego dziecka przekracza 2 SD od średniej dla wieku i wzrostu, czyli mieści się poniżej 3. centyla na siatce centylowej. Wartości mieszczące się w granicach 1,5–2 SD i/lub między 3. a 10. centylem, traktować należy jako pograniczne normy, wymagające obserwacji (uzupełnienia i uaktualnienia wywiadu) oraz kontrolnych badań klinicznych i biochemicznych. Również dziecko z niedożywieniem przekraczającym 15–20% powinno zawsze być ocenione przez lekarza celem uaktualnienia wywiadu rodzinnego i/lub chorobowego u małych dzieci

Źródło: Szczeklik 2016, WHO 2012, Krawczyński

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 4. Liczebność populacji – opinie ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie Gastroenterologii dziecięcej	Prof. nadzw. dr hab. n.med. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie Pediatrii	[REDACTED]	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie Neonatologii
Populacja, w której może być zastosowany produkt Infatrini			
<p>Wśród niemowląt i dzieci wymagających leczenia żywieniowego są pacjenci z różnymi schorzeniami. Podaję wartości szacunkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schorzenia gastroenterologiczne ok. 3 tys. dzieci • schorzenia kardiologiczne ok. 1,5 tys. dzieci • schorzenia neurologiczne ok. 3-4 tys. dzieci • po interwencji chirurgicznej ok. 1,5 tys. dzieci 	<p>Niemowlęta i małe dzieci (do lat 3) wymagające dojelitowego wsparcia żywieniowego ze względu na niedożywienie związane z chorobą to pacjenci: a. a/ z wadami wrodzonymi układu sercowo-naczyniowego i innymi wadami wrodzonymi - około 3000 pacjentów, b. b/ z przewlekłymi schorzeniami przewodu pokarmowego oraz chorobami metabolicznymi - około 1000 pacjentów, c. c/ z przewlekłymi schorzeniami neurologicznymi - około 5000-7000 pacjentów. Razem można oszacować na około 10 000 – 12 000 pacjentów rocznie.</p>	<p>Sądzę, że problem może dotyczyć 150-200 dzieci w skali roku</p>	<p>Celowość stosowania Infatrini w codziennej diecie dotyczy szacunkowo 10-15% populacji niemowląt urodzonych przedwcześnie przed ukończeniem 32 tygodni ciąży, tj. z masą ciała <1500 g. Liczebność tak opisanej grupy pacjentów oceniam na ok. 500-600 dzieci rocznie.</p>
Populacja, w której obecnie stosowany jest produkt Infatrini			
<p>Podalam wartości szacunkowe, natomiast w codziennej praktyce interwencję żywieniową otrzyma niewielka część potrzebujących ok. 30% ze względu na niską świadomość terapii żywieniowej wśród lekarzy nawet specjalistów</p>	<p>Ze względu na duże koszty dla pacjenta/rodziców, leczenie żywieniowe często (niepotrzebnie) prowadzone jest w warunkach szpitalnych. Rzadziej w poradniach żywienia domowego, a tylko w nielicznych przypadkach (najkorzystniej) realizowane jest w domu pacjenta.</p>	<p>(...) Według moich szacunków – opartych na wykorzystaniu preparatu u dzieci hospitalizowanych, u pacjentów objętych procedurą domowego żywienia dojelitowego oraz u pacjentów u których preparat jest zalecany w ramach opieki ambulatoryjnej ambulatoryjnych liczba dzieci kwalifikowanych do stosowania preparatu Infatrini w regionie łódzkim to około 15-20/rok. Preparat najczęściej włączany jest jako kolejna dieta i podawany do osiągnięcia 18 m.ż. lub krócej, jeśli wcześniej osiągnięty jest cel leczenia żywieniowego. Wśród dzieci, u których stosowane jest tzw. żywienie kliniczne (dzieci żywione przez gastrostomie/ zgłębn k) w naszym ośrodku Infatrini otrzymuje około 5% pacjentów.</p>	<p>-</p>

3.4. Rekomendowane i stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

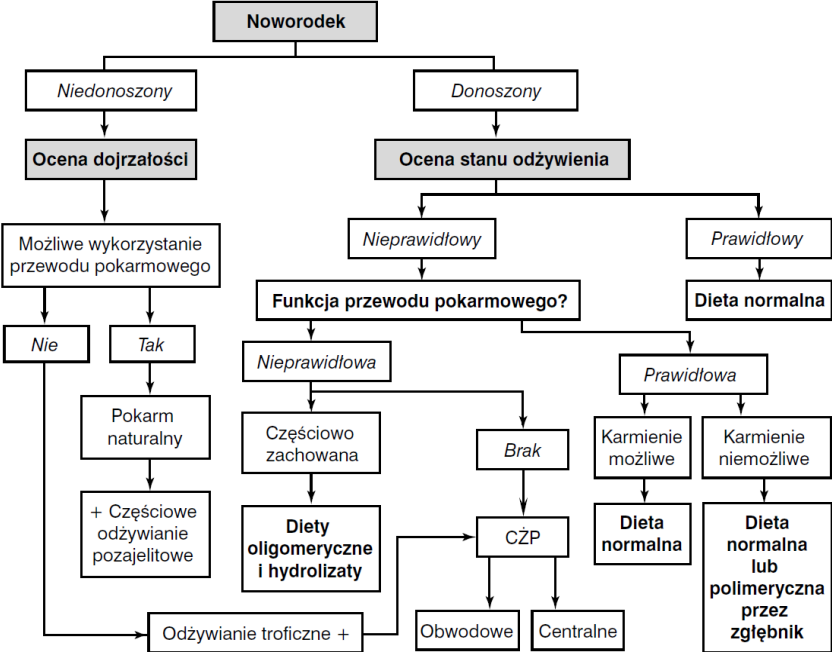
- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*);
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*);
- KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*);
- NGC (*National Guideline Clearinghouse*);
- *New Zealand Guidelines Group*;
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*);
- *Trip DataBase*;
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*);
- GIN (*Guidelines International Network*).
- Polskie towarzystwo żywienia pozajelitowego i dojelitowego
- WHO (World Health Organization)
- ESPGHAN (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)

Wyszukiwanie własne Agencji przeprowadzono w dniach 20-22.09.2017r. Do raportu włączono 3 wytyczne dotyczące postępowania w niedożywieniu u niemowląt i małych dzieci: Polskiego towarzystwa żywienia pozajelitowego i dojelitowego (POLSPEN), Światowej Organizacji zdrowia (WHO) oraz Europejskiego Towarzystwa Pediatrii Gastroenterologii Hepatologia i Odżywiania (ESPGHAN).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">POLSPEN 2005 (Polska)</p>	<p><u>Kwalifikacja do leczenia:</u> Przed rozpoczęciem leczenia żywieniowego należy dokładnie ocenić stan odżywienia oraz występujące u chorego wskazania i przeciwwskazania do zastosowania leczenia. U noworodków i niemowląt oraz dzieci do lat 3. wymagana jest ocena masy urodzeniowej i ewentualnych zaburzeń wzrastania wewnątrzmacicznego (noworodki). U niemowląt konieczna jest ocena tempa przyrostu masy ciała i wzrastania na siatce centylowej. Wskazana jest ocena obwodu głowy i tempa przyrostu obwodu głowy (na siatce centylowej) do końca pierwszego roku życia. Zahamowanie przyrostu masy ciała i wzrastania zmusza do ustalenia wskazań do rozpoczęcia leczenia żywieniowego</p> <p><u>Mieszania odżywcza</u> Skład mieszaniny odżywczej powinien pokrywać zapotrzebowanie chorego na substancje odżywcze i nie przekraczać możliwości metabolicznych jego organizmu – należy go dostosować do choroby i stanu pacjenta. Skład ten należy modyfikować odpowiednio do zmian stanu metabolicznego, choroby, drogi podawania oraz stosowanych leków.</p> <p><u>Algorytm podejmowania decyzji o konieczności zastosowania leczenia żywieniowego u noworodków i dzieci.</u></p>


Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	 <pre> graph TD Noworodek[Noworodek] --> Niedonoszony[Niedonoszony] Noworodek --> Donoszony[Donoszony] Niedonoszony --> OcenaDojrzaosci[Ocena dojrzałości] OcenaDojrzaosci --> MożliweWykorzystanie[Możliwe wykorzystanie przewodu pokarmowego] MożliweWykorzystanie --> Nie1[Nie] MożliweWykorzystanie --> Tak1[Tak] Nie1 --> OdzywianieTrophiczne[Odżywianie troficzne +] Tak1 --> PokarmNaturalny[Pokarm naturalny] PokarmNaturalny --> CzescioweOdzywianie[+ Czściowe odżywianie pozajelitowe] Donoszony --> OcenaStanuDzywienia[Ocena stanu odżywienia] OcenaStanuDzywienia --> Nieprawidlowy[Nieprawidłowy] OcenaStanuDzywienia --> Prawidlowy[Prawidłowy] Nieprawidlowy --> FunkcjaPrzewoduPokarmowego[Funkcja przewodu pokarmowego?] FunkcjaPrzewoduPokarmowego --> Nieprawidlowa[Nieprawidłowa] FunkcjaPrzewoduPokarmowego --> Brak[Brak] FunkcjaPrzewoduPokarmowego --> Prawidlowa[Prawidłowa] Nieprawidlowa --> CzesciowoZachowana[Częściowo zachowana] CzesciowoZachowana --> DietyOligomeryczne[Diety oligomeryczne i hydrolizaty] Brak --> CZP[CZP] CZP --> Obwodowe[Obwodowe] CZP --> Centralne[Centralne] Prawidlowa --> KarmienieMożliwe[Karmienie możliwe] KarmienieMożliwe --> DietaNormalna1[Dieta normalna] Prawidlowa --> KarmienieNiemożliwe[Karmienie niemożliwe] KarmienieNiemożliwe --> DietaNormalna2[Dieta normalna lub polimeryczna przez zgłębnik] OdzywianieTrophiczne --> CZP </pre>
WHO, 2013 (Świat)	<p>W celu rozpoznania niedożywienia u niemowlęcia lub dziecka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - powinno zmierzyć się obwód ręki powyżej łokcia oraz zbadać czy występuje obrzęk tworzący dołek przy ucisku (prawidłowy obwód >115mm) - powinno zmierzyć stosunek wagi do wysokości/długości jeśli wynik jest poniżej 3 Z-score według standardów WHO można stwierdzić niedożywienie <p>Leczenie:</p> <p>Pacjenci leczeni w szpitalu w początkowej fazie leczenia powinni stosować formułę F-75 (standardowa dieta używana w leczeniu niedożywienia zawierająca 75 kcal na 100ml), a następnie gdy ich stan się ustabilizuje, nabiorą apetytu oraz nastąpi zmniejszenie obrzęku, powinni przejść na dietę opartą o produkty gotowe do spożycia i stosować ją przez 2-3 dni. Zalecana podaż energetyczna podczas tego okresu powinna wynosić 100-135 kcal/kg/dzień. Jeżeli dziecko nie będzie w stanie przyjąć przepisanej dawki środka gotowego do spożycia, należy uzupełnić dietę formułą F-75 zwiększając dawki środka gotowego do spożycia przez 2-3 dni, dopóki dziecko nie będzie w stanie przyjąć całości przepisanej dawki.</p> <p>Jeżeli dziecko w pierwszych 12 godzinach nie będzie w stanie przyjąć przynajmniej połowy przypisanej dawki środka gotowego do spożycia, należy przestać stosować ten środek i wrócić do formuły F75 na 1-2 dni oraz powtarzać tę procedurę dopóki pacjent nie będzie w stanie przyjąć całości przepisanej dawki.</p> <p>Pacjenci z niedożywieniem którzy wykazywali szybki przyrost masy stosując formułę F-100 (standardową formułą używaną w leczeniu niedożywienia zawierającą 100 kcal na 100ml) powinni stosować diety gotowe do spożycia oraz być monitorowani w celu upewnienie się że mogą zakończyć leczenie w szpitalu.</p>
ESPGHAN, 2010 (Europa)	<p>Wskazania do leczenia:</p> <p>Leczenie żywieniowe jest wskazane kiedy zapotrzebowanie na energię i składniki odżywcze nie jest zaspokajane przez regularne spożycie pokarmu u pacjenta z co najmniej częściowo funkcjonalny przewodem pokarmowym. Jest ono także opcją kiedy dieta jest jedna z metod leczenia chorób takich jak choroba Crohna lub alergie pokarmowe.</p> <p>W literaturze pediatrycznej często podaje się jako wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niezdolności do zaspokojenia >60% do 80% indywidualnych potrzeb przez więcej niż 10 dni - u dzieci powyżej 1 roku życia należy rozpocząć leczenie odżywcze w ciągu 5 dni, a u młodszych niż 1 rok w ciągu 3 dni od przewidywanego braku spożycia doustnego - czas karmienia niepełnosprawnego dziecka > 4 do 6 godzin/ dzień - niewystarczający wzrost lub przyrost masy ciała trwający powyżej 1 miesiąca w wieku poniżej 2 roku życia - utrata wagi lub brak przyrostu masy ciała przez okres dłuższy niż 3 miesiące u dziecka w wieku powyżej 2 lat - zmiana wagi poniżej 2 centyli według siatki centylowej . - grubość fałdu skórny nad mięśniami trójgłowym ramienia poniżej 5 centyla - spadek prędkości wzrastania poniżej 0,3 od średniej dla wieku i wzrostu na rok


Zapobieganie zaburzeniom stanu odżywienia i ich leczenie jest niezmiernie ważną częścią terapii i opieki nad chorym. Leczenie zależy od przyczyny zmniejszenia masy ciała, oceny stopnia i tempa jej utraty oraz rodzaju niedożywienia i przewidywanego ryzyka wystąpienia chorób związanych z niedożywieniem. Prawdłowo zbilansowana ilościowo i jakościowo analiza przyjmowanych pokarmów powinna być prowadzona pod ścisłym nadzorem lekarza i dietetyka. Do leczenia żywieniowego przeznaczone są preparaty przemysłowe, które dzielimy na kompletne i niekompletne pod względem zawartości składników odżywczych. Diety kompletne dzielimy na peptydowe (zawierają zhydrolizowane białko) bądź polimeryczne (zawierają białko niezhydrolizowane). Diety niekompletne zawierają jeden podstawowy składnik, taki jak: białko, węglowodany lub tłuszcze. Nie są zalecane do wyłącznego stosowania i mogą być użyte jako dodatek do mieszanek kompletnych w klinicznie uzasadnionych przypadkach. Inny podział diet odnosi się do gęstości energetycznej i z tego powodu diety dzielimy na preparaty normokaloryczne i wysokoenergetyczne. Diety mogą też charakteryzować się wysoką zawartością białka lub tłuszczu. Mogą także zawierać błonnik, tłuszcze MCT, kwasy tłuszczowe omega-3. Według wytycznych WHO, idealny stosunek białka do energii u niedożywionych dzieci wynosi 8,9–11,5%, co pozwala uzyskać około 70% beztłuszczowej masy ciała i 30% tkanki tłuszczowej [21]. Należy pamiętać także, by dieta niemowlęcia/dziecka z niedożywieniem zawierała odpowiednio do wieku proporcje podstawowych składników pokarmowych, witamin i pierwiastków śladowych. Wczesne rozpoznanie niedożywienia jest bardzo ważnym elementem odniesienia sukcesu w leczeniu. W czasie leczenia żywieniowego całkowity wydatek energetyczny zwiększa się o 50-55% w stosunku do średniego całkowitego wydatku energetycznego typowego dla okresu zdrowia. Natomiast w stosunku do okresu choroby z towarzyszącym niedożywieniem nawet o 80%. Przez pierwsze miesiące prawidłowego żywienia wydatek energetyczny, aktywność fizyczna, odnowa i wzrost tkanek jest nadal na takim samym poziomie, jak w czasie głodzenia. Dopiero po około 3 miesiącach leczenia żywieniowego skład ciała oraz wydatek energetyczny wracają do wartości prawidłowych


3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 5 odpowiedzi, przy czym w ramach niniejszego opracowania uwzględniono cztery z nich (przedstawiono w tabeli poniżej). Przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

<p>Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie Gastroenterologii dziecięcej</p>	<p>Prof. nadzw. dr hab. n.med. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie Pediatrii</p>		<p>Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie Neonatologii</p>
<p>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</p>			
<p>Na polskim rynku dostępne są dwie diety wysokoenergetyczne przeznaczone dla dzieci od urodzenia; są to Infatrini oraz Infatrini Peptisorb (objęte refundacją w alergii pokarmowej, przewlekłych biegunkach, we wrodzonych zespołach defektów metabolicznych).</p> <p>Dostępne mieszanki mlekozastępcze są normokaloryczne i ich kaloryczność wynosi poniżej 70kcal/100 ml; producenci nie przewidują możliwości przygotowania mieszanki w większym stężeniu (zagęszczeniu) dla osiągnięcia wyższej kaloryczności.</p> <p>Bebilon HMF jest dodatkiem do mleka matycznego przeznaczonym dla niemowląt z małą i bardzo małą masą urodzeniową ciała. Alerlac, Sinlac – produkty zbożowe stosowane jako uzupełnienie diety, przeznaczone są dla niemowląt i małych dzieci z alergią na białka mleka krowiego i/lub białka sojowe oraz nietolerancję pokarmową po 4/12 życia.</p> <p>Zauważyć należy, że dostępny na naszym rynku Fantomalt (źródło węglowodanów) może być dodawany do posiłków, ale zwiększa on tyko zawartość kaloryczną posiłku zapewniając pokrycie zapotrzebowania na inne niezbędne składniki odżywcze (tłuszcze, białka, witaminy i składniki</p>	<p>Jeżeli jest konieczność prowadzenia leczenia żywieniowego poprzez wprowadzenie diety hiperkalorycznej najczęściej pacjent (niemowlęta i dzieci młodsze) jest hospitalizowany i żywiony drogą przewodu pokarmowego preparatami Infatrini, Infatrini Poptisorb. Może też przebywać pod opieką poradni żywieniowej i być żywiony w warunkach domowych, ale tylko wówczas, gdy wymaga całkowitego żywienia (dieta przemysłowa jednym źródłem pożywienia).</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy wymagają częściowej suplementacji – leczenie w poradni żywienia domowego nie może być stosowana.</p>	<p>Według mojej wiedzy preparat Infatrini jest jedynym dostępnym w Polsce polimerycznym, kompletnym preparatem wzrastania o podwyższonej kaloryczności (1kcal/ml) i większej zawartości białka, który może być stosowany u dzieci poniżej 1 roku życia (jest zarejestrowany dla dzieci w wieku 0-18 miesięcy) z zaburzeniami wzrastania. Dostępne są diety cząstkowe oraz diety kompletne, jednak przeznaczone dla dzieci > 1 roku życia (np. Frebini, Frebini Energy, Peptamen Junior, Pedia-Sure, Resource Junior* – do podawania przez zgłębnik*).</p>	<p>Żywienie parenteralne w warunkach szpitalnych lub domowych.</p>

<p>Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie Gastroenterologii dziecięcej</p>	<p>Prof. nadzw. dr hab. n.med. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie Pediatrii</p>		<p>Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie Neonatologii</p>
<p>mineralne, które w rozwoju niemowlęcia i małego dziecka są niezbędne dla dziecka, które dodatkowo jest chore i niedożywione. Z kolei Protifar, który jest źródłem białka przeznaczony jest dla dzieci powyżej 3.roku życia i nie może być rozpatrywany jako terapia dietetyczna dla Infatrini.</p> <p>Wysokokaloryczne doustne preparaty odżywcze jak Resource Junior, Resource, Frebini drink, Fresubin drink, NutriKid, Nutridrink przeznaczone są dla pacjentów powyżej 1.lub 3. roku życia.</p> <p>Podsumowanie Infatrini jest jedyną tego typu terapią żywieniową-wysokokaloryczną, kompletną pod względem odżywczym, gotową do spożycia i dostępną na naszym rynku, uważam, że powinna być objęta refundacją</p>			
<p>Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</p>			
-	<p>Przy konieczności stosowania u niemowląt i małych dzieci diety hiperkalorycznej najtańszą opcją jest żywienie w warunkach domowych prowadzone przez rodziców. Droższą metodą, choć prowadzoną przy użyciu tych samych preparatów, jest żywienie domowe prowadzone przez poradnie leczenia żywieniowego. Jeszcze kosztowniejszą jest hospitalizacja i żywienie przy zastosowaniu tych samych preparatów. Najdroższą alternatywą jest żywienie pacjenta drogą pozajelitową przy użyciu specjalistycznych mieszanin odżywczych.</p>	<p>Nie znam preparatu dostępnego w Polsce, który może być stosowany w dzieci < 1 roku życia, spełniającego w/w cechy ilościowo-jakościowe i wskazania.</p>	<p>Najtańszą technologią jest zapewne obserwacja bez czynnego leczenia.</p>
<p>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą we wnioskowanym wskazaniu</p>			
-	<p>Żywienie drogą przewodu pokarmowego jest najlepszym sposobem karmienia noworodków, niemowląt i dzieci.</p> <p>W przypadku konieczności stosowania diet wysokoenergetycznych dla noworodków niemowląt i dzieci młodszych dostępne są dwa preparaty Infatrini i Infatrini</p>	<p>Wobec braku preparatów alternatywnych nie jest możliwe porównanie skuteczności ocenianej diety, w porównaniu z innymi.</p>	-

<p>Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie Gastroenterologii dziecięcej</p>	<p>Prof. nadzw. dr hab. n.med. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie Pediatrii</p>		<p>Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie Neonatologii</p>
	<p>Poptisorb (dieta zhydrolizowana). Jest to najlepsza opcja terapeutyczna.</p>		
<p>Technologia medyczna zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</p>			
<p>-</p>	<p>Żywienie drogą przewodu pokarmowego dietą dostosowaną do zapotrzebowania białkoenergetycznego pacjenta.</p>	<p>W zaburzeniach stanu wzrastania, niedożywieniu w przebiegu różnych schorzeń i zaburzeń rozwojowych, przy jednocześnie zachowanej lub nieznacznie ograniczonej funkcji przewodu pokarmowego Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci i PTGHIŻD rekomendują preparat Infatrini.</p>	<p>To jest pytanie do specjalisty odżywienia.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Brak alternatywnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Najlepsze żywienie standardowe, tj. standardowa dieta/formuła, (dieta doustna oparta na zwykłych produktach dostępnych na rynku spożywczym, stosowana pod nadzorem lekarza i/lub dietetyka) (SF, ang. <i>standard formula</i>) – produkty Bebilon.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • aktualna praktyka kliniczna w warunkach polskich, która może zostać zastąpiona przez Infatrini • najczęściej stosowany 	<p>Komparator wybrany poprawnie.</p> <p>Jak wskazują eksperci (patrz rozdz.3.4.2 Opinie ekspertów klinicznych) w przypadku najmłodszych dzieci (poniżej 1 r.ż.) brak jest innych możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu¹ doustnych gotowych preparatów o podwyższonej kaloryczności, w związku z czym, w opinii analityków Agencji wybór standardowego leczenia jako alternatywnej technologii jest właściwy.</p> <p>Ponadto, zgodnie z opiniami ekspertów, żywienie w warunkach domowych prowadzone przez rodziców, lub obserwacja bez czynnego leczenia stanowią najtańszą opcją terapeutyczną przy konieczności stosowania u niemowląt i małych dzieci diety hiperkalorycznej jest, zaś najdroższą jest żywienie pacjenta drogą pozajelitową przy użyciu specjalistycznych mieszanin odżywczych.</p>

¹ Eksperci, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię wskazali także na możliwy do zastosowania wzbogacony kalorycznie produkt Infatrini Peptisorb, jednak jest on obecnie refundowany we wskazaniu: Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.	W analizach wnioskodawcy jako wiek określający małe dzieci wskazano wiek do 36 miesiąca życia. Zgodnie z opisem na etykiecie produktu, preparat Infatrini wskazany jest jako „kompletna, wysokoenergetyczna, z podwyższoną zawartością białka dieta dla niemowląt od urodzenia i małych dzieci do <u>18 miesiąca życia lub o masie ciała do 9 kg</u> ”, w przypadku stosowania jako jedyne źródło pożywienia. U dzieci starszych, tj. <u>do ukończenia 36 miesiąca życia</u> Infatrini może być podawane jako dieta niekompletna (uzupełnienie diety).
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego – preparat Infatrini (EF, ang. <i>enriched formula</i>).	Inna substancja czynna, inny schemat podawania.	Do analiz wnioskodawcy włączono badania, w których nie wskazano nazwy zastosowanego preparatu o formule wzbogaconej - badanie Brunton 1998 oraz Clarke 2007. Szczegółowe wyjaśnienie w rozdziale 4.1.3. <i>Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy</i> niniejszego opracowania.
Komparatory	Najlepsze żywienie standardowe, tj. standardowa dieta/formuła, (dieta doustna oparta na zwykłych produktach dostępnych na rynku spożywczym, stosowana pod nadzorem lekarza i/lub dietetyka) (SF, ang. <i>standard formula</i>).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej: inna substancja czynna, inny schemat podawania, brak grupy kontrolnej).	Komparator wybrany poprawnie (patrz rozdz. 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>).
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> • pobór składników pokarmowych oraz energii; • bilans składników pokarmowych; • przyrost/spadek masa ciała; • zwiększenie długości/wysokości ciała (w tym, odsetek niemowląt <3. centyla długości ciała oraz zmiana w standaryzowanej masie 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.	Należy zauważyć, że wyniki dotyczące zmian w masie i długości ciała oraz innych parametrów antropometrycznych oceniane są głównie w badaniu Brunton 1998. W przypadku pozostałych badań, m.in. ze względu na krótki okres leczenia i obserwacji, większość ocenianych punktów końcowych stanowią wyniki dotyczące zmian w zakresie poszczególnych składników odżywczych oraz ich metabolizmu i bilansu w organizmie.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>ciała i długości ciała (z-score);</p> <ul style="list-style-type: none"> • pomiary antropometryczne (np. pomiar obwodu ramienia w połowie długości (MUAC, ang mid-upper arm circumference), pomiar obwodu głowy (HC, ang. head circumference)); • poziom parametrów biochemicznych i hematologicznych; <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tolerancja zastosowanej diety; • utrata pacjentów z badania; • zdarzenia niepożądane; • liczba wymiotów i defekacji; 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania z randomizacją • Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją) 	<ul style="list-style-type: none"> • Krótki okres leczenia (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z krótkim okresem leczenia); • Badania wtórne; • Badania bez randomizacji; • Badania przedkliniczne. 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane; • Publikacja pełnotekstowa, a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne; • Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych) 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania nieopublikowane; • Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz w sytuacji jeśli dostępne są wersje pełnotekstowe. 	Brak uwag.

Ponadto, w AKL wnioskodawcy przeprowadzono przegląd badań wtórnych, do którego włączano opublikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej Medline (przez Pubmed), Embase oraz The Cochrane Library. Dodatkowo szukano doniesień naukowych na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu oraz informacji ze stron internetowych NICE, CADHT, EMA, FDA, URPL, a także przeanalizowano piśmiennictwo doniesień naukowych. Jako datę najnowszego wyszukiwania podano 06.06.2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku interwencji, wnioskodawca oprócz nazwy handlowej ocenianego produktu (Infatrini), jako hasła wyszukiwania wprowadził także synonimy dotyczące ocenianej interwencji (m.in. high energy infant formula, nutrient enriched infant formula). W związku z tym, w wyniku wyszukiwania oprócz badań dotyczących produktu Infatrini, odnaleziono badania odnoszące się do innych formuł wysokoenergetycznych, porównanych ze standardową formułą (patrz rozdział 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, rodzaju badań (randomizowane badania kliniczne) oraz jednostki chorobowej (niedożywienie wśród niemowląt i małych dzieci). Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 06.09.2017 roku.

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

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawcy nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Wnioskodawca dodatkowo odnalazł 2 badania w bazie clinicaltrials.gov, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu (badanie NCT02389491 oraz NCT02316015). Jak wskazuje wnioskodawca, obie próby kliniczne były badaniami randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi, pierwsze – zakończone (brak wyników, nieopublikowane), drugie - na stronie clinicaltrials.gov wskazano, że etap rekrutacji został zakończony, jednak informacje o badaniu nie były aktualizowane od dwóch lat. Do czasu ukończenia prac nad niniejszym dokumentem nie opublikowano ich wyników.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy wskazano, że do analizy włączono 4 badania z randomizacją porównujące efektywność kliniczną stosowania formuły wzbogaconej (EF, Infatrini) z formułą standardową:

- van Waardenburg 2009/de Betue 2011 (z publikacjami: van Waardenburg 2008 (abstrakt), van Waardenburg 2009, de Betue 2011, de Betue 2012 (abstract), de Betue 2013);
- Clarke 2007;
- Evans 2006;
- Brunton 1998.

Należy zaznaczyć, że w badaniu Brunton 1998 nie podano nazwy stosowanego przez pacjentów preparatu, natomiast informacja o wartościach odżywczych środka spożywczego o formule wzbogaconej, uwzględnionego w badaniu wskazuje na brak składników, które wyróżniają produkt Infatrini spośród innych formuł wzbogaconych - m.in. dodatek kwasów tłuszczowych LCP, składniki wspomagające naturalną odporność dziecka takie jak GOS, FOS, nukleotydy. Brak też jest informacji o stosunku zawartości kazeiny vs. serwatki (na etykiecie produktu Infatrini wskazano, że zawiera on białka serwatkowe i kazeinowe w proporcji takiej jak w mleku kobyecym (60:40)). W tabeli poniżej przedstawiono skład produktu o formule wzbogaconej (EF, ang. Enriched Formula) uwzględnionego w badaniu Brunton 1989 vs Infatrini (podstawowe/główne wartości odżywcze produktu).

Tabela 9. Porównanie składu produktu z badania Brunton 1998 vs produkt Infatrini

Składnik na 100 ml	EF (badanie Brunton 1998)	Infatrini
Energia (kJ) [kcal]	376 [90]	422 [101]
Białko [g]	2,3	2,6
Wapń [mg]	100	100
Fosfor [mg]	62,5	50
Cynk [mg]	1,07	0,8
Magnez [mg]	7,65	9
Sód [mg]	40,7	37
Potas [mg]	98,56	95
Żelazo [mg]	1,5	1,2
Miedź [mg]	0,14	0,065
Osmolalność mOsmol/l	450	305

W związku z powyższym, w niniejszym dokumencie zdecydowano się na skrótowe przedstawienie wyników z badania Brunton 1998, w ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (rozdział 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł).

W badaniu Clarke 2007 również nie wskazano nazwy wykorzystanego środka spożywczego o formule wzbogaconej, jednakże można zakładać, że badanie dotyczy produktu Infatrini – badanie finansowane było przez Nutricia Clinical Care, w publikacji wskazano skład podstawowy porównywanych produktów, gdzie w przypadku zastosowanej w badaniu formuły wzbogaconej o składniki odżywcze (NDF, ang. Nutrient-dense formula), jest on zbliżony do produktu Infatrini, a dodatkowo wskazano m.in. informację o zawartości serwatki

w stosunku do kazeiny (w proporcji takiej jak w przypadku produktu Infatrini (60:40)). Dodatkowo, współautorem badania Clarke 2007 był autor innego badania dotyczącego produktu Infatrini (Evans 2006).

W związku z powyższym, analitycy Agencji uznali badanie Clarke 2007 za badanie właściwe, dotyczące ocenianej interwencji – produktu Infatrini.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 10. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>van Waardenburg 2009/de Betue 2011</p> <p>(de Beute 2012 – abstrakt, de Beute 2013)</p> <p>Źródło finansowania: Nutricia Advanced Medical Nutrition, Zoetermeer, Holandia</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe (dwa ośrodki w Holandii), podwójnie zaślepienie; Nie określono hipotezy badawczej</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>Infatrini</p> <p>3,1±0,3 g białka /kg/24 h, 119±25 kcal/kg/24 h (co odpowiada normom żywieniowym zdrowych niemowląt)</p> <p>[2,6 g białka/100 ml, 100 kcal/100 ml]</p> <p>vs</p> <p>Formuła standardowa (SF) (Nutrilon 1 – w Polsce funkcjonuje pod nazwą Beblion 1)</p> <p>1,7±0,2 g białka /kg/24 h, 84±15 kcal/ kg/24 h (co odpowiada normom żywieniowym zdrowych niemowląt)</p> <p>[1,4 g białka/100 ml, 67 kcal/100 ml]</p> <p>Docelowa objętość preparatu wynosiła 130 ml/kg/24h dla wszystkich niemowląt; karmienie rozpoczęto przy 25% docelowej objętości i zwiększano co 12 h by po 36 godzinach osiągnąć docelową wartość;</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 5 dni (równy okresowi leczenia)</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 4 tygodnie – 12 miesięcy; dzieci urodzone w terminie (>38 tyg. ciąży) lub przed terminem , ale >40 tygodnia wieku płodowego ustalonego na podstawie daty ostatniej miesiączki matki (ang. postmenstrual age)); konieczność wentylacji mechanicznej płuc; pacjenci z założonym cewnikiem żylnym i tętnicznym; stabilny stan hemodynamiczny (normalne ciśnienie krwi, z lub bez leków inotropowych); niewydolność oddechowa wywołana wirusowym zapaleniem oskrzeli; zdolność do rozpoczęcia karmienia dojelitowego <24 h od rozpoczęcia badania; przewidywalna długość pobytu w szpitalu >96 h; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 18 os. (pacjenci poddani analizie) (INF, n=8; SF n=10)</p> <p>Wiek pacjentów (publ kacja główna z 2009 r.) grupa badana: 2,7 ± 0,5 mies. vs grupa kontrolna 3,0 ± 0,6 mies.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pobór energii (kcal/kg/dzień);białka (g/kg/dzień); węglowodanów (g/kg/dzień); tłuszczów (g/kg/dzień); Ujemny bilans białka w organizmie (katabolizm); Dzienny bilans azotu w dniu 5. (g/kg/dzień); skumulowany bilans azotu w dniach 2-5 (mg/kg/dzień); Stężenie niezbędnych aminokwasów (EAA) / aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) / aminokwasów ogółem - w osoczu w dniu 5. (µmol/l); Współczynnik oddechowy (RQ) w dniu 5.; Objętość treści żołądkowej (ml/24h); Ilość wydalanego stolca (g/24h); Całkowite wydalanie azotu z moczem (TUN) w dniu 5. – utlenianie białka (mg/kg/dzień); Całkowity bilans energetyczny w dniach 1-5 (kcal/kg/dzień); Utlenianie glukozy (g/kg/dzień); Utlenianie tłuszczu (g/kg/dzień); Współczynnik syntezy (WbPS)/ bilansu (WbPBal)/ rozpadu (WbPB) białka w organizmie - w dniu 5. (g/kg/24h); Całkowity obrót / utlenianie białka w organizmie (g/kg/24h); Całkowity obrót argininy –Ra Arg (µmol/kg/h); Synteza tlenu azotu (NO) (µmol/kg/h); <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> utrata pacjentów z badania ogółem; liczba wymiotów/dzień.
<p>Clarke 2007</p> <p>Źródło finansowania: Nutricia Clinical Care</p>	<p>Randomizowane, jednoośrodkowe badanie typu open-label. Nie określono hipotezy badawczej.</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>Infatrini vs standardowa formuła (SF)</p> <p>Dawkowanie: ustalono</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przyjęcie do Szpitala Dziecięcego w Birmingham; masa ciała: 2-8 kg; zdiagnozowane zaburzenie wzrostania w związku z wadami serca, mukowiscydozą lub innymi przyczynami; dzieci karmione doustnie i/lub dojelitowo. 	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pobór białka (g/kg/dzień); Zmiana masy ciała (g/kg/dzień); zmiana w standaryzowanej masie ciała (z-score); Zmiana długości ciała (cm/tydzień); zmiana w standaryzowanej długości ciała (z-score) ogółem i w podziale na płeć; Spożycie formuły (ml/kg/dzień); Zmiana w obwodzie ramienia (MUAC) (cm/tydzień) w podziale na płeć;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>dawkę zapotrzebowania energetycznego: 630–840 kJ; [150–200 kcal/ kg/24h], wprowadzono stopniowo przez 4 dni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni (okres leczenia: 4 dni)</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 49 os. (pacjenci poddani analizie) (INF, n=26; SF n=23)</p> <p>Wiek pacjentów: mediana 5 tygodni (zakres 2-31)</p> <p>Analiza ITT niezachowana w analizie skuteczności i bezpieczeństwa</p>	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana poziomu mocznika we krwi; Zmiana poziomu sodu w osoczu/ moczu Zmiana poziomu potasu w osoczu. moczu <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> utrata pacjentów z badania ogółem; liczba defekacji/dzień. liczba wymiotów/ dzień
<p>Evans 2006</p> <p>Źródło finansowania: Nutricia Clinical Care</p>	<p>Randomizowane badanie typu open-label.</p> <p>Nie określono hipotezy badawczej</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>Infatrini vs standardowa formuła</p> <p>Grupa badana: Infatrini od 1. dnia.</p> <p>Grupa kontrolna: Zmiana formuły standardowej (w ciągu 3 dni) stosowanej przed włączeniem pacjentów do badania na: 1 dzień: 80% Infatrini + 20 % wody; 2 dzień: 90% Infatrini + 10% wody; 3 dzień: 100% Infatrini</p> <p>W badaniu nie określono ilości oraz sposobu podania preparatu.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie (okres leczenia: 3 dni)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek: 0-12 miesięcy życia; masa ciała: 2,5 – 8 kg; zdiagnozowany zanikający wzrost, wymagający wysokoenergetyczna mieszanka dla niemowląt (HEIF, ang. High Energy Infant Formula); pisemna zgoda rodzica bądź opiekuna; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 30 os. (INF n=18, SF n=12.)</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana w standaryzowanej masie ciała (z-score) ogółem; zmiana w standaryzowanej długości ciała (z-score) ogółem; zmiana w obwodzie ramienia (MUAC) (cm/tydzień) ogółem; zmiana w obwodzie głowy (HC) (cm/tydzień); <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> utrata pacjentów z badania ogółem; liczba defekacji (bowel actions) w dniach 1-2 oraz 3-4; liczba wymiotów w dniach 1-2 oraz 3-4.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz badania Brunton 1998 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 9.1. Charakterystyka badań klinicznych w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, że badania kliniczne Evans 2006 oraz Clarke 2007 cechowały się umiarkowanym ryzykiem błędu zgodnie z oceną wg Cochrane Collaboration, natomiast badanie van Waardenburg 2009/de Betue 2011 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu (tj. badanie o wysokiej wiarygodności). Obniżona jakość badań włączonych do przeglądu wynika m.in. z braku zaślepienia (próby kliniczne typu open-label: Clarke 2007 i Evans 2006). We wszystkich ww. badaniach podano szczegółowy opis przeprowadzonej randomizacji oraz informację o utracie pacjentów z badania.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, str. 45-46):

- „Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration, ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu wykazała, iż jedna z analizowanych prób klinicznych, a mianowicie van Waardenburg 2009/de Betue 2011 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu (badanie o wysokiej wiarygodności). Pozostałe badania włączone do analizy, tj. Clarke 2007, Evans 2006 i Brunton 1998 były próbami o średniej wiarygodności (umiarkowane ryzyko błędu). Badania Clarke 2007 i Evans 2006 były próbami klinicznymi typu open-label. Obniżona jakość badań włączonych do przeglądu wynikała oprócz braku zaślepienia także z powodu nie zamieszczenia przez autorów opisu

sposobu przeprowadzenia randomizacji”; (W badaniu Brunton 1998 nie podano szczegółowego opisu randomizacji, w pozostałych badaniach wskazano opis – przypis analityków Agencji)

- „W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań pragmatycznych, oceniających efektywność praktyczną stosowania formuły wzbogaconej (EF, Infatrini) w porównaniu z najlepszym żywieniem standardowym, tj. formułą standardową w analizowanej populacji pacjentów. Mając jednak na uwadze brak dostępu do porównawczych danych z zakresu efektywności praktycznej, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia w postaci adekwatnej populacji pacjentów oraz interwencji, bazy informacji medycznej przeszukano także pod kątem badań jednoramiennych z zakresu efektywności praktycznej ocenianej interwencji. Również takich doniesień naukowych nie odnaleziono”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- We włączonym do przeglądu systematycznego badaniu Brunton 1998 nie podano nazwy stosowanego przez pacjentów preparatu o formule wzbogaconej, natomiast informacja o wartościach odżywczych tego preparatu wskazuje na brak składników, które wyróżniają produkt Infatrini spośród innych formuł wzbogaconych - m.in. brak dodatku kwasów tłuszczowych LCP, składników wspomagających naturalną odporność dziecka, takich jak GOS, FOS, nukleotydy, czy brak informacji o stosunku zawartości kazeiny vs. serwatki. W związku z tym, analitycy Agencji zdecydowali się na nieprzedstawianie szczegółowych wyników z tego badania, jako nie w pełni odpowiadającemu ocenianej interwencji i kryteriom selekcji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Z tego względu również w części dotyczącej oceny analizy ekonomicznej (rozdział 5 *Ocena analizy ekonomicznej*) wskazano, że wykorzystanie danych z badania Brunton 1998 w analizie podstawowej nie jest właściwe.
- Hipotezę badawczą określono jedynie w badaniu Brunton 1998 (superiority). W pozostałych próbach klinicznych nie zdefiniowano hipotezy badawczej.
- Najdłuższy okres obserwacji (i leczenia) odnotowano w badaniu Brunton 1998. W pozostałych badaniach okres ten wynosił 6 tygodni (Clarke 2007), 2 tygodnie (Evans 2006) a nawet 5 dni (van Waardenburg 2009/de Betue 2011).
- Dodatkowo, w przypadku oceny bezpieczeństwa autorzy badania Evans 2006 wskazują na ograniczenia badania w postaci: oceny wyłącznie częstości defekacji i wymiotów, bez oceny wielkości i konsystencji stolca, oraz wymiotów; nie uwzględniano także pozostałych czynników mogących mieć wpływ na wzrost częstości defekacji (np. spowodowanych zastosowaniem antybiotyków lub innych leków); autorzy wskazują, że interpretacja wyników wyłącznie w oparciu o częstość defekacji niekoniecznie może wskazywać na występowanie osmotycznej biegunki. Dodatkowo, we wszystkich badaniach autorzy wskazują przede wszystkim na krótki czas trwania badania oraz na niewielką liczbę pacjentów (w związku z tym niższą mocą testu statystycznego i zdolnością tego testu do wykrywania różnic między grupami).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Autorzy raportu, do analizy głównej efektywności klinicznej, nie włączyli publikacji dostępnych jedynie, jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań”;
- „Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną nie przeprowadzono agregacji danych kluczowych badań włączonych do analizy głównej, tj. van Waardenburg 2009/de Betue 2011, Clarke 2007, Evans 2006 oraz Brunton 1998. Uwzględnienie w ramach metaanalizy statystycznej, wyników z badań o odmiennej metodologii oraz charakterystyce klinicznej populacji niesie, bowiem za sobą wysokie ryzyko błędnego wnioskowania. Heterogeniczność kliniczna i metodologiczna polegała na: 1) zakwalifikowaniu do udziału w badaniu odmiennych z punktu widzenia klinicznego populacji, tj. do próby klinicznej van Waardenburg 2009/de Betue 2011 włączono niedożywionych pacjentów w wieku 4 tygodnie–12 miesięcy z niewydolnością oddechową spowodowaną wirusowym zapaleniem oskrzeli, urodzonych w terminie lub przed terminem. Populacją włączoną do badania Clarke 2007 stanowiły niemowlęta w wieku ~2-31 tygodni, o masie ciała 2-8 kg ze zdiagnozowanymi zaburzeniami wzrastania w związku z wadami serca, mukowiscydozą lub innymi przyczynami. W badaniu Evans 2006 postępowaniem dietetycznym objęto pacjentów w wieku 0-12 miesięcy oraz masie ciała 2,5-8 kg ze zdiagnozowanymi zaburzeniami wzrastania, wymagającymi zastosowania wysokoenergetycznej mieszanki dla niemowląt. Natomiast kryteriami włączenia do próby klinicznej Brunton 1998 były masa urodzeniowa <1500 g i średni wiek ciążowy wynoszący 26 tyg., oraz rozpoznana dysplazja oskrzelowo-płucna. Dzieci włączone do tego badania kwalifikowały się do karmienia formułami dla niemowląt; 2) przyjęciu hipotezy badawczej lub braku jej spreycowania, tj. hipotezę określono jako superiority jedynie w badaniu Brunton 1998, natomiast w pozostałych próbach klinicznych nie zdefiniowano jej; 3) odmiennym okresie podawania formuły wzbogaconej oraz diety standardowej a także czasie obserwacji pacjentów po zastosowanej terapii (5 dni – 3 miesiące); 4) różnicach w składzie porównywanych preparatów (EF vs SF) w ujętych próbach klinicznych; 5) sposobie przedstawienia wyników: różnice pomiędzy badaniami. Wyniki dla zbieżnych punktów końcowych, ze względu na powyższe przyczyny, nie kwalifikują się do przeprowadzenia metaanalizy, która mogłaby być obciążona znaczącym błędem, co wiąże się z wysokim ryzykiem niepoprawnego wnioskowania opartego o takie oszacowania”;
- „W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (wartość przybliżeń)”;
- „Brak obliczeń statystycznych z powodu niedokładnego sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (np. brak miar rozrzutu).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wyniki dotyczące zmian w masie i długości ciała oraz innych parametrach antropometrycznych przedstawiono przede wszystkim w badaniu Brunton 1998, a które przez analityków Agencji zostało uznane jako dodatkowe badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa formuły wzbogaconej (nie dokładnie produktu Infatrini).
- Dodatkowo, jedynie w badaniu Brunton 1998 okres leczenia i obserwacji (3 miesiące) był wystarczający do wysnucia wniosków dotyczących wpływu zastosowanego leczenia na kluczowe parametry rozwoju we wnioskowanej grupie chorych. W pozostałych badaniach uwzględnionych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy okres leczenia i obserwacji wynosił od 5 dni do 1 miesiąca, w związku z czym wnioskowanie o skuteczności zastosowanej technologii może być ograniczone.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W oparciu o wyniki analizy danych z badań van Waardenburg 2009/de Betue 2011, Clarke 2007 oraz Evans 2006 wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. INF w porównaniu do SF w analizowanej populacji w zakresie zmiany w standaryzowanej długości ciała (z-score) u chłopców (Clarke 2007). W przypadku pozostałych parametrów antropometrycznych a także zmian w masie i długości ciała dzieci nie uzyskano wyników IS.

Szczegóły w Tabeli 12., wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabeli przez **pogrubienie**.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności - parametry antropometryczne

Punkt końcowy		Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia (SE lub SD)	MD (95% CI) ^{^^} p-wartość ^{^^}	
Zmiana masy ciała (g/kg/dzień)		Clarke 2007	6 tyg.	INF	26	7,2*	nd; NS	
				SF	23	7,6*		
Zmiana w standaryzowanej masie ciała (z-score)	ogółem	Clarke 2007	6 tyg.	INF	26	0,29 (-0,6; 1,5) [^]	p=0,26	
				SF	23	0,49 (-0,9; 2,3) [^]		
		Evans 2006	2 tyg.	INF	18	0,22 (-0,27; 1,58) [^]	NS	
				SF	12	0,15 (-0,43; -1,12) [^]		
	Chłopcy	Clarke 2007	6 tyg.	INF	14	0,21 (-0,6; 1,3) [^]	p=0,98	
				SF	12	0,40 (-0,9; 1,3) [^]		
		Dziewczynki	Clarke 2007	6 tyg.	INF	12	0,32 (-0,5; 1,5) [^]	p=0,12
					SF	11	0,86 (-0,7; 2,3) [^]	
Zmiana długości ciała (cm/tydzień)		Clarke 2007	6 tyg.	INF	26	0,67*	NS	
				SF	23	0,60*		
Zmiana w standaryzowanej długości ciała (z-score)	ogółem	Clarke 2007	6 tyg.	INF	26	-0,18 (-1,7; 1,2) [^]	p=0,30	
				SF	23	-0,28 (-1,3; 2,1) [^]		
		Evans 2006	2 tyg.	INF	18	-0,09 (-0,81; 1,5) [^]	NS	
				SF	12	-0,04 (-0,79; 0,78) [^]		
	Chłopcy	Clarke 2007	6 tyg.	INF	26	0,16 (-0,9; 1,2) [^]	p=0,02	
				SF	23	-0,80 (-1,2; -0,3) [^]		
		Dziewczynki	Clarke 2007	6 tyg.	INF	26	-0,24 (-1,7; 1,0) [^]	p=0,52
					SF	23	-0,17 (-1,3; 2,1) [^]	
Zmiana w obwodzie ramienia (MUAC) (cm/tydzień)	ogółem	Evans 2006	2 tyg.	INF	18	0,5 (0; 1,4) [^]	NS	
				SF	12	0,6 (0,1; 1,5) [^]		
	Chłopcy	Clarke 2007	6 tyg.	INF	14	0,4*	NS	
				SF	12	0,26*		
		Dziewczynki	Clarke 2007	6 tyg.	INF	12	b.d.	NS
					SF	11	b.d.	
Zmiana w obwodzie głowy (HC) (cm/tydzień)		Evans 2006	2 tyg.	INF	18	0,5 (0; 1,8) [^]	NS	
				SF	12	0,5 (0; 1) [^]		

[^]mediana (zakres)
*mediana

^{^^}dane zaczerpnięte z publikacji

NS - brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, dane z publikacji

W przypadku spożycia formuły, poboru energii i składników odżywczych oraz ich metabolizmu i bilansu w organizmie wyniki badań (zakwalifikowanych przez analityków Agencji jako właściwe), wykazały statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej w przypadku większości ocenianych punktów końcowych.

Jedynie w przypadku spożycia formuły, zmiany poziomu sodu (zarówno w osoczu jak i w moczu) oraz zmiany poziomu potasu w osoczu, ocenianych w badaniu Clarke 2007, a także ocenianych w badaniu van Waardenburg 2009/de Betue 2011: całkowitego wydalania azotu z moczem (TUN) w dniu 5. – utlenianie białka (mg/kg/dzień), całkowitego utleniania białka w organizmie (g/kg/24h), ujemnego bilansu białka w organizmie (katabolizm)², stężenia aminokwasów ogółem w osoczu w dniu 5. (µmol/l), nie odnotowano IS różnic między analizowanymi grupami.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – spożycie formuły, pobór energii, parametry biochemiczne

Punkt końcowy		Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI) p-wartość
Pobór energii (kcal/kg/dzień)		van Waardenburg 2009/de Betue 2011	5 dni	INF	8	112 (13)	30 (3,34; 56,66) p=0,027
				SF	10	82 (4)	
Spożycie formuły (ml/kg/dzień)		Clarke 2007	6 tyg	INF	26	140 (103; 175) [^]	nd; brak różnic ^{^^}
				SF	23	143 (97; 199) [^]	
Pobór białka (g/kg/dzień)		van Waardenburg 2009/de Betue 2011	5 dni	INF	8	2,8 (0,3)	1,3 (0,68; 1,92) p<0,001
				SF	10	1,5 (0,1)	
		Clarke 2007	6 tyg.	INF	26	3,7*	b.d.
				SF	23	2,0*	
Pobór węglowodanów (g/kg/dzień)		van Waardenburg 2009/de Betue 2011	5 dni	INF	8	13,1 (1,3)	3,20 (0,39; 6,00) p=0,025
				SF	10	9,9 (0,6)	
Pobór tłuszczów (g/kg/dzień)		van Waardenburg 2009/de Betue 2011	5 dni	INF	8	5,8 (0,4)	2,0 (1,12; 2,88) p<0,001
				SF	10	3,8 (0,2)	
Bilans azotu (mg/kg/dzień)	Dzienny (w dniu 5.)	van Waardenburg 2009/de Betue 2011	5 dni	INF	8	297 (41)	174,0 (81,86; 266,14) p<0,001
				SF	10	123 (23)	
	Skumulowany (w dniach 2-5)			INF	8	866 (113)	569,0 (307,43; 830,57) p<0,001
				SF	10	297 (71)	
Całkowite wydalanie azotu z moczem (TUN) w dniu 5. – utlenianie białka (mg/kg/dzień)		van Waardenburg 2009/de Betue 2011	5 dni	INF	8	151 (43)	34,0 (-67,66; 135,66) p=0,51
				SF	10	117 (29)	
Stężenie aminokwasów w osoczu (µmol/l)	ogółem	van Waardenburg 2009/de Betue 2011	5 dni	INF	8	3026 (226)	378,0 (-104,81; 860,81) p=0,13
				SF	10	2648 (98)	
	niezbędnych aminokwasów (EAA)			INF	8	1047 (80)	230,0 (52,90; 407,10) p=0,01
				SF	10	817 (42)	
	aminokwasów rozgałęzionych (BCAA)			INF	8	305 (17)	53,0 (15,30; 90,70) p=0,006
				SF	10	252 (9)	
Całkowity bilans energetyczny w dniach 1-5 (kcal/kg/dzień)		van Waardenburg 2009/de Betue 2011	5 dni	INF	8	51 (31)#	25,0 (1,07; 48,93) p=0,04
				SF	10	26 (17)#	
Utlenianie glukozy (g/kg/dzień)		van Waardenburg 2009/de Betue	5 dni	INF	5	14,3 (1,3)	<0,05 Nie przeprowadzono

² Wynik nieujęty w tabelach niniejszej AWA. OR (95% CI) = 0,21 (0,02; 2,48), p=0,22.

Punkt końcowy		Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI) p-wartość
Utlenianie tłuszczu (g/kg/dzień)		2011		SF	9	10,7 (1,6)	obliczeń, przyjęto dane z publikacji
				INF	5	0,7 (0,3)	<0,05 Nie przeprowadzono obliczeń, przyjęto dane z publikacji
				SF	9	1,4 (0,2)	
Współczynnik syntezy białka w organizmie – WbPS, w dniu 5. (g/kg/24h)		van Waardenburg 2009/de Betue 2011	5 dni	INF	8	9,6 (4,4)	4,4 (1,03; 7,77) p=0,01
Współczynnik bilansu białka w organizmie – WbPBal, w dniu 5. (g/kg/24h)				SF	10	5,2 (2,3)#	
Współczynnik rozpadu białka w organizmie – WbPB, w dniu 5. (g/kg/24h)				INF	8	0,73 (0,5)#	0,71 (0,20; 1,22) p=0,006
				SF	10	0,02 (0,6)#	
				INF	8	8,9 (4,3)#	3,7 (0,31; 7,09) p=0,03
				SF	10	5,2 (2,6)#	
Całkowity obrót białka w organizmie (g/kg/24h)		van Waardenburg 2009/de Betue 2011	5 dni	INF	8	10,7 (4,3)#	4,9 (1,51; 8,29) p=0,005
Całkowite utlenianie białka w organizmie (g/kg/24h)				SF	10	5,8 (2,6)#	
		de Betue 2013	5 dni	INF	8	1,2 (0,8)#	0,5 (-0,11; 1,11) p=0,11
				SF	10	0,7 (0,4)#	
Całkowity obrót argininy –Ra Arg (μmol/kg/h)		de Betue 2013	5 dni	INF	8	248 (114)#	118,0 (32,44; 203,56) p=0,01
				SF	10	130 (53)#	
Synteza tlenu azotu (NO) (μmol/kg/h)		de Betue 2013	5 dni	INF	8	1,92 (0,99)#	1,08 (0,36; 1,80) p=0,003
				SF	10	0,84 (0,36)#	
Zmiana poziomu mocznika we krwi		Clarke 2007	6 tyg.	INF	26	0,2 (-2,6; 7,9)^	p=0,001^^
				SF	23	-1,4 (-6,8; 1,5)^	
Zmiana poziomu sodu	w osoczu	Clarke 2007	6 tyg.	INF	26	3,0 (-3,0; 11)^	p=0,80^^
				SF	23	1,0 (-3,0; 12)^	
	w moczu			INF	26	6,0 (-80; 72)^	p=0,62^^
				SF	23	0 (-80; 62)^	
Zmiana poziomu potasu	w osoczu	Clarke 2007	6 tyg.	INF	26	0,1 (-2,1; 1,6)^	p=0,38^^
				SF	23	0,4 (-2,9; 1,9)^	
	w moczu			INF	26	21 (-23; 58)^	p=0,006^^
				SF	23	5,5 (-54; 23)^	

^mediana (zakres) *mediana #średnia (SD) ^dane z publikacji

Dodatkowo, w badaniu van Waardenburg 2009/de Betue 2011 oceniano takie punkty końcowe jak objętość treści żołądkowej (ml/24h) (MD (95% CI)=5,1 (2,71; 7,49); p<0,001) oraz współczynnik oddechowy (RQ) w dniu 5 (MD (95%CI)= 0,05 (0,006; 0,094); p=0,03).

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść komparatora w analizowanej populacji pacjentów zanotowano w przypadku punktu końcowego utlenianie tłuszczu (badanie van Waardenburg 2009/de Betue 2011).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (EF - Infatrini vs SF) na korzyść ocenianej interwencji w przypadku: liczby defekacji w dniach 1-2 zastosowanego leczenia (bowel actions) (badanie Evans 2006). Wnioskodawca wskazuje, że w tym przypadku zwiększoną liczbę defekacji należy traktować jako pozytywny parametr potwierdzający większe spożycie pokarmu (formuły) oraz związanego z tym zwiększonego poboru energii.

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów w przypadku utraty pacjentów z badania ogółem (Tabela 13.), liczby defekacji w dniach 3-4 (Evans 2006), liczby defekacji/dzień (Clarke 2007), ilości wydalanego stolca (van Waardenburg 2009/de Betue 2011). Dodatkowo brak różnic między grupami odnotowano w przypadku liczby wymiotów w dniach 1-2 i 3-4 (Evans 2006) i liczby wymiotów/dzień (Clarke 2007, van Waardenburg 2009/de Betue 2011).

Autorzy badań we wszystkich publikacjach wskazywali, że obie formuły były dobrze tolerowane.

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) p-wartość
Utrata pacjentów z badania ogółem	Clarke 2007	6 tyg.	INF	30	4 (13,3)	0,51 (0,13; 1,95) p=0,32
			SF	30	7 (23,3)	
	van Waardenburg 2009/de Betue 2011	5 dni	INF	10	2 (20)	Peto OR=8,26 (0,48; 142,44) p=0,15
			SF	10	0 (0)	

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	Mediana (zakres)	MD (95% CI); p-wartość ^{^^}	
Liczba defekacji	Evans 2006	2 dni	INF	18	6,5 (0; 11)	p=0,02	
			SF	12	2,0 (1; 6)		
			INF	18	3,5 (0; 13)	p=0,06	
			SF	12	2,0 (1; 8)		
dziennie	Clarke 2007	6 tyg.	INF	26	2,5 (0,7; 4,5)	NS	
			SF	23	2,5 (1,0; 4,8)		
Liczba wymiotów	Evans 2006	2 dni	INF	18	0,5 (0; 9)	p=0,17	
			SF	12	0,0 (0; 5)		
			INF	18	0,0 (0; 4)	p=0,20	
			SF	12	1,0 (0; 7)		
	Dziennie (g/24h)	van Waardenburg 2009/de Betue 2011 ^{**}	5 dni	INF	10	0	NS
				SF	10	0	
		Clarke 2007	6 tyg.	INF	26	0,33 (0; 1,8)	NS
				SF	23	0,30 (0; 5)	

^{^^}dane z publikacji

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brunton 1998

Jak wskazano wcześniej (rozdział 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy) w odniesieniu do badania Brunton 1998, analitycy Agencji zdecydowali się na odstępianie od szczegółowego przedstawienia wyników z tego badania. W oparciu o wyniki analizy danych z badania Brunton 1998 (badanie RCT, podwójnie zaślepienie) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. EF w porównaniu do SF, w przypadku poniższych grup punktów końcowych:

1) Zmiany w masie i długości ciała oraz innych parametrach antropometrycznych:

- a) Odsetek niemowląt <3. centyla długości ciała [OR (95% CI)=0,28 (0,09; 0,86)];
- b) Zmiana masy ciała (g/dzień) do 1. m-ca wieku skorygowanego [MD (95% CI)=7,0 (2,91; 11,09)];
- c) Beztłuszczowa masa ciała w 3. miesiącu CA u chłopców [MD (95% CI)= 1,14 (0,75; 1,53)] i dziewczynek [MD (95% CI)=0,41 (0,14; 0,68)];
- d) Zmiana długości ciała (cm/tydzień) w 1. miesiącu CA;

2) Spożycie formuły, pobór energii i składników odżywczych oraz ich metabolizm i bilans w organizmie:

- a) Pobór białka do 1 m-ca wieku skorygowanego [MD (95% CI)= 0,70 (0,38; 1,02)], oraz do 3. m-ca wieku skorygowanego [MD (95% CI)=0,50 (0,23; 0,77)];
- b) Przyrost białka netto (g/kg/dzień) [MS (95% CI) = 0,70 (0,54; 0,86)];
- c) Bilans wapnia – pobór [MD (95% CI) = 2,34 (2,07; 2,61)] i retencja [MD (95% CI) = 1,57 (1,26; 1,88)];
- d) Bilans cynku – pobór [MD (95% CI) = 10,0 (8,48; 11,53)] i retencja [MD (95% CI) = 6,81 (2,98; 10,64)];
- e) Bilans fosforu – pobór [MD (95% CI) = 1,59 (1,37; 1,81)] i retencja [MD (95% CI) = 1,19 (0,97; 1,41)];
- f) Bilans azotu – pobór [MD (95% CI) = 124,0 (101,91; 146,09)] i retencja [MD (95% CI) = 1 103,0 (81,18; 124,82)];

3) Pozostałe punkty końcowe:

- a) Tempo przyrostu mineralnego kości [MD (95% CI) = 3,0 (0,35; 5,65)];
- b) Całkowita zawartość mineralna kości (BMC) [MD (95% CI) = 13,0 (2,83; 23,17)].

W zakresie następujących punktów końcowych dotyczących zmian w masie i długości ciała oraz innych parametrach antropometrycznych, tj: zmiana masy ciała (g/kg/dzień); zmiana masy ciała (g/dzień) do 3. m-ca wieku skorygowanego; zmiana w standaryzowanej masie ciała (z-score) ogółem, zmiana długości ciała (cm/tydzień) w 3. miesiącu; zmiana w standaryzowanej długości ciała (z-score) w 1. m-cu wieku skorygowanego; zmiana w obwodzie głowy w 3. m-cu uzyskano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorem. Ponadto, nieistotne wyniki uzyskano także w przypadku spożycia formuły (ml/kg/dzień), oraz poboru energii do 1. i 3. m-ca wieku skorygowanego.

Etykieta produktu Infatrini

Zgodnie z informacjami zawartymi na etykiecie³ preparatu Infatrini analizowany produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego. Nie należy podawać go pacjentom z galaktozemią i/lub alergią na białko mleka krowiego⁴. Należy go stosować pod nadzorem lekarza, po rozważeniu wszystkich możliwych sposobów żywienia, w tym karmienia piersią. Ponadto, produkt jest odpowiedni do stosowania jako jedyne źródło pożywienia Na etykiecie produktu Infatrini nie zamieszczono szczegółowych informacji na temat działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas stosowania preparatu.

³ <https://nutriciamedyczna.pl/produkt/infatrini>, materiały dostarczone przez wnioskodawcę

⁴ <http://www.nutricia.ie/products/view/infatrini>

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

W AKL wnioskodawcy wskazano, że nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Infatrini na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Dnia 15.09.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne ww. źródłach, jednak żadnych informacji nie odnaleziono.

4.3. Komentarz Agencji

W procesie systematycznego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 4 randomizowane badania, tj. van Waardenburg 2009/de Betue 2011 (z publikacjami: van Waardenburg 2008, van Waardenburg 2009, de Betue 2011, de Betue 2012, de Betue 2013), Clarke 2007, Evans 2006 oraz badanie Brunton 1998.

W AWA natomiast (zgodnie z uzasadnieniem w rozdz. 4.1.3. *Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*) zdecydowano się skróto przedstawić wyniki z badania Brunton 1998, w ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (rozdział 4.2.2. *Informacje na podstawie innych źródeł*) oraz na szczegółowe przedstawienie wyników pozostałych badań w ramach analizy głównej.

Wnioskodawca w ramach przesłanych uzupełnień do analiz wskazuje, że „kluczowe parametry składu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego użytego w badaniu Brunton 1998, tj. zawartość białka oraz kaloryczność produktu różnią się zdaniem autorów analizy nieznacznie względem interwencji wnioskowanej (Infatrini). W badaniu Brunton 1998 preparat zawierał 2,3 g białka/100 ml oraz 90kcal/100 ml, natomiast aktualna etykieta Infatrini wskazuje, iż skład podstawowych, mających istotne znaczenie oraz wpływ na rozwój niemowląt, parametrów, które odróżniają omawiany preparat od formuł standardowych przedstawia się następująco: 2,6 g białka/100 ml oraz 101 kcal/100 ml preparatu”. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli 10. niniejszego opracowania. Dodatkowo wnioskodawca tłumaczy, że „niewielkie różnice w postaci 0,3 g białka/100ml produktu oraz 11 kcal/100 ml mogą wynikać ze zmian, jakie w składzie omawianych mieszanek, notowano na przestrzeni ostatnich dekad, których źródła i uzasadnienia zarazem szukać należy w zmianie wytycznych postępowania w przypadku niedożywienia małych dzieci oraz próbie skomponowania optymalnego składu mieszanki. Należy mieć na uwadze, iż badanie Brunton 1998 przeprowadzono niemalże 20 lat temu. Ówczesne zalecenia oraz skład stosowanych preparatów mogą być odmienne od obecnie obowiązujących, a ich ewolucja doprowadziła do powstania udoskonalonych formuł, takich jak Infatrini”.

Jednakże, w opinii analityków wykorzystanie wyników z badania Brunton 1998 w ramach analizy głównej AKL oraz oparcie modelu AE na podstawie tych danych może budzić wątpliwości, oprócz różnic w składzie podstawowym preparatu zastosowanego w badaniu Brunton 1998 vs produkt Infatrini, w opisie składu tego pierwszego nie wskazano składników, które natomiast wyróżniają produkt Infatrini spośród innych formuł wzbogaconych - m.in. dodatek kwasów tłuszczowych LCP, składników wspomagających naturalną odporność dziecka, takich jak GOS, FOS, nukleotydy. Brak też jest informacji o stosunku zawartości kazeiny vs. serwatki (na etykiecie produktu Infatrini wskazano, że zawiera on białka serwatkowe i kazeinowe w proporcji takiej jak w mleku kobiecym (60:40)). W związku z tym, analitycy Agencji zdecydowali się na nieprzedstawianie szczegółowych wyników z tego badania, jako nie w pełni odpowiadającemu ocenianej interwencji i kryteriom selekcji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (wyniki przedstawiono w ramach analizy dodatkowej w rozdziale 4.2.2. niniejszej AWA). Z tego względu również w części dotyczącej oceny analizy ekonomicznej (rozdział 5.) wskazano, że wykorzystanie danych z badania Brunton 1998 w analizie podstawowej nie jest właściwe.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Według autorów analizy wnioskodawcy celem analizy „była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu Infatrini, stosowanego w Postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u dzieci i niemowląt.

Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

Porównywane interwencje

- Infatrini
- Najlepsze żywienie standardowe, tj. standardowa dieta/formuła, (dieta doustna oparta na zwykłych produktach dostępnych na rynku spożywczym, stosowana pod nadzorem lekarza i/lub dietetyka

Perspektywa

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia);
- perspektywa wspólna, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

- 12-miesięczny horyzont czasowy.

Model

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu skonstruowanego w programie *Excel 2013*.

Według modelu wnioskodawcy, w każdym z wnioskowanych wskazań pacjenci mogli się znaleźć w dwóch stanach zdrowia:

- Ciężkie niedożywienie ;
- Wyjście z ciężkiego niedożywienia .

Oraz w modelu wnioskodawcy uwzględniono zdarzenie:

- Hospitalizacja

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów porównującą Infatrini i standardową dietę w rocznym horyzoncie czasowym. Dane o skuteczności klinicznej zaczerpnięto z badania Brunton 1998, które z uwagi na odmienny skład ocenianej interwencji nie może stanowić podstawy do oceny produktu Infatrini (patrz rozdział 4.1.3 *Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*). Wątpliwości budzi także dopasowanie liniowej zależności w stosunku do oceny odsetka pacjentów poniżej 3 centyla wzrostu, na podstawie pojedynczej oceny pacjentów po 3 miesiącach terapii. Dodatkowo kluczowym parametrem zmieniającym wnioskowanie jest skrócenie hospitalizacji po wyjściu z ciężkiego niedożywienia, oszacowane jednak na podstawie porównania

rozdrobionej diety domowej podawanej przez zgłębnik oraz HEN w badaniu Kłęk 2014 (patrz rozdział 6.3.1 *Ocena modelu wnioskodawcy*). Autorzy badania Kłęk 2014 wskazują, że skrócenie okresu hospitalizacji wynika z zastosowania świadczenia udzielanego w warunkach ambulatoryjno-domowych, a także że przeprowadzone badanie nie daje podstaw do ilościowej oceny wpływu zastosowanej diety w oderwaniu od wpływu kompleksowej opieki udzielanej w ramach świadczenia HEN.

Mając na uwadze powyższe wątpliwości, **analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie można uznać za adekwatnej w stosunku do wnioskowanej interwencji.**

Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)	
	Infatrini	Standardowa dieta	Infatrini	Standardowa dieta
Koszt leczenia [zł]	15 238	17 229	15 267	17 713
Koszt inkrementalny [zł]	-1 991		-2 446	
Efekt [QALY]	0,6517	0,6325	0,6517	0,6325
Efekt inkrementalny [QALY]	0,0192		0,0192	
ICUR [zł/QALY]	dominacja Infatrini		dominacja Infatrini	

Zgodnie z analizami wnioskodawcy stosowanie Infatrini jest dominujące (tańsze i skuteczniejsze) w porównaniu ze standardową dietą, niezależnie od przyjętej perspektywy. Zgodnie z tym oszacowaniem cena progowa Infatrini jest wyższa niż wnioskowana. Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dotyczących Infatrini.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz świadczeniobiorcy w przypadku refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini stosowanego w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci.

Populacja

Populację docelową dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini stanowią niemowlęta i małe dzieci, które wymagają postępowania dietetycznego z powodu niedożywienia związanego z chorobą, czyli dzieci od urodzenia do 36 miesiąca życia, u których niedobór masy ciała przekracza 2 SD od średniej dla wieku i wzrostu (czyli mieści się poniżej 3. centyla na siatce centylowej, a stan ten związany jest z przebiegiem różnych chorób. Rozważana populacja docelowa jest zróżnicowana pod kątem jednostek chorobowych, jednakże wskazanie nie wyodrębnia poszczególnych stanów chorobowych, w których produkt Infatrini może zostać zastosowany.

Perspektywa

- Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia
- Perspektywy wspólna tj. płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2018-2019).

Koszty

W analizie wnioskodawcy, dla wskazania niedożywienie związanego z chorobą, uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty leczenia z udziałem środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini, dieta płyn ,1kcal/1 ml , 24x125ml (3000ml)
- Koszty leczenia z udziałem standardowej diety
- Koszty hospitalizacji

Kluczowe założenia

W wariancie podstawowym analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta (odrębnie i łącznie) dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini;
- scenariusza „nowego”, w którym środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini zostanie objęty refundacją.

W scenariuszu nowym założono umieszczenie produktu Infatrini w nowej, odrębnej grupie limitowej.

W scenariuszu nowym przyjęto, że sprzedaż ocenianego produktu będzie w całości odbywać się kosztem sprzedaży diet standardowych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Niemowlęta i małe dzieci z niedożywieniem związanym z chorobą

Na podstawie danych demograficznych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących prognoz ludności na lata 2017-2019 w podziale na płeć skorygowanymi z danymi z publikacji Szponer 2004 określono odsetek dzieci niedożywionych w Polsce. Następnie na podstawie publikacji Moszwet 2015 zawężono odsetek pacjentów z niedożywieniem związanym z chorobą oraz wykluczono odsetek pacjentów wymagających żywienia pozajelitowego, chorych na galaktozemię oraz pacjentów niedożywionych z powodu alergii pokarmowej i nie tolerancji laktozy, którzy nie mogą stosować produktu Infatrini. Na podstawie danych z NFZ o pacjentach pediatrycznych w wieku 0-3 lat otrzymujących żywienie „dojelitowe w warunkach domowych” w latach 2013-2017 określono populację docelową dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini.

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych

- koszt środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini
- koszty obecnej praktyki – mleko modyfikowane
- koszty hospitalizacji

Koszt środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini

Na podstawie opinii eksperta wnioskodawca oszacował średnie zużycie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini w zależności od wieku chorych. Jest to zgodne z opisem środka, który sugeruje, aby dawkowanie produktu było określone wyłącznie przez lekarza lub dietetyka. Średni czas terapii także ustalono na podstawie opinii eksperckiej i wyniósł on 3 miesiące.

Koszt obecnej praktyki

W ramach kosztów obecnej praktyki w analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty diety stosowanej w populacji docelowej - koszty mleka początkowego i następnego Bebilon (Bebilon 1 z Pronutra, Bebilon Profutura 1, Bebilon 2 z Pronutra, Bebilon Profutura 2, Bebilon Junior 3 z Pronutra, Bebilon Profutura 3, Bebilon Junior 4 z Pronutra), które zgodnie z opinią eksperta medycznego wnioskodawcy wybierane są najczęściej w analizowanym wskazaniu oraz posiadają największe udziały w rynku. Ceny detaliczne produktów z linii Bebilon zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna. W analizie nie uwzględniono kosztów dodatków, które według opinii eksperta wnioskodawcy często są dodawane do mleka modyfikowanego w celu wzbogacenia jego składu o różne wartości odżywcze, ale z uwagi na ich specyfikę (artykuły spożywcze) ciężko określić ich zużycie i cenę.

Koszt hospitalizacji

W analizie wnioskodawcy koszty hospitalizacji oszacowano na podstawie danych zawartych w publikacji grupy badawczej pod przewodnictwem Stronysława Kłęka. Omawiana publikacja dostarczyła danych na temat średniego kosztu hospitalizacji oraz czasu hospitalizacji pacjentów żywionych w warunkach domowych.

Udziały w rynku

Dla wskazania niedożywienie u niemowląt i małych dzieci, związane z chorobą, udział w rynku poszczególnych schematów uwzględniających środek spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini oszacowano na podstawie danych sprzedażowych dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Infatrini Peptisorb otrzymanymi od Wnioskodawcy, obejmującymi okres na rok przed wprowadzeniem refundacji oraz dwa lata po uzyskaniu przez niego refundacji. Na podstawie tych danych obliczono procentowy wzrost sprzedaży preparatu Infatrini Peptisorb zaobserwowany po wprowadzeniu refundacji. Ze względu na podobieństwo wskazań dla obu środków spożywczych Infatrini i Infatrini Peptisorb (oba produkty przeznaczone są do postępowania dietetycznego w przypadku niedożywienia związanego

z chorobą, zaburzeń wzrastania, zwiększonego zapotrzebowania na energię u niemowląt i małych dzieci), przyjęto analogiczny wzrost sprzedaży preparatu Infatrini po wprowadzeniu refundacji.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Infatrini, , dieta płyn, 24x125 ml (3000 ml)	
	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	48539	48246
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	9 266	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	2563	4054

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leczenia wykorzystującego EF - Infatrini	0	0	0	0
Koszty leczenia wykorzystującego SF	0	0	13 840 076	13 758 386
Koszty hospitalizacji	836 268 752	831 218 892	836 268 752	831 218 892
Suma	836 268 752	831 218 892	850 108 828	844 977 279
Scenariusz nowy				
Koszty leczenia wykorzystującego EF - Infatrini	4 458 388	7 052 956	4 542 972	7 186 764
Koszty leczenia wykorzystującego SF	0	0	13 109 325	12 602 323
Koszty hospitalizacji	827 246 188	816 946 972	827 246 188	816 946 972
Suma	831 704 575	823 999 928	844 898 484	836 736 059
Koszty inkrementalne				
Koszty leczenia wykorzystującego EF - Infatrini	4 458 388	7 052 956	4 542 972	7 186 764
Koszty leczenia wykorzystującego SF	0	0	- 730 752	-1 156 064
Koszty hospitalizacji	-9 022 564	-14 271 920	-9 022 564	-14 271 920
Koszty sumaryczne	- 4 564 177	-7 218 964	-5 210 344	- 8 241 220

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji spożywczego środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie niemowląt i dzieci z niedożywieniem związanym z chorobą, przy zastosowaniu produktu Infatrini zmniejszą się o odpowiednio 4,56 mln PLN oraz 7,22 mln PLN w kolejnych latach horyzontu, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Roczne wydatki z perspektywy wspólnej spadną o odpowiednio 5,21 mln PLN w I roku oraz 8,24 mln PLN w II roku horyzontu, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego zostały dobrze uzasadnione?	TAK/nie	Rozdział 6.3.1
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania wnioskowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini nie jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano żadnych błędów wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet.

W opinii analityków Agencji wnioskodawca zasadnie założył finansowanie ocenianego leku w ramach odrębnej grupy limitowej. Jako argument wskazano m.in. przewagę skuteczności wnioskowanego środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini w porównaniu z standardowymi dietami doustnymi w odniesieniu do jakości życia pacjentów.

Wnioskodawca zakłada ryczałt jako poziom/sposób odpłatności, co jest zgodne z art. 14 ustawy o refundacji.

Populacja docelowa

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy populacje docelową oszacowano na podstawie danych demograficznych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących prognoz ludności na lata 2017- 2019 w podziale na płeć skorygowanymi z danymi z publikacji Szponer 2004 określono odsetek dzieci niedożywionych w Polsce. Następnie szacowanie populacji docelowej zawężono między innymi o odsetek

pacjentów którzy wykazują alergię pokarmowe. W analizie wnioskodawcy odsetek takich pacjentów w polucji polskiej ustalono na podstawie publikacji Moszwet 2005 i wynosił on ~40% wśród dzieci niedożywionych. Parametr ten jest kluczowy w obliczaniu populacji docelowej we wnioskowanym wskazaniu, dlatego postanowiono poszukać dodatkowych informacji na temat rozpowszechnienia alergii pokarmowych w populacji dzieci i niemowląt. Z odnalezionych publikacji oraz wytycznych analitycy Agencji wywnioskowali że częstość występowania alergii pokarmowych jest zróżnicowana i zależy m.in. od badanej populacji, jej wieku, zwyczajów żywieniowych, odrębności etnicznych i stopnia rozwoju ekonomicznego danego kraju. Szacuje się, że alergia pokarmowa występuje najczęściej wśród najmłodszych dzieci (ok. 6–8% w okresie niemowlęcym); częstość ta jest mniejsza wśród młodzieży (ok. 3–4%) oraz dorosłych (ok. 1–3%). Niemniej odnaleziono także informacje o wyższym odsetku występowania alergii pokarmowych u niemowląt i małych dzieci. Pomimo iż odsetek dzieci z alergią pokarmową jest kluczowym parametrem w oszacowaniu populacji docelowej dla produktu Infatrini, to w modelu wnioskodawcy nie wpływa on jednak w znaczący sposób na stan budżetu, ze względu na to, że w modelu wnioskodawcy rozpowszechnienie sprzedaży w populacji docelowej jest decydującym czynnikiem wpływającym na budżet.

Koszty hospitalizacji

W analizie wnioskodawcy, koszty hospitalizacji oszacowano na podstawie danych zawartych w publikacji Kłęk 2014. Omawiana publikacja dostarczyła danych na temat średniego kosztu hospitalizacji oraz czasu hospitalizacji pacjentów żywionych przed i po wprowadzeniu HEN (żywienie w warunkach domowych). Badanie zostało wykonane na grupie pacjentów liczącej 456 pacjentów, z których jedynie 15 pacjentów przyjmowało dietę przeznaczoną dla niemowląt. Kluczowym parametrem zmieniającym wnioskowanie jest skrócenie hospitalizacji po wyjściu z ciężkiego niedożywienia, oszacowane na podstawie porównania rozdrobnionej diety domowej podawanej przez zgłębnik oraz HEN w badaniu Kłęk 2014, co budzi zastrzeżenia co do zasadności ich wykorzystania. Autorzy badania Kłęk 2014 wskazują, że skrócenie okresu hospitalizacji wynika z zastosowania świadczenia udzielanego w warunkach ambulatoryjno-domowych, a także że przeprowadzone badanie nie daje podstaw do ilościowej oceny wpływu zastosowanej diety w oderwaniu od wpływu kompleksowej opieki udzielanej w ramach świadczenia HEN. Ponadto, niezależnie od tych wątpliwość w omawianej publikacji koszty oraz liczba dni hospitalizacji w miesiącu nie zostały wyszczególnione dla populacji małych dzieci i niemowląt, co sprawia, że wyciąganie wniosków na podstawie tak zróżnicowanej populacji (wiek, choroba podstawowa), może nie odzwierciedlać rzeczywistego stanu rzeczy. Dodatkowo dane uzyskane z publikacji mogą budzić wątpliwości co do ich wykorzystania, ze względu na to, że dotyczą procedury (żywienie w warunkach domowych) obejmującej populację, która jest wykluczona z populacji docelowej dla produktu Infatrini w wnioskowanym wskazaniu. Także wybór komparatora, którym w publikacji Kłęk 2014 jest żywienie przez zgłębnik rozdrobnionej diety domowej, może budzić zastrzeżenia w analizowanym problemie zdrowotnym.

Z tych względów zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowej analizy scenariusza, w którym założono długością hospitalizacji a co za tym idzie obniżono koszty hospitalizacji. Wyniki scenariusza przedstawiono w rozdziale Obliczenia własne Agencji niższej analizy.

Udział w rynku

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy, udział w rynku poszczególnych schematów uwzględniających środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini oszacowano na podstawie danych sprzedażowych dla środka Infatrini Peptisorb, obejmującymi okres na rok przed wprowadzeniem refundacji oraz dwa lata po uzyskaniu przez niego refundacji. Na podstawie tych danych obliczono procentowy wzrost sprzedaży preparatu Infatrini Peptisorb zaobserwowany po wprowadzeniu refundacji. Według wnioskodawcy ze względu na podobieństwo wskazań dla obu środków spożywczych Infatrini i Infatrini Peptisorb (oba przeznaczone do postępowania dietetycznego w przypadku niedożywienia związanego z chorobą, zaburzeń wzrastania, zwiększonego zapotrzebowania na energię u niemowląt i małych dzieci), przyjęto analogiczny wzrost sprzedaży preparatu Infatrini po wprowadzeniu refundacji.

Według analityków Agencji złożenie to budzi wątpliwości. Produkt Infatrini Peptisorb jest refundowany we wskazaniu zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe, w którym oprócz tego środka zarejestrowano wiele innych produktów. Infatrini, po objęciu refundacją we wnioskowanym wskazaniu będzie jedynym dostępnym, współfinansowanym ze środków publicznych produktem dla małych dzieci i niemowląt z niedożywieniem związanym z chorobą. W związku tym analitycy Agencji uważają, że udział w rynku produktu Infatrini może być wyższy niż prognozowany przez wnioskodawcę, co związane jest z brakiem konkurentów na rynku we wnioskowanym wskazaniu. Rzeczywisty procentowy współczynnik sprzedaży może być również wyższy od tego założonego przez wnioskodawcę z powodu liczebności polucji, której dotyczą oba produkty. Infatrini Peptisorb jest zarejestrowany do użycia u małych dzieci i niemowląt wykazujących alergię pokarmowe – populacja ta nie kwalifikuje się do stosowania

w niej Infatrini. Według danych przytoczonych w analizie wnioskodawcy 37,7% niemowląt oraz 43,8% dzieci do 36 miesiąca życia stanowią dzieci z alergiami pokarmowymi, więc dane sprzedażowe Infatrini Pepetisorb mogą nie przełożyć się na udziały w rynku Infatrini, który obejmie większą populację docelową. Dodatkowo, ze względu na prowadzone przez wnioskodawcę działania (np. kampania reklamowa wielu produktów specjalnego przeznaczenia żywieniowego), które nie były prowadzone w czasie procesu refundacyjnego produktu Infatrini Peptisorb, a mają znaczący wpływ na rozpowszechnienie wiedzy o produkcie w społeczeństwie, analitycy Agencji uważają, że realny udział w rynku produktu Infatrini może być wyższy po wprowadzeniu finansowania ze środków publicznych.

Z uwagi na powyższe przeprowadzono dodatkową analizę scenariusza, w którym zwiększono pięciokrotnie wartość rozpowszechnienia sprzedaży preparatu Infatrini po jego refundacji. Wartości tego wskaźnika ustalono arbitralnie. Wyniki analizy przedstawiono w rozdziale 6.3.3 *Obliczenia własne Agencji*.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w ramach której oszacowano wielkość populacji z zastosowaniem alternatywnych źródeł danych (patrz tabela 23, str. 19 BIA). W analizie wnioskodawcy wariantowi maksymalnemu odpowiada scenariusz „udział w rynku”, natomiast wariantowi minimalnemu odpowiada scenariusz „dawkowanie EF i SF”.

Tabela 19. Wyniki scenariuszy skrajnych

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna (pacjent + NFZ) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy				
Koszty inkrementalne Infatrini	4 458 388	7 052 956	4 542 972	7 186 764
Sumaryczne koszty inkrementalne	-4 564 177	-7 218 964	-5 210 344	-8 241 220
Scenariusz minimalny				
Koszty inkrementalne Infatrini	5 354 348	8 473 055	5 455 930	8 633 806
Sumaryczne koszty inkrementalne	581 231	920 583	-198 419	-313 274
Scenariusz maksymalny				
Koszty inkrementalne Infatrini	4 465 755	7 065 589	4 550 479	7 199 637
Sumaryczne koszty inkrementalne	-5 242 887	-7 973 509	-5 858 671	-8 959 197

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkową analizę, która miała na celu sprawdzenie w jaki sposób zmiana prognozowanej sprzedaży produktu Infatrini w leczeniu niemowląt i dzieci z niedożywieniem związanym z chorobą wpłynie na roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. W analizie wnioskodawcy prognozowany odsetek rozpowszechnienia produktu Infatrini w populacji docelowej wynosił odpowiednio 2,53% w pierwszym roku refundacji oraz 8,45% w drugim roku refundacji. Odsetki mogą nie odpowiadać rzeczywistemu rozpowszechnieniu produktu Infatrini, dlatego przeprowadzono dodatkowy scenariusz w którym założono, że przewidywane rozpowszechnienie sprzedaży środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini będzie pięciokrotnie większe i dotyczyć będzie 25 % populacji docelowej w pierwszym roku refundacji oraz 40% w drugim roku. Argumenty przemawiające za proponowanymi dodatkowymi scenariuszami przytoczono w rozdziale Opis modelu wnioskodawcy 6.3.1. Dodatkowo Analitycy agencji przeprowadzili analizę mającą na celu ustalić wpływ kosztów hospitalizacji na roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz scenariusz, w którym założono zrównanie kosztów hospitalizacji przy pięciokrotnie zwiększonym rozpowszechnieniu Infatrini w populacji docelowej. Średni dzienny koszt hospitalizacji w analizie weryfikacyjnej wnioskodawcy został ustalony na podstawie publikacji Kłęk 2014 i wynosił 584,12 zł. W omawianym scenariuszu analitycy Agencji ustalali arbitralnie parametr średniego dziennego kosztu hospitalizacji na poziomie 0 zł. Wyniki scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne Agencji

Koszty inkrementalne	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna (pacjent + NFZ) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy				
Infatrini	4 458 388	7 052 956	4 542 972	7 186 764
Suma	-4 564 177	-7 218 964	-5 210 344	-8 241 220
Scenariusz: pięciokrotny większy udział w refundacji				
Infatrini	22 169 816	35 055 471	22 590 421	35 720 542
Suma	-22 695 863	-35 880 588	-25 909 000	-40 961 527
Scenariusz: zrównanie długości hospitalizacji				
Infatrini	4 458 388	7 052 956	4 542 972	7 186 764
Suma	4 458 388	7 052 956	3 812 220	6 030 700
Scenariusz: zrównanie długości hospitalizacji + pięciokrotny większy udział w refundacji				
Infatrini	22 169 816	35 055 471	22 590 421	35 720 542
Suma	22 169 816	35 055 471	18 956 679	29 974 532

Zrównanie długości hospitalizacji z perspektywy NFZ będzie wiązało się wydatkami dla budżetu na poziomie 4,5 mln złotych w pierwszym roku refundacji oraz 7,1 mln zł w kolejnym roku. Z perspektywy wspólnej natomiast odpowiednio 3,8 mln oraz 6,0 mln złotych.

Pięciokrotnie większy udział w refundacji produkt Infatrini, niż zakładała analiza wnioskodawcy, będzie wiązało się z oszczędnościami w wysokości 22,7 mln zł w pierwszym roku refundacji i 35,9 mln w kolejnym roku z perspektywy NFZ. Natomiast z perspektywy wspólnej oszczędności wyniosą 25,9 mln zł w pierwszym roku oraz 40,9 mln w kolejnym roku refundacji

Z uwagi na niepewność oszacowania populacji docelowej i rozpowszechnienia w niej produkt Infatrini, a także ze względu na niepewność związaną z różnicą w długości hospitalizacji, przeprowadzono analizę, w której założono zrównanie długości hospitalizacji przy pięciokrotnym wzroście sprzedaży Infatrini. W tym wariancie refundacja z perspektywy NFZ będzie generować koszty dla budżetu w wysokości 22,2 mln i 35,1 mln zł w kolejnych latach oraz z perspektywy wspólnej odpowiednio 19,0 mln w pierwszym roku po objęciu refundacją i 30,0 mln w kolejnym roku.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet zostały przedstawione z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Wprowadzenie refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Infatrini stosowanego w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci spowoduje spadek wydatków z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.

Aby sprawdzić w jaki sposób zmiany w rozpowszechnieniu oraz przy zrównanych kosztach hospitalizacji wpłyną finansowanie z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia, których wyniki oraz argumentację za przeprowadzeniem dodatkowych obliczeń, przedstawiono w rozdziale 6.3.3. Obliczenia Własne Agencji. Zrównanie długości hospitalizacji będzie wiązało się wydatkami dla budżetu, natomiast w wariancie w którym ustalono pięciokrotnie większy udział w refundacji produkt Infatrini, analiza wykazała oszczędności dla budżetu.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Ze względu na wykazanie oszczędności w scenariuszu podstawowym wpływu na budżet, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini we wskazaniu: leczenie niedożywienia związanego z chorobą u niemowląt i małych dzieci przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/> oraz <http://www.lancsmmsg.nhs.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.pcodr.ca> oraz <http://www.health.gov.on.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au> oraz <https://www.tga.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Belgia - <https://kce.fgov.be/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20 września 2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Infatrini. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej:

Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok	Treść wskazania i uzasadnienie
<p>HAS, 2006 Francja</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Komisja ds. Oceny Produktów i Usług uznaje rejestrację produktu INFATRINI, u niemowląt w wieku poniżej 1 roku życia, lub mniej niż 8 kg, u których występuje niedożywienie, lub u których doustne karmienie jest niemożliwe, trudne lub niewystarczające oraz posiadają zdrowy układ pokarmowy, wymagający ograniczonego spożycia objętościowego. Produkt Infatrini może być stosowany także u dzieci wykazujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nieprawidłowe patologie przewodu pokarmowego i oddechowego - Choroby neurologiczne - Wrodzone choroby serca - Wczesne choroby hematologiczne
<p>PTAC, 2013 Australia</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Rekomenduje się wpisanie produktu Infatrini na listę D w następujących wskazanych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent jest ograniczony do stosowania diet płynnych i został zdiagnozowany ze słabnącym wzrostem 2. Pacjent jest pod opieką szpitalnego pediatry, który ma zalecone leczenie preparatem o wysokiej energii dla niemowląt

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 22. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

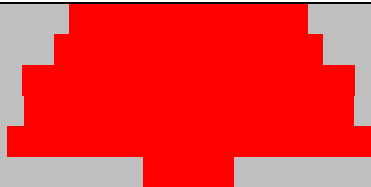
Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	refundacja szpitalna	N/D
Belgia	N/D	N/D	N/D
Bulgaria	N/D	N/D	N/D
Chorwacja	N/D	N/D	N/D
Cypr	N/D	N/D	N/D
Czechy	100%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Dania	60%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Estonia	N/D	N/D	N/D
Finlandia	65%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Francja	60%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Grecja	100%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Hiszpania	100%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Holandia	100%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Irlandia	100%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Islandia	N/D	N/D	N/D
Liechtenstein	N/D	N/D	N/D
Litwa	N/D	N/D	N/D
Luksemburg	80%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Łotwa	N/D	N/D	N/D
Malta	N/D	N/D	N/D
Niemcy	100%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Norwegia	100%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Portugalia	N/D	N/D	N/D
Rumunia	N/D	N/D	N/D
Słowacja	100%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Słowenia	N/D	N/D	N/D
Szwajcaria	100%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Szwecja	N/D	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Węgry	70%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Wielka Brytania	100%	refundacja szpitalna i ambulatoryjna	N/D
Włochy	N/D	N/D	N/D


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Infatrini jest finansowane ze środków publicznych w 16 krajach UE i EFTA. Najczęściej występujący poziom refundacji wynosi 100%. Brak informacji na temat stosowania instrumentów dzielenia ryzyka.

10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 23. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

<p>Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie Gastroenterologii dziecięcej</p>	<p>Prof. nadzw. dr hab. n.med. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie Pediatrii</p>		<p>Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie Neonatologii</p>
<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</p>			
<p>Infatrini jest najlepszą dietą/formułą w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci. Stanowi kompletną wysokoenergetyczną, z podwyższoną zawartością białka dietę. Jest przeznaczona do żywienia dzieci z prawidłowo lub częściowo funkcjonującym przewodem pokarmowym w przypadku niedożywienia związanego z chorobą, niewystarczającego spożycia energii i składników odżywczych oraz dla dzieci z zaburzeniami wzrastania ze zwiększonym zapotrzebowaniem na energię lub/i w przypadku konieczności ograniczenia podaży płynów.</p> <p>Zastosowanie Infatrini może być wskazane w przypadku zaburzeń połykania, mukowiscydozy, MPD, rekonwalescencji po zabiegach operacyjnych, dysplazji oskrzelowo-płucnej.</p> <p>Ocenę efektywności klinicznej Infatrini przeprowadzono w oparciu o wytyczne Cochrane Reviewers - postępowanie dietetyczne w postaci Infatrini cechuje się wysoką skutecznością w porównaniu z najlepszym żywieniem standard w formuła. Uważam, że poszerzenie dostępu do Infatrini przyczyni się nie tylko do zmniejszenia problemu niedożywienia ale może wpłynąć</p>	<p>Wskazane jest finansowanie Infatrini ze środków publicznych spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego.</p>	<p>Preparat Infatrini, jako dieta polimeryczna, wysokobiałkowa i wysokoenergetyczna jest stosowany w leczeniu żywieniowym niemowląt i najmłodszych dzieci (0-18 miesięcy życia) z zaburzeniami wzrastania w przebiegu różnych schorzeń i zaburzeń rozwojowych (w tym m.in. wcześniactwo i jego powikłania, mała masa urodzeniowa, wady serca, mukowiscydoza, celiakia mukowiscydoza, zaburzenia OUN), przy jednocześnie zachowanej lub nieznacznie ograniczonej funkcji przewodu pokarmowego, u których nie udaje się uzyskać właściwego stanu odżywienia w oparciu o mieszanki o typowym składnie białkowo-energetycznym dla dzieci zdrowych. Preparat jest przeznaczony do podaży doustnej, może też być podawany przez zgłębnik. W szczególności preparat o takim składzie jest zalecany u niemowląt o zwiększonym zapotrzebowaniu energetycznym przy jednoczesnych restrykcjach w objętości diety tolerowanej przez dziecko. Preparat o takich właściwościach jest szczególnie przydatny dla dzieci najmłodszych, u których nie jest</p>	<p>INFATRINI jest środkiem żywieniowym stosowanym u noworodków i małych niemowląt z hipotrofią wewnątrzmaciczną lub hipotrofią zewnątrzmaciczną, czyli niedożywieniem, które powstało przed- lub po urodzeniu. Przyczyny tego niedożywienia mogą być różne, najczęściej wynikające z zakażenia wewnątrzmacicznego lub nieprawidłowości łożyska. Hipotrofia zewnątrzmaciczna najczęściej występuje u noworodków urodzonych znacznie przedwcześnie w następstwie przebytych powikłań wcześniactwa, takich jak martwice zapalenie jelit, zespół krótkiego jelita czy dysplazja oskrzelowo-płucna. Powikłania te często utrudniają realizację pełnego żywienia drogą przewodu pokarmowego. Żywienie z użyciem Infatrini poprawia tolerancję karmienia i tempo przyrostu masy ciała.</p>

Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie Gastroenterologii dziecięcej	Prof. nadzw. dr hab. n.med. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie Pediatrii		Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie Neonatologii
pozytywnie na przebieg choroby podstawowej stanowiącej przyczynę niedożywienia, co ma kolosalne znaczenie w procesie prawidłowego rozwoju chorego dziecka.		możliwe zbilansowanie ilościowe i jakościowe diety w oparciu o mieszanki modyfikowane o typowej kaloryczności i zawartości białka z żywnością uzupełniającą (zw. produktami stałymi)	
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych			
Brak odpowiedzi.	Brak odpowiedzi.	-	Brak odpowiedzi.
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych			
Uważam, że Infatrini jako środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego winien być objęty refundacją.	Leczenie żywieniowe drogą doustną, w postaci całkowitego żywienia lub wspomaganego żywieniowego, w przypadku dzieci z niedożywieniem wywołanym chorobą jest postępowaniem z wyboru. Najbardziej efektywną i najtańszą metodą takiego żywienia jest jej stosowanie samodzielnie przez rodziców, opiekunów pacjenta w warunkach domowych. W przypadku niemowląt i małych dzieci obecne na polskim rynku są dwa produkty hiperkaloryczne: Infatrini i Infatrini Poptisorb. Pożądanym jest finansowanie ze środków publicznych (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego) - Infatrini.	Finansowanie powinno wyrównywać różnicę w kosztach, jakie wynikają ze stosowania diety specjalnej w porównaniu z kosztami odżywiania dzieci otrzymujących mieszanki modyfikowane przeznaczone do żywienia zdrowych niemowląt i małych dzieci.	Stosowanie w uzasadnionych przypadkach żywienia z użyciem Infatrini jest uzasadnione zarówno z medycznego, jak i ekonomicznego punktu widzenia. Medyczne wskazania do tego żywienia przedstawiam powyżej. Uzasadnienie ekonomiczne wynika z tego, że w stanach niedożywienia wzrasta ryzyko kosztochłonnych powikłań zdrowotnych. Unikanie zaburzeń żywienia w najmłodszym wieku poprawia rokowanie krótko- i długodystansowe.

10.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie występowało o opinie organizacji reprezentujących pacjentów.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.08.2017 r., znak PLR.4600.823.2017.KWA (data wpływu do AOTMiT 24.08.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu żywieniowego:

- **Infatrini, dieta płyn, 24x125ml (3000 ml), 1 kcal/1 ml, kod EAN 8716900565021**

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, a wnioskowany poziom odpłatności to ryczałt. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej.

Środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Problem zdrowotny

Niedożywienie to zespół objawów niedoboru podstawowych składników odżywczych (węglowodanów, tłuszczy białek, witamin lub pierwiastków śladowych) spowodowany ich niedostateczną podażą (w sytuacji normalnego lub zwiększonego zapotrzebowania), zaburzeniem wchłaniania lub nadmierną utratą w chorobie lub po urazie nasilany przez reakcje zapalną (ostrą lub przewlekłą.) Powoduje zmiany składu ciała oraz pogorszenie sprawności fizycznej oraz wydolności narządów lub układów, zwiększa ryzyko powikłań innych chorób, a także wydłuża czas pobytu w szpitalu oraz jego koszt.

Częstość występowania niedożywienia u chorych hospitalizowanych można znacząco się różnic między krajami, w zależności min. od rodzajów systemów opieki zdrowotnej, metod użytych do definiowania zaburzeń stanu odżywienia czy też od dostępności składników pokarmowych. Według raportu przygotowanego przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w współpracy z UNICEF, globalny odsetek dzieci, u których stosunek masy do wieku mieści się poniżej 2 SD w 2011 wynosił 16%, natomiast globalny odsetek dzieci, u których stosunek masy do wzrostu mieści się poniżej 2 SD w 2011 wynosił 8%. U dzieci i młodzieży długotrwałe niedożywienie może zwiększać ryzyko m.in. do spowolnienia wzrastania, zmniejszenia przyrostu masy ciała oraz osłabienie funkcji odpornościowych organizmu. Niedożywienie u dzieci rozpoznaje się wówczas, gdy niedobór masy ciała badanego dziecka przekracza 2 SD od średniej dla wieku i wzrostu, czyli mieści się poniżej 3. centyla na siatce centylowej. Wartości mieszczące się w granicach 1,5–2 SD i/lub między 3. a 10. centylem, traktować należy jako pograniczne normy, wymagające obserwacji (uzupełnienia i uaktualnienia wywiadu) oraz kontrolnych badań klinicznych i biochemicznych.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu nie jest refundowany żaden produkt.

Wnioskodawca na podstawie opinii eksperta, jako komparator dla Infatrini wskazał standardową dietę opartą o produkty Babilon (Babilon 1 z Pronutra, Babilon Profutura 1, Babilon 2 z Pronutra, Babilon Profutura 2, Babilon Junior 3 z Pronutra, Babilon Profutura 3, Babilon Junior 4 z Pronutra).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do oceny skuteczności klinicznej w AKL wnioskodawcy włączono 4 badania z randomizacją porównujące efektywność kliniczną stosowania formuły wzbogaconej (EF, Infatrini) z formułą standardową: van Waardenburg 2009/de Betue 2011, Clarke 2007, Evans 2006 oraz Brunton 1998. W niniejszej AWA przedstawiono szczegółowe wyniki dla wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, za wyjątkiem badania Brunton 1998 – szczegółowe wyjaśnienia w rozdziale 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy oraz 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy). Wyniki z badania Brunton 1998 opisano w ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w rozdziale 4.2.2.1 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Wyniki badań w zakresie parametrów antropometrycznych a także zmian w masie i długości ciała dzieci IS wykazały IS różnice między grupami jedynie w przypadku zmiany w standaryzowanej długości ciała (z-score) u chłopców (Clarke 2007) (p=0,02).

W przypadku spożycia formuły, poboru energii i składników odżywczych oraz ich metabolizmu i bilansu w organizmie wyniki badań (zakwalifikowanych przez analityków Agencji jako właściwe), wykazały statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej w przypadku większości ocenianych punktów końcowych. Jedynie w przypadku spożycia formuły, zmiany poziomu sodu (zarówno w osoczu jak i w moczu) oraz zmiany poziomu potasu w osoczu, ocenianych w badaniu Clarke 2007, a także ocenianych w badaniu van Waardenburg 2009/de Betue 2011: całkowitego wydalania azotu z moczem (TUN) w dniu 5. – utlenianie białka (mg/kg/dzień), całkowitego utleniania białka w organizmie (g/kg/24h), ujemnego bilansu białka w organizmie (katabolizm), stężenia aminokwasów ogółem w osoczu w dniu 5. ($\mu\text{mol/l}$), nie odnotowano IS różnic między analizowanymi grupami.

Dodatkowo, w badaniu van Waardenburg 2009/de Betue 2011 oceniano takie punkty końcowe jak objętość treści żołądkowej (ml/24h) (MD (95% CI)=5,1 (2,71; 7,49); $p<0,001$) oraz współczynnik oddechowy (RQ) w dniu 5 (MD (95%CI)= 0,05 (0,006; 0,094); $p=0,03$).

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść komparatora w analizowanej populacji pacjentów zanotowano w przypadku punktu końcowego utlenianie tłuszczu (badanie van Waardenburg 2009/de Betue 2011).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (EF - Infatrini vs SF) na korzyść ocenianej interwencji w przypadku: liczby defekacji w dniach 1-2 zastosowanego leczenia (bowel actions) (badanie Evans 2006). Nie odnotowano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów w przypadku utraty pacjentów z badania ogółem, liczby defekacji w dniach 3-4 (Evans 2006), liczby defekacji/dzień (Clarke 2007), ilości wydalanego stolca (van Waardenburg 2009/de Betue 2011). Dodatkowo brak różnic między grupami odnotowano w przypadku liczby wymiotów w dniach 1-2 i 3-4 (Evans 2006) i liczby wymiotów/dzień (Clarke 2007, van Waardenburg 2009/de Betue 2011).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów porównującą Infatrini i standardową dietę w rocznym horyzoncie czasowym. Dane o skuteczności klinicznej zaczerpnięto z badania Brunton 1998, które z uwagi na odmienny skład ocenianej interwencji nie może stanowić podstawy do oceny produktu Infatrini (patrz rozdział 4.1.3 Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy oraz 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy). Wątpliwości budzi także dopasowanie liniowej zależności w stosunku do oceny odsetka pacjentów poniżej 3 centyla wzrostu, na podstawie pojedynczej oceny pacjentów po 3 miesiącach terapii. Dodatkowo kluczowym parametrem zmieniającym wnioskowanie jest skrócenie hospitalizacji po wyjściu z ciężkiego niedożywienia, oszacowane jednak na podstawie porównania rozdrobnionej diety domowej podawanej przez zgłębnik oraz HEN w badaniu Kłęk 2014 (patrz rozdział 6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy). Autorzy badania Kłęk 2014 wskazują, że skrócenie okresu hospitalizacji wynika z zastosowania świadczenia udzielanego w warunkach ambulatoryjno-domowych, a także że przeprowadzone badanie nie daje podstaw do ilościowej oceny wpływu zastosowanej diety w oderwaniu od wpływu kompleksowej opieki udzielanej w ramach świadczenia HEN. Mając na uwadze powyższe wątpliwości, analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie można uznać za adekwatnej w stosunku do wnioskowanej interwencji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz świadczeniobiorcy w przypadku refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini.

Populację docelową dla produktu Infatrini stanowią dzieci i niemowlęta z niedożywieniem związanym z chorobą.

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wnioskodawcy uzyskane dla perspektywy NFZ wskazują, iż podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o 4,56 mln zł i 7,22 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, a roczny nakład finansowy płatnika publicznego w scenariuszu nowym wyniesie 831,7 mln zł w pierwszym roku i 824 mln zł w drugim roku.

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wnioskodawcy uzyskane dla perspektywy wspólnej wskazują, iż podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o 5,21 mln zł i 8,24 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, a roczny nakład finansowy płatnika publicznego w scenariuszu nowym wyniesie 844,9 mln zł w pierwszym roku i 836,7 mln zł w drugim roku.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na zmianę wyników mają założenia dotyczące maksymalnego dawkowania EF i SF oraz przyjęcie minimalnych i maksymalnych udziałów w rynku Infatrini po wprowadzeniu produktu do refundacji.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania Agencji nie odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne dla ocenianego problemu decyzyjnego.

12. Źródła

Problem zdrowotny	
Krawczyński	Krawczyński M., Niedożywienie (hipotrofia). Niedobór masy ciała, (dostęp online: http://pediatria.mp.pl/zywienie/74848,niedozywienie-hipotrofia-niedobor-masy-ciala (wrzesień 2017)).
Szczekliak 2016	Kłęk S., Pertkiewicz M. Niedożywienie W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Kraków: Medycyna Praktyczna 2016
WHO 2012	United Nations Children's Fund, World Health Organization, The World Bank. UNICEF-WHO-World Bank Joint Child Malnutrition Estimates. (UNICEF, New York; WHO, Geneva; The World Bank, Washington, DC; 2012).
Analiza Kliniczna	
van Waardenburg 2009/de Betue 2011	van Waardenburg D, de Betue C, Joosten K, A double-blind randomized, controlled trial of protein energy-enriched formula administered to critically ill infants, Pediatrics, 2008, vol. 121, suppl 2, S99-S100.
	van Waardenburg DA, de Betue CT, Goudoever JB, Zimmermann LJ, Joosten KF Critically ill infants benefit from early administration of protein and energy-enriched formula: a randomized controlled trial Clin Nutr. 2009; 2009 Jun;28(3): 249 – 255.
	de Betue CT, Waardenburg DA, Deutz NE, Eijk HM, Goudoever JB, Luiking YC, Zimmermann LJ, Joosten KF Increased protein-energy intake promotes anabolism in critically ill infants with viral bronchiolitis: a double-blind randomised controlled trial Arch Dis Child. 2011; 96: 817 – 822.
	de Betue CT, Joosten KF, Deutz NE, van Waardenburg DA Arginine appearance and no synthesis in critically ill children can be increased with a protein-energy enriched enteral formula Clin Nutr Suppl. 2012; 7(1): 7 – 8.
	de Betue CT, Joosten KF, Deutz NE, Vreugdenhil AC, Waardenburg DA Arginine appearance and nitric oxide synthesis in critically ill infants can be increased with a protein-energy-enriched enteral formula The American journal of clinical nutrition. 2013; 98: 907 – 916.
Brunton 1998	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.
Clarke 2007	Clarke SE, Evans S, Macdonald A, Davies P, Booth IW Randomized comparison of a nutrient-dense formula with an energy-supplemented formula for infants with faltering growth J Hum Nutr Diet. 2007; 2007 Aug;20(4): 329 - 339.
Evans 2006	Evans S, Twaissi H, Daly A, Davies P, Macdonald A Should high-energy infant formula be given at full strength from its first day of usage? J Hum Nutr Diet. 2006; 2006 Jun;19(3): 191 – 7.
Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet	
Kłęk 2014	Klek S., Hermanowicz A., Dziwiszek G., et al.: 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
Mowszet 2005	Mowszet K., Piasecka A., Reich M., et al.: Causes of Malnutrition in Children under the Age of 5 Years in Own Material. Adv Clin Exp Med 2005, 14, 2, 315–322
Szponar 2004	Szponar L., Ołtarzewski M., Epidemiologia niedożywienia dzieci i młodzieży w Polsce, Pediatria Współczesna, Gastroenterologia, Hepatologia i Żywność Dziecka, 2004, 6(1): 13-17.
Rekomendacje kliniczne	
ESPGHAN 2010	Braegger C., Decsi T., Dias J.A., Practical Approach to Paediatric Enteral Nutrition: A Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition, ESPGHAN Committee on Nutrition. JPGN Vol 51, Nr 1, July 2010.
POLSPEN 2005	Pertkiewicz M., Korta T., Książek J. Standard żywienia pozajelitowego i żywienia dojelitowego. Polskie Towarzystwo Żywności Pozajelitowego i Dojelitowego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005
WHO 2013	WHO. <i>Guideline: Updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children.</i> Geneva: World Health Organization; 2013.
Rekomendacje refundacyjne	
HAS 2006	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-469.pdf
PTAC 2013	https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-special-foods-subcommittee-minutes-2014-02.pdf
Inne	
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51)

13. Załączniki

1. [REDACTED]: Analiza problemu decyzyjnego dla środka spożywczego o specjalnym przeznaczeniu medycznym Infatrini w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci, Kraków, lipiec 2017
2. [REDACTED]: Analiza efektywności klinicznej dla środka spożywczego o specjalnym przeznaczeniu medycznym Infatrini w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci, Kraków, lipiec 2017
3. [REDACTED]: Analiza ekonomiczna dla środka spożywczego o specjalnym przeznaczeniu medycznym Infatrini w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci, Kraków, lipiec 2017
4. [REDACTED]: Analiza wpływu na system ochrony dla środka spożywczego o specjalnym przeznaczeniu medycznym Infatrini w postępowaniu dietetycznym w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci, Kraków,
5. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla środka spożywczego o specjalnym przeznaczeniu medycznym Infatrini w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT, znak OT.4350.13.2017.KD.2 Kraków, 31.08.2017 r.